

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Projet d'Avis  
7 novembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 17 octobre 2018*

***phényléphrine*****NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE, collyre en solution**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 321 720 8 5)

**NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution**

Falcon de 5 ml (CIP : 34009 321 721 4 6)

**NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidose**

Boîte de 100 unidoses (CIP : 34009 323 143 8 6)

Laboratoire EUROPHTA

Code ATC	<b>S01FB01 (mydriatique)</b>
Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission</li> <li>▪ Renouvellement de l'inscription uniquement pour <b>NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyres en solution</b></li> </ul>
Listes concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyre en solution : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) et Collectivités (CSP L.5123-2)</b></li> <li>▪ <b>NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidoses : Collectivité</b></li> </ul>
Indications concernées	<p><b>Ce collyre est indiqué pour obtenir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une mydriase à visée diagnostique</li> <li>- Une mydriase thérapeutique</li> <li>- Une mydriase préopératoire</li> </ul>

***Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de première intention pour l'obtention d'une mydriase à visée diagnostique, d'une mydriase thérapeutique ou d'une mydriase préopératoire.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE, collyre en solution : 02/05/1979  NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution : 02/05/1979  NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en récipient unidose : 30/10/1979</p> <p><u>Rectificatif d'AMM suite aux données concernant les effets indésirables graves chez l'enfant et le nouveau-né</u> ayant modifié les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », Mises en garde spéciales et précaution d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Effets indésirables » et « Surdosage » :</p> <p>NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE, collyre en solution : 30/12/2015  NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution : 09/02/2012  NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en récipient unidose : 09/02/2012</p> <p><u>Autres rectificatifs :</u>  NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyre en solution :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 08/02/2016 : modification de la rubrique « Effets indésirables » concernant la population pédiatrique</li> <li>- 11/04/2018 : modification de la rubrique « Effets indésirables » concernant des effets indésirables cutanés</li> <li>- 31/05/2018 : modification de la rubrique « Posologie et mode d'administration</li> </ul> <p>NEOSYNEPHRINE 10 %, collyre en solution en récipient unidose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17/03/2016 : modification de la rubrique « Effets indésirables » concernant la population pédiatrique</li> <li>- 11/04/2018 : modification de la rubrique « Effets indésirables » concernant des effets indésirables cutanés</li> <li>- 31/05/2018 : modification de la rubrique « Posologie et mode d'administration</li> </ul> <p>Voir le détail des modifications en annexe.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	<p>S                    Organes sensoriels  S01                Médicaments ophtalmologiques  S01F              Mydriatiques et cyclopégiques  S01FB            Sympathomimétiques, anti-glaucomeux exclus  S01FB01        phényléphrine</p>

## 02 CONTEXTE

---

Suite aux données de la littérature et des rapports pharmacovigilance rapportant des effets indésirables cardiovasculaires graves chez l'enfant et le nouveau-né, après administration de collyre à base de phényléphrine, les spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE dosées à 5 % (flacon multidose) et à 10 % (flacon multidose et unidose) ont été contre-indiquées chez l'enfant de 0 à 11 ans (modifications du 09/02/2012 et du 30/12/2015).

Cette contre-indication a été étendue, le 30/12/2015, aux sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.

A la demande de l'ANSM, une présentation unidose dosée à 2,5 %, plus adaptée à la population pédiatrique et aux personnes âgées, réservée à l'usage hospitalier, a été mise à disposition (AMM du 25/06/2014). Dans son avis du 17/06/2015, la Commission a évalué le service médical rendu (SMR) par NEOSYNEPHRINE 2,5 % FAURE comme important dans les indications de l'AMM et a souhaité, dans ce contexte de pharmacovigilance, réévaluer le niveau de SMR des collyres NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % chez l'adulte.

La Commission examine également la demande de renouvellement d'inscription des spécialités NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyres en solution inscrites sur la listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013. Lors du précédent renouvellement d'inscription de ces spécialités, la Commission avait considéré que leur SMR était important dans l'ensemble des indications de l'AMM (avis du 09/05/2012).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Ce collyre est indiqué pour obtenir :

- une mydriase à visée diagnostique,
- une mydriase thérapeutique,
- une mydriase préopératoire. »

## 04 POSOLOGIE

---

*Population cible* : Adultes, enfants à partir de 12 ans et sujets âgés sans comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.

### ► NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE, collyre en solution

#### « **Posologie**

1 goutte de collyre (environ 40 µl) contient 2 mg de substance active (chlorhydrate de phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient environ 125 gouttes de collyre.

#### **Adultes :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations.

Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>).

#### **Adolescents (12 à 18 ans) :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser deux instillations (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>). »

---

<sup>1</sup> Du RCP.

## ► NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution

### « Posologie

1 goutte de collyre (environ 40 µL) contient 4,0 mg de principe actif (chlorhydrate de phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient environ 125 gouttes de collyre.

#### **Adultes :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations.

Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>).

#### **Adolescents (12 à 18 ans) :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser deux instillations (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>). »

## ► NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidose

### « Posologie

1 goutte de collyre (environ 35 µl) contient 3,5 mg de substance active (chlorhydrate de phényléphrine).

L'unidose de 0,4 ml contient environ 11 gouttes de collyre.

#### **Adultes :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations.

Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>).

#### **Adolescents (12 à 18 ans) :**

Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser deux instillations (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>). »

## ► NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidose

## ► NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE, collyre en solution

## ► NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution

## ► NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidose

### « Mode d'administration

Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes:

- Se laver soigneusement les mains
- Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.
- Pour éviter l'ingestion, surtout chez l'enfant, voir la rubrique 4.4<sup>1</sup> « Mises en garde et précautions particulières d'emploi ».
- Rebouchez soigneusement le flacon après utilisation.

Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La mydriase<sup>2</sup> est une dilatation de la pupille obtenue par l'instillation dans l'œil d'un agent pharmacologique dit mydriatique. Elle provoque une vision floue et un éblouissement dû à une sensibilité à la lumière pendant plusieurs heures. L'obtention d'une mydriase est nécessaire dans les situations suivantes :

### ► Mydriase à visée diagnostique

La mydriase déclenchée par des mydriatiques favorise certains examens ophtalmologiques comme l'examen de la rétine lors d'un décollement postérieur du vitré<sup>3</sup>, et certaines interventions chirurgicales ophtalmiques, pour l'examen des structures internes de l'œil tels que :

- L'examen biomicroscopique bilatéral<sup>4,5</sup> (par une lampe à fente) du fond d'œil après dilatation pupillaire permet le diagnostic et la définition du type de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (exsudative ou atrophique).
- L'angiographie à la fluorescéine<sup>4</sup>, réalisée après dilatation pupillaire, permet le diagnostic de la DMLA.
- Les photographies du fond d'œil (rétinographie) avec ou sans dilatation pupillaire ainsi que l'ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente avec dilatation pupillaire (examen du fond d'œil)<sup>6,7</sup> sont des actes permettant le dépistage annuel de la rétinopathie diabétique (RD) et le diagnostic.

L'insuffisance<sup>2,6</sup> de dilatation naturelle de la pupille est fréquente chez les diabétiques, chez les patients atteints de cataracte et chez les sujets âgés influant sur la qualité des photographies du fond d'œil, ainsi un recours à un collyre mydriatique est nécessaire.

En l'absence de dilatation pupillaire, le taux de clichés de mauvaise qualité augmente significativement avec l'âge pour atteindre 30 % au-delà de 80 ans. Aussi, en raison du myosis réactionnel au flash, le taux de patients ayant des clichés non interprétables augmente avec le nombre de photographies prises par œil. Une dilatation pupillaire permet donc de réduire significativement le taux de clichés non interprétables.

- La tomographie par cohérence optique (ou *Optical Coherence Tomography*, OCT) avec mydriase<sup>8</sup> est potentiellement intéressante dans le diagnostic de la plupart des pathologies affectant la rétine au niveau de la macula et de la papille optique, notamment la DMLA, les œdèmes maculaires, la RD, les pathologies de la jonction vitréo-rétinienne, la myopie forte avec néovaisseaux choroïdiens (NVC) et le glaucome à angle ouvert.

---

<sup>2</sup> HAS. Recommandations en santé publique. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. Argumentaire. Service évaluation économique et santé publique. Argumentaire. Décembre 2010.

<sup>3</sup> SFO. Fiche d'information aux médecins. Suivi d'un patient présentant les signes d'un décollement postérieur du vitré. 25/09/2014.

[http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECCIN/Suivi\\_decollement\\_posterieur\\_du\\_vitre.pdf](http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECCIN/Suivi_decollement_posterieur_du_vitre.pdf)

<sup>4</sup> HAS. Recommandations en santé publique. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Argumentaire scientifique. Juin 2012.

<sup>5</sup> Traitements de l'uvéïte. <http://uveite.fr/traitements-uveite/>

<sup>6</sup> SFO. Recommandations et Conférences de consensus en Ophtalmologie. Recommandations médicales pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil. 2007.

<sup>7</sup> HAS. Service évaluation des actes professionnels. Interprétation des photographies du fond d'œil, suite à une rétinographie avec ou sans mydriase. Classement CCAM : 02.01.04 – code : non codé. Juillet 2007.

<sup>8</sup> HAS. Service évaluation des actes professionnels. Tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique. Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001. Juin 2007.

### ► Mydriase thérapeutique

La mydriase dite thérapeutique est consécutive à une application de collyre pour traiter une affection telle que les inflammations uvéales, ou pour pratiquer des examens ophtalmologiques tels qu'un fond d'œil, ou que l'OCT pour le suivi de certaines pathologies<sup>8,9</sup>.

### ► Mydriase préopératoire

Le traitement de la rétine par photocoagulation au laser, après mydriase, est nécessaire pour les maladies suivantes qui risquent d'entraîner une baisse visuelle plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la perte définitive de la vision<sup>10,11</sup> :

- Déchirure ou trou de la rétine,
- Rétinopathie diabétique,
- Rétinopathie des prématurés,
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Une dilatation préopératoire est donc nécessaire avant la photocoagulation au laser ou lors de l'examen complet de l'œil avant la chirurgie de la cataracte<sup>12,13</sup>.

Deux types de collyres mydriatiques sont utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire<sup>14</sup> :

- les agents anticholinergiques et antimuscariniques représentés par les collyres atropiniques et dérivés : atropine, cyclopentolate, homatropine et tropicamide
- les agents alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine
- une association fixe de ces deux types de collyre.

Les enquêtes de pharmacovigilance réalisées sur les collyres mydriatiques ont mis en évidence l'existence de cas graves d'effets indésirables cardio-vasculaires, parfois mortels, chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques<sup>14</sup>. Ces données ont conduit l'ANSM à prendre les mesures suivantes :

- contre-indiquer la phényléphrine collyre 5 % et 10 % chez l'enfant de moins de 12 ans et chez certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves ;
- réserver l'atropine collyre à 1 % aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans ;
- renforcer l'information contenue dans l'AMM sur les mesures de sécurité d'administration des collyres mydriatiques afin d'éviter le passage systémique, notamment chez le prématuré qui présente des risques accrus.

Pour tous les collyres mydriatiques, il est fait mention dans le RCP du risque de toxicité plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.

Les deux classes de collyres mydriatiques (anticholinergiques et alpha-mimétiques) couvrent le besoin médical pour l'obtention d'une mydriase lorsqu'elle est nécessaire.

---

<sup>9</sup> Le Guide De La Vue. Myosis et mydriase de la pupille. <http://www.guide-vue.fr/glossaire/myosis-mydriase>

<sup>10</sup> SFO et SNOF. Traitement de la rétine par laser. Fiches nationales créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF). Fiche révisée en novembre 2009. <http://www.sfo.asso.fr>,

<sup>11</sup> ANAES. Service évaluation des technologies Service évaluation économique. Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Septembre 2001.

<sup>12</sup> INSERM. Dossiers d'information. Cataracte. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/cataracte>

<sup>13</sup> ANAES. Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Evaluation des Technologies. Février 2000.

<sup>14</sup> ANSM. Rapport - Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Mars 2017.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des autres collyres mydriatiques (anticholinergiques et alphamimétiques ou association des deux) ayant une AMM chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

NOM (DCI)	Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
<b>ATROPINE ALCON 1 %</b> , collyre (atropine)	ALCON FRANCE	non	Traitement des inflammations uvéales : - uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures, - réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical. Cycloplégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique) en particulier en présence d'un strabisme accommodatif. Dans certains cas, utilisation pour réaliser une pénalisation optique dans le traitement de l'amblyopie en particulier unilatérale.	21/09/2016 Renouvellement de l'inscription	Important	Oui
<b>ATROPINE 1 % FAURE</b> , collyre en récipient unidose (atropine)	EUROPHTA	non	Les indications sont limitées à : En diagnostic : dilatation pour examen au cabinet de l'ophtalmologiste. En thérapeutique : kératites, uvéites, iridocyclites.	NA	NA	Non (Collectivités)
<b>ISOPTO-HOMATROPINE</b> , collyre (homatropine)	ALCON	non	Examen de la réfraction sous cycloplégie. Iritis, uvéites, iridocyclites. Sclérites et épisclérites. Kératite ponctuée superficielle. En strabologie : au cours des strabismes, accommodatifs essentiellement.	NA	NA	Non
<b>MYDRIATICUM 0,5 %</b> , collyre (tropicamide)	THÉA	non	Mydriase à visée diagnostique, Mydriase thérapeutique.	05/07/2017 Renouvellement de l'inscription	Important	Oui
<b>MYDRIATICUM 2 mg/0,4 ml</b> , collyre en récipient unidose (tropicamide)	THÉA	non	Obtention d'une mydriase : à but diagnostic : permettant la réalisation des examens du fond d'œil; à but thérapeutique : en particulier, en préopératoire et avant photo coagulation.			B/1 : Oui (B/20 et B/100 : Collectivités)

NOM (DCI)	Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
<b>NEOSYNEPHRINE 2,5 % FAURE</b> , collyre en récipient unidose (chlorhydrate de phényléphrine)	EUROPHTA	oui	Ce collyre est indiqué pour obtenir : une mydriase à visée diagnostique, une mydriase thérapeutique, une mydriase préopératoire.	17/06/15 Inscription	Important	Non (Collectivités)
<b>SKIACOL 0,5%</b> , Collyre en récipient unidose (chlorhydrate de cyclopentolate)	ALCON	non	Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction. Diagnostic des ésootropies postchirurgicales. Dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.	NA	NA	Non (en cours d'examen par la CT)
<b>MYDRIASERT</b> , Insert ophtalmique (tropicamide, phényléphrine)	THÉA	oui	Mydriase : préopératoire, ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante.	NA	NA	Non (Collectivités)

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Il convient de noter cependant que MYDRYASERT n'est pas indiqué chez l'adolescent.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 07.1 NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE et 10 % FAURE, collyres en solution

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	<b>13 décembre 2006</b> Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyre en solution
<b>Indication</b>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : <ul style="list-style-type: none"><li>- une mydriase à visée diagnostique,</li><li>- une mydriase thérapeutique,</li><li>- une mydriase préopératoire.</li></ul>
<b>SMR (libellé)</b>	Le laboratoire n'a fourni aucune donnée susceptible de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à celle mentionnée dans le précédent avis de la Commission de la Transparence. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Le service médical rendu par ces spécialités <b>reste important</b> dans les indications de l'AMM.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	<b>9 mai 2012</b> Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyre en solution
<b>Indication</b>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : <ul style="list-style-type: none"><li>- une mydriase à visée diagnostique,</li><li>- une mydriase thérapeutique,</li><li>- une mydriase préopératoire.</li></ul>
<b>SMR (libellé)</b>	Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité ou de sécurité d'emploi. Les données acquises de la science sur l'obtention d'une mydriase, sa nécessité et ses modalités ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 13 décembre 2006. Certaines interventions ophtalmologiques, telle la chirurgie de la cataracte, nécessitent une mydriase persistante tout au long de l'intervention. NEOSYNEPHRINE a pour objectif de déclencher la mydriase par dilatation pupillaire. En dehors de la chirurgie, la mydriase peut également être utilisée pour le traitement d'une pathologie rétinienne, vitrénienne ou du cristallin, par photocoagulation laser ou d'autres techniques. Lors de l'examen du fond d'œil, la mydriase permet de visualiser la surface de rétine la plus large possible. Le rapport efficacité/ effets indésirables de ces spécialités est important. Il existe des alternatives. Le service médical rendu par ces spécialités <b>reste important</b> dans les indications de l'AMM.

### 07.3 NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyres en récipient unidose (B/100)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	14 janvier 2004 Inscription Collectivités d'un conditionnement en boîte de 100 unidoses en complément aux conditionnements en boîte de 20 unidoses et en flacon de 5 ml : NEOSYNEPHRINE FAURE 5 %, collyre en récipient unidose (B/100) (radié en 2013) NEOSYNEPHRINE FAURE 10 %, collyre en récipient unidose (B/100)
<b>Indication</b>	Ce collyre est indiqué pour obtenir : <ul style="list-style-type: none"><li>- une mydriase à visée diagnostique,</li><li>- une mydriase thérapeutique,</li><li>- une mydriase préopératoire.</li></ul>
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu de cette spécialité est important.

### 08.1 Efficacité

Une recherche bibliographique a permis d'identifier 10 études comparatives randomisées, exceptées pour les études avec l'insert ophtalmique MYDRIASERT, et conformes à l'AMM en termes d'indication et de posologie ayant évalué l'efficacité de la phényléphrine (voir le résumé des études dans le Tableau 1) :

- 1 étude chez l'adulte pour ayant comparé la phényléphrine 2,5 % à la phényléphrine 10 %, en association au tropicamide, en termes de diamètre pupillaire lors d'un fond d'œil : Motta et al., 2009<sup>15</sup>
- 3 études ayant comparé l'insert ophtalmique MYDRIASERT (tropicamide, phényléphrine) à la phényléphrine 10 % :
  - Korobelnik et al., 2004<sup>16</sup>
  - Caruba et al., 2006<sup>17</sup>
  - Torrón et al., 2013<sup>18</sup>
- 1 étude ayant comparé la phényléphrine 2,5 % à la phényléphrine 10 % et à MYDRIASERT :
  - Morgado et al., 2010<sup>19</sup>
- 2 études comparatives réalisées dans des populations particulières :
  - chez des patients diabétiques adultes ayant des iris foncés qui a comparé la phényléphrine 2,5 % à la phényléphrine 10 % sur la mydriase : Suwan- Apichon et al., 2010<sup>20</sup>
  - chez des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques ayant évalué la mydriase obtenue avec l'association phényléphrine 10 % + tropicamide 1 % : Coblentz et al., 2009<sup>21</sup>

---

<sup>15</sup> Motta MM, Coblentz J, Fernandes BF, Burnier MN Jr. Mydriatic and cardiovascular effects of phenylephrine 2.5% versus phenylephrine 10%, both associated with tropicamide 1 %. *Ophthalmic Res* 2009;42:87-9.

<sup>16</sup> Korobelnik JF , Tavera C, Renaud-Rougier MB, El Meski S, Colin J. [The Mydriaser insert: an alternative to eye drops for preangiographic mydriasis]. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27:897-902.

<sup>17</sup> Caruba T , Couffon-Partant C, Oliary J, Tadayoni R, Limelette N, Gaudric A. [Efficacy and efficiency of preoperative mydriasis: drops versus ocular insert]. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29:789-95.

<sup>18</sup> Torrón C, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Leciñena J, Pérez-Iñigo A. Use of a new ocular insert versus conventional mydriasis in cataract surgery. *Biomed Res Int*. 2013;2013:849349..

<sup>19</sup> Morgado G, Barros P, Martins J, Lima A, Martins N. Comparative study of mydriasis in cataract surgery: topical versus Mydriaser versus intracameral mydriasis in cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:989-93.

<sup>20</sup> Suwan-Apichon O, Ratanapakorn T, Panjaphongse R, Sinawat S, Sanguansak T, Yospaiboon Y. 2.5% and 10% phenylephrine for mydriasis in diabetic patients with darkly pigmented irides. *J Med Assoc Thai* 2010;93:467-73.

<sup>21</sup> Coblentz J, Motta MM, Fernandes BF, Burnier MN Jr, Vianna RN. Comparison between obtained mydriasis in type 2 diabetics and non-diabetic patients. *Curr Eye Res*. 2009;34:925-7.

**Tableau 1 : Résumé des études d'efficacité avec la néosynéphrine 5 % et 10 %**

Etude	Objectifs	Type d'étude	Traitements et Effectifs N	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
<b>Motta (2009)</b>	Evaluer les effets sur le diamètre pupillaire de la phényléphrine (PE) 2,5 % versus 10 % en association au tropicamide (T) Lors d'un <b>examen du fond d'œil</b>	Randomisée, simple aveugle (lecture du diamètre pupillaire en aveugle).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PE 2,5 % + T 1 % (n = 29)</li> <li>▪ PE 10 % + T 1 % (n = 29)</li> </ul> Au total, 116 yeux traités.	1 goutte de chaque collyre dans chaque œil à 5 min d'intervalle. 1 goutte d'anesthésique (proxymétacaïne 0,5 %) 1 min avant les mydriatiques.	Diamètre pupillaire mesuré au pupillomètre 40 min avant et après l'instillation des collyres.	En association avec T 1 % : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PE10 % &gt; PE 2,5 % sur la variation du diamètre pupillaire : variation de 4,76 mm versus 3,87 m (p &lt; 0,001).</li> <li>▪ % de patients avec variation ≥ 7 mm comparable entre les groupes (81 % avec PE 2,5 % versus 84 % avec PE 10 %)</li> </ul>
<b>Korobelnik (2004)</b>	Comparer l'association PE + T de MYDRIASERT versus PE 10 % + T 0,5 % en collyres lors d'une <b>angiographie à la fluorescéine</b>	Randomisée, ouverte, monocentrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MYDRIASERT (n=36)</li> <li>▪ PE 10 % + T 0,5 % (n = 36)</li> </ul>	MYDRIASERT : Pose de l'insert ophtalmique dans le cul de sac conjonctival jusqu'à obtention d'une mydriase ≥ 7 mm. Le reste de principe actif dans l'insert était ensuite dosé. PE + T : 1 goutte de chaque collyre administré à 15 min d'intervalle.	Obtention d'une mydriase ≥ 7 mm dans les 2 heures suivant l'administration des produits. Mesure du diamètre pupillaire avec un pupillomètre Colvar.	Tous les patients ont obtenu une mydriase stable permettant de réaliser l'examen. Le diamètre pupillaire moyen a été de 7,4 ± 0,5 mm avec MYDRIASERT et de 7,4 ± 0,4 mm avec PE 10 % + T 0,5 %. Avec MYDRIASERT : Délai d'obtention de la mydriase de 10 min plus long mais délai de récupération de la vision de près plus court de 15 min dose de principe actif 5 à 10 fois inférieur.
<b>Caruba (2006)</b>	Comparer un protocole de mydriase comportant MYDRIASERT à un protocole comportant uniquement des collyres en <b>pré-opératoire (chirurgie de la cataracte principalement)</b>	Randomisée, ouverte, monocentrique, simple insu pour le chirurgien.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Groupe insert</u> : MYDRIASERT + atropine 1 % + diclofénac 0,1 % (n = 25)</li> <li>▪ <u>Groupe collyres</u> : PE 10 % + T 0,5 % + Atropine 1 % + diclofénac 0,5 % (n = 26)</li> </ul>	A J-1 : 1 goutte d'atropine et 1 goutte de diclofénac  A J0 : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insert : MYDRIASERT (2 h max) + 1 goutte d'atropine et 1 goutte de diclofénac (Collyres : 1 goutte atropine + 1 goutte de diclofénac puis à T15 min et toutes les 15</li> </ul>	Intensité de la mydriase	<p><u>Après 15 min</u> : groupe collyres &gt; MYDRIASERT : (5,78 ± 1,86 mm versus 4,64 ± 1,49 mm (p = 0,011)</p> <p><u>Avant chirurgie</u> : 9,44 ± 1,17 (groupe collyres) versus 9,05 ± 1,54 mm (groupe insert + collyres). La dilatation a été jugée insuffisante pour un seul patient du groupe insert.</p>

				min 1 goutte de PE et 1 goutte de T jusqu'à mydriase $\geq$ 5 mm puis nouvelle administration si perte de la mydriase.		
<b>Torrón (2013)</b>	Comparer MYDRASERT à l'association de collyres T 1 % + PE 10 % + cyclopentolate 1 % sur la mydriase lors de la <b>chirurgie de la cataracte</b>	Randomisée, ouverte, monocentrique, chirurgiens en aveugle	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MYDRIASERT (n = 35)</li> <li>▪ Protocole standard (T 1 % + PE 10 % + cyclopentolate 1 %) (n = 35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MYDRIASERT appliqué 1 heure avant l'opération et retiré avant l'opération par une infirmière.</li> <li>▪ Collyres administrés 1 heure avant l'opération et toutes les 15 min jusqu'à l'opération</li> </ul>	Diamètre pupillaire mesuré avec le pupillomètre Palomar.	Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 30 et 60 min après l'instillation et à la fin de la chirurgie.
<b>Morgado (2010)</b>	Comparer MYDRIASERT à l'association de collyres T 1 % + PE 10 % par voie oculaire et à la PE 2,5 % par voie intra-camérulaire + lidocaïne 1 % sur la mydriase lors de la <b>chirurgie de la cataracte</b>	Randomisée, ouverte, monocentrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Groupe A</u> : Collyres T 1 % + PE 10 %) (n = 30)</li> <li>▪ <u>Groupe B</u> : MYDRIASERT (n = 30)</li> <li>▪ <u>Groupe C</u> : Lidocaïne 1 % + PE 2,5 % (n = 30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Groupe A</u> : 3 instillations de 1 goutte de T 1% + 3 gouttes de PE 10 % à 5 min d'intervalle</li> <li>▪ <u>Groupe B</u> : insert appliqué 1 heure avant la chirurgie</li> <li>▪ <u>Groupe C</u> : 1 goutte de lidocaïne 1 + 1 injection intra-camérulaire de PE 2,5 %</li> </ul>	Diamètre pupillaire avant ou après chirurgie	<p><u>Avant chirurgie</u> : A et B &gt; C A : 8,1 <math>\pm</math> 0,9 mm B : 8,2 <math>\pm</math> 0,6 mm C : 6,3 <math>\pm</math> 1,4 mm</p> <p><u>Après chirurgie</u> : A et B &gt; C A : 7,0 <math>\pm</math> 1,2 mm B : 7,7 <math>\pm</math> 1,0 mm C : 6,1 <math>\pm</math> 1,1 mm</p>
<b>Suwan-Apichon (2010)</b>	Comparer la PE 2,5 % et 10 % sur la mydriase chez les <b>patients diabétiques</b> avec un iris foncé.	Randomisée, en double aveugle	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PE 2,5 % + T 1 % (n = 50)</li> <li>▪ PE 10 % + T 1 % (n = 50)</li> </ul>	1 goutte de 1 % puis 1 goutte de PE 2,5 % ou 10 % 30 min plus tard et 30 min avant l'examen de l'œil.	Diamètre pupillaire à partir d'une image de la pupille réalisée avec un réfracteur automatique Humphrey 598.	PE 10 % > PE 2,5 % : Variation par rapport à la valeur basale de 0,59 mm pour OG et OD avec PE 2,5 % versus 0,83 pour OD (p = 0,01) et 0,79 pour OG avec PE 10 % (p = 0,03)
<b>Coblentz (2009)</b>	Comparer l'obtention de la mydriase avec PE 10 % + T 1 % chez les <b>diabétiques de type-2</b> et les non-diabétiques lors d'un <b>examen du fond de l'œil</b> .	Randomisée	30 patients diabétiques de type-2  30 patients non-diabétiques	1 instillation de chaque collyre à 5 min d'intervalle, 40 min avant l'examen.  1 goutte de proximétacaïne instillée 1 min avant les mydriatiques.	Diamètre pupillaire	Diamètres pupillaires moyens pour OD et OG dans les deux groupes de 8,5 à 8,8 mm.  Tous les patients ont eu un diamètre pupillaire > 7 mm.

PE = phényléphrine ; T = tropicamide

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données de pharmacovigilance

En 2011, en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), une lettre a été transmise par les laboratoires EUROPHTA aux professionnels de santé<sup>22</sup> afin de les avertir sur les risques cardiovasculaires chez l'enfant et le nouveau-né après administration d'un collyre à base de phényléphrine utilisé dans le cadre d'un examen ophtalmologique.

Dans la littérature, plusieurs cas d'effets indésirables cardio-vasculaires graves avaient été rapportés chez le nouveau-né ou l'enfant, lors d'une anesthésie générale, après administration d'un collyre à base de phényléphrine utilisé dans le cadre d'un examen ophtalmologique. Bien qu'utilisé en co-médication avec notamment des médicaments anesthésiques, le rôle de la phényléphrine, comme facteur contributif à la survenue des effets indésirables observés, ne pouvait pas être éliminé.

Les effets indésirables rapportés étaient principalement une arythmie, une hypertension sévère, ou un œdème pulmonaire.

Bien qu'administrée par voie locale, la phényléphrine peut entraîner des effets systémiques potentiellement graves tels qu'une élévation de la pression artérielle ou des troubles du rythme cardiaque. Ce risque apparaît plus élevé chez l'enfant et la personne âgée.

Une enquête officielle de pharmacovigilance sur les collyres à base de phényléphrine<sup>23</sup> a montré que la concentration à 10 % du produit pouvait être à l'origine de surdosages et d'effets indésirables cardiovasculaires graves chez les enfants.

Le comité technique de pharmacovigilance du 28 juin 2011 a conclu que les collyres à base de phényléphrine 10 % devaient être contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans et a recommandé la mise à disposition d'une spécialité adaptée aux enfants, de préférence sous forme de récipients unidoses.

L'AMM de NEOSYNEPHRINE 10 % a été modifiée le 9 février 2012 pour prendre en compte ces modifications en introduisant une contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans et en précisant que le risque de toxicité était plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.

Par la suite, une contre-indication chez « certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves » a été ajoutée, le 30 décembre 2015 pour NEOSYNEPHRINE 5 % et le 17 mars 2016 pour NEOSYNEPHRINE 10 %.

### 8.2.2 Données issues de la littérature chez l'adulte

Une recherche bibliographique a permis d'identifier 10 études ayant évalué la tolérance de la phényléphrine :

- 5 études ayant comparé la tolérance cardiovasculaire de la phényléphrine 10 % et 2,5 % :
  - Chin et al., 1994<sup>24</sup>
  - Malhotra et al., 1998<sup>25</sup>
  - Morgado et al., 2010<sup>17</sup>
  - Méta-analyse de Stavert et al., 2015<sup>26</sup>

<sup>22</sup> Lettre aux professionnels de santé. Objet : Collyre à base de phényléphrine 10% : Risque d'effets indésirables graves chez l'enfant de moins de 12 ans. 28 avril 2011.

<sup>23</sup> AFSSAPS. Communiqué de presse. Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du jeudi 1er décembre 2011. 2 décembre 2011.

<sup>24</sup> Chin KW, Law NM, Chin MK. Phenylephrine eye drops in ophthalmic surgery-a clinical study on cardiovascular effects. Med J Malaysia 1994; 49 : 158-163

<sup>25</sup> Malhotra R, Banerjee G, Brampton W, Price NC. Comparison of the cardiovascular effects of 2.5% phenylephrine and 10% phenylephrine during ophthalmic surgery. Eye. 1998;12:973-5.

- Korobelnik et al., 2004<sup>14</sup>
- 1 étude sur la tolérance locale et la facilité d'utilisation : Caruba et al., 2006
- autres études :
  - Motta et al., 2009<sup>13</sup>
  - Torrón et al., 2009<sup>16</sup>
  - Trinavarat et al., 2009<sup>27</sup>
  - Suwan-Apichon et al., 2010<sup>18</sup>.

### 8.2.2.1 Etudes sur la tolérance cardiovasculaire

#### ► Etude Chin (1994) :

Etude randomisée en double aveugle, ayant comparé la phényléphrine 2,5 % et 10 % au placebo (sérum physiologique) chez 89 patients devant être opérés de cataracte non compliquée. Tous les patients ont reçu d'abord une goutte de tropicamide 1 %. Une heure après, une goutte de sérum physiologique, de phényléphrine 2,5 % ou de phényléphrine 10 % a été administrée. L'intervention débutait 5 minutes plus tard sous anesthésie locale. Une mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'électrocardiogramme (ECG) et de la saturation en oxygène a été réalisée pendant et après l'intervention.

#### Résultats

Les patients avaient 69,7 ans en moyenne.

Dans le groupe phényléphrine 2,5 % et 10 %, une augmentation significative de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) moyenne a été observée chez les patients normotendus (voir tableau 2). Quatre patients sur 30 (4/30 ; 10,3 %) du groupe phényléphrine 10 % et 1 patient sur 29 (1/29 ; 3 %) du groupe phényléphrine 2,5 % ont développé une hypertension artérielle sévère nécessitant l'administration d'un agent hypotenseur par voie intraveineuse pour équilibrer la pression artérielle.

**Tableau 2 : Variation de la pression artérielle chez des patients normotendus (N = 46) ayant reçu une goutte de sérum physiologique, de phényléphrine 2,5 % ou de phényléphrine 10 %**

	Valeur initiale	Temps après l'administration							
		0	5 min	10 min	15 min	20 min	1 heure	2 heures	3 heures
<b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>									
Sérum physiologique	137,7	131,0	133,0	134,9	140,7	137,3	118,1	117,9	117,8
PE 2,5 %	143,6	146,9	150,6	150,6	151,7	150,3	139,4	129,6	138,9
PE 10 %	149,3	155,0	158,1	160,7	169,5	166,1	134,2	135,3	130,9
<b>Pression artérielle diastolique (mmHg)</b>									
Sérum physiologique	79,0	74,3	73,9	75,6	77,6	76,7	78,4	74,8	75,4
PE 2,5 %	80,1	77,1	78,3	79,2	80,2	82,0	81,4	80,0	81,7
PE 10 %	83,1	81,1	81,6	80,5	84,1	88,9	82,5	80,9	80,9

Aucune variation significative en termes de pression artérielle n'a été mise en évidence chez les patients hypertendus (PAS > 160 mmHg et/ou PAD > 95 mmHg lors de l'inclusion).

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux concentrations de phényléphrine.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative de la fréquence cardiaque entre les patients ayant reçu le sérum physiologique et ceux ayant reçu le collyre de phényléphrine 2,5 % ou 10 %.

<sup>26</sup> Stavert B, McGuinness MB, Harper C, Guymer RH, Finger RP. Cardiovascular Adverse Effects of Phenylephrine Eyedrops: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. Published online March 19, 2015. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0325.

<sup>27</sup> Trinavarat A, Pituk Sung A. Effective pupil dilatation with a mixture of 0.75% tropicamide and 2.5% phenylephrine: A randomized controlled trial. Indian J Ophthalmol 2009. 57:351-4.

Aucune arythmie ou modification ischémique préopératoire n'a été observée pendant la chirurgie. Aucun patient n'a eu de désaturation en oxygène ou ne s'est plaint de palpitations, de céphalées ou de gêne thoracique

#### ► Etude Malhotra (1998)

Etude randomisée en double aveugle, ayant évalué la tolérance cardiovasculaire de la phényléphrine 2,5 % et 10 % chez 54 patients devant être opérés de la cataracte sans antécédents cardiovasculaires. La phényléphrine était associée au tropicamide 1 % et au chloramphénicol 0,5 %. Une anesthésie péripulbaire était ensuite réalisée 15 minutes après environ. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient mesurées à intervalles de 10 minutes pendant les 80 minutes suivant l'instillation de l'agent mydriatique.

#### Résultats

Les patients avaient 76 ans en moyenne.

Une augmentation de la pression artérielle a été observée dans les deux groupes phényléphrine, sans différence statistiquement significative entre les doses.

Les variations moyennes de la PAS, de la PAD par rapport aux valeurs initiales pendant la période de 20 à 80 minutes suivant l'instillation ont été de  $4,3 \pm 8,9$  mmHg,  $1,1 \pm 6,8$  mmHg (différences non significatives par rapport aux valeurs initiales).

L'augmentation maximale moyenne de la PAS et de la PAD dans le groupe phényléphrine 10 % a été de  $18,9 \pm 11,2$  mmHg et  $9,2 \pm 6,6$  mmHg, respectivement, versus  $14,1 \pm 11,2$  et  $8,1 \pm 6,3$  mmHg, respectivement, dans le groupe phényléphrine 2,5 %. Aucun patient n'a développé d'hypertension artérielle sévère.

La fréquence cardiaque a varié de  $-1,0 \pm 6,8$  bpm (différence non significative par rapport à la valeur initiale).

#### ► Etude Morgado (2010)

Etude randomisée, ouverte, ayant comparé MYDRIASERT à l'association de collyres tropicamide 1 % + phényléphrine 10 % par voie oculaire et à la phényléphrine 2,5 % par voie intra-camérulaire + lidocaïne 1 % sur la mydriase chez 90 patients devant être opérés de la cataracte.

L'âge des patients n'était pas connu.

Une augmentation statistiquement significative de la PAS mesurée avant la chirurgie par rapport à la valeur initiale a été observée uniquement dans le groupe phényléphrine 10 % + tropicamide 1 % ( $p < 0,05$ ) (voir Tableau 3).

Une PAS  $> 180$  mmHg a été observée sans différence significative entre les groupes chez :

- PE (10 %) + T (1 %) : 9 patients (30 %),
- insert ophtalmique : 3 patients (10 %)
- PE (2,5 %) et lidocaïne 1 % : 2 patients (6,6 %).

Une différence significative a été mise en évidence entre les groupes sur la prise d'antihypertenseurs ( $p < 0,05$ ) :

- PE (10 %) + T (1 %) : 8 patients (26,6 %),
- insert ophtalmique : 2 patients (6,6 %)
- lidocaïne 1 % et PE (2,5 %) : 0 patient.

Aucune complication n'a été observée avec la phényléphrine 10 % ou avec l'insert. Dans le groupe PE (2,5 %) + lidocaïne 1 %, il a été observé un cas de rupture de capsule postérieure au moment de l'inspiration/irrigation et 36,6 % des patients avaient des complications au niveau de l'iris.

**Tableau 3 : Résultats de la tolérance de l'étude Morgado**

Étude (réf.)	Traitements	Nombre total de gouttes de PE	Nombre de patients	Temps	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
Morgado, 2010	PE 10 % + T 1 %	3	30	Valeur initiale	139±16	76,3±9	68,2±6
				Avant	156,6±30	74,9±13	66,3±13
				Durant	153,7±26	77,9±13	65,6±9
				Après	153, ±25	75,2±12	67,1±9

### ► Méta-analyse de Stavert (2015)

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire après l'administration topique des collyres de phényléphrine 2,5 % et 10%.

Cette étude a inclus 8 études randomisées avec un risque de biais modéré à faible avec un total de 916 participants.

Le critère de jugement principal était la différence en pression artérielle (PA) et fréquence cardiaque (FC) à 20, 30 et >60 min de l'instillation du collyre.

L'ensemble des études a exclu les individus avec un antécédent d'événement cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire.

Une augmentation de la PA a été observée 5 et 10 min après l'instillation du collyre (différence moyenne de 15 mmHg par rapport à l'inclusion ( $IC_{95\%} = [127 ; 133]$  ;  $p < 0,001$ ), puis une diminution par rapport à l'inclusion à 20 et 30 minutes après l'instillation et aucun changement par rapport à l'inclusion à 60 minutes.

Une FC moyenne de 4,48 battements par minute 20 et 30 minutes après l'instillation du collyre a été observée par rapport à l'inclusion ( $IC_{95\%} = [1,09 ; 7,88]$  ;  $p = 0,01$ ) et aucune différence au niveau de la FC 60 minutes après l'instillation du collyre.

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été mise en évidence lorsque la phényléphrine 10 % est utilisée seule en ou association avec le tropicamide 1 %.

Les études incluses présentaient une forte hétérogénéité ( $I^2 = 82\%$ ) entre 20 et 30 minutes après l'instillation et une hétérogénéité modérée après 60 minutes ou plus.

Toutefois, la transposabilité de ces résultats à une population plus âgée avec un risque cardiovasculaire de base modéré ou élevé n'est pas assurée en raison de la non inclusion de ces patients dans les études.

### ► Etudes Motta (2009), Trinavarat (2009), Torrón (2009) et Suwan (2010)

Dans les études suivantes, des résultats concordants montrent l'absence de modifications significatives de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque après l'administration d'une seule goutte de phényléphrine 10 % ou 2-4 gouttes dans l'étude Trinavarat (2009) (voir Tableau 4).

**Tableau 4 : Principales données hémodynamiques après l'administration d'un schéma comportant la phényléphrine 2,5 %**

Étude (réf.)	Traitements	Nb total de gouttes de PE	N Age moyen	Temps	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
Suwan, 2010	PE 10 % + T 1 %	1 goutte dans chaque œil	50 54 ans	0 min	127,76 ± 11,51	76,38 ± 8,54	82,26 ± 11,05
				30 min	127,44 ± 14,66	75,34 ± 9,41	84,74 ± 11,26
Trinavarat, 2009	PE 10 % + T 1 %	2-4 gouttes	22 57 ans	0 min	124,1	79,1	82,1
				15 min	126,3	79,8	79,4
				30 min	127,7	79,5	81,2
				45 min	127,4	80,9	81,5
Torrón, 2009	PE 10 % + T 1 % + C 1 %	Nd	35 75 ans	15 min	133,69	69,66	66,77
				30 min	126,34	67,89	65,83
				45 min	125,48	67,65	66,70
				Post op	138,26	66,85	66,81
Motta, 2009	PE 2,5 % + T 1 %	1 goutte dans chaque œil	29 Non précisé	0 min	95,4 ± 9,3*		75 ± 11,4
				40 min	96 ± 10,6*		72,8 ± 10,2

\* Pression artérielle moyenne ; PE : phényléphrine ; T : tropicamide. Nd : non documenté  
s : différence par rapport à la valeur initiale statistiquement significative ( $p = 0,002$ ).

### ► Etude Korobelnik (2004)

Etude randomisée, ouverte ayant comparé MYDRIASERT versus PE 10 % + T 0,5 % en collyres chez 72 patients devant avoir une angiographie à la fluorescéine.

Les paramètres cardiovasculaires sont restés normaux dans les 2 groupes de traitements. Trois patients du groupe MYDRIASERT ont eu un symptôme d'intolérance locale disparaissant dans les 15 minutes (NS). Aucune kératite ponctuée superficielle n'a été mise en évidence.

### **8.2.2.2 Tolérance locale**

#### **► Etude Caruba (2006)**

Etude randomisée, monocentrique, en simple aveugle ayant comparé un protocole MYDRIASERT + atropine 1 % + diclofénac 0,1 % en collyres au protocole comportant uniquement des collyres (PE 10 % + T 0,5 % + atropine 1 % + diclofénac 0,1 %) chez 51 patients devant subir une chirurgie oculaire.

La tolérance locale (une gêne oculaire) a été évaluée 45 minutes après le début du protocole de dilatation :

- 16 % des patients (4/25) du groupe insert
- 23 % des patients (6/26) du groupe collyres

ont ressenti une gêne au niveau oculaire, se traduisant par des picotements mineurs (différence non significative).

Pour les quatre patients du groupe insert rapportant des picotements, le temps de contact moyen avec l'insert a été  $146 \pm 61$  minutes (différence non significative avec la valeur moyenne observée chez les autres patients avec insert :  $166 \pm 68$  minutes).

Dans le groupe collyres, le nombre moyen d'instillations n'a pas été différent pour les patients présentant ou non des picotements ( $8,3 \pm 0,8$  versus  $8,3 \pm 1,8$ ).

### **8.2.2.3 Données issues du RCP**

#### **« Effets indésirables oculaires**

- Mydriase gênante, photophobie.
- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.
- Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle en particulier en raison de la présence de thiomersal.

#### **Effets indésirables systémiques**

La phényléphrine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques (voir rubriques 4.2 et 4.4) dont il faut tenir compte :

- Elévation de la pression artérielle, tachycardie.
- Tremblements, pâleur, céphalées.
- Risque d'accidents majeurs tels que :
  - Hypertension sévère.
  - Œdème pulmonaire, syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.

#### **Effets indésirables cutanés**

- Eczéma de contact.

#### **Population pédiatrique**

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Œdème pulmonaire – fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).»

Par ailleurs, le RCP fait mention de nombreuses mises en gardes et précautions d'emploi parmi lesquelles :

- Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il convient de procéder aux gestes suivants :
  - Essuyer l'excédent de collyre qui s'écoule sur la joue afin d'éviter tout risque d'ingestion (voir rubrique 4.2<sup>1</sup>) ;
  - Fermer l'œil et comprimer en même temps l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation afin d'occlure les points lacrymaux.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'adolescent et le sujet âgé. Chez l'adolescent (12 – 18 ans), il conviendra de choisir la concentration de NEOSYNEPHRINE la plus adaptée au poids du patient.
- Du fait de l'effet vasoconstricteur de la phényléphrine, la prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne, de trouble du rythme ou d'infarctus du myocarde récent et en cas de contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.
- Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (voir rubrique 4.2 « Posologie »). Respecter l'espacement recommandé entre les instillations.
- Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage.
- La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.

### 08.3 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), NEOSYNEPHRINE FAURE n'est quasiment pas prescrit en ville.

### 08.4 Résumé & discussion

Suite à des données de la littérature et de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables cardiovasculaires graves chez l'enfant et le nouveau-né, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le SMR des spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE dosées à 5 % (flacon multidose) et à 10 % (flacon multidose et unidose), dosages désormais réservés à l'adulte. Ces constats ont conduit à une contre-indication de la phényléphrine en collyre chez l'enfant de 0 à 11 ans en 2012, qui a été étendue en 2015 aux sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.

Une revue de la littérature a permis de sélectionner 10 études cliniques prospectives randomisées en double aveugle ou ouverte (en cas de comparaison à l'insert ophtalmique MYDRASERT à base de tropicamide et phényléphrine) chez des patients devant avoir une chirurgie (chirurgie de la cataracte le plus souvent) ou un examen ophtalmologique (fond d'œil, angiographie à la fluorescéine).

Il s'agit d'études monocentriques, réalisées sur de faible effectif, entre 2009 et 2013. Les patients inclus étaient des adultes plutôt âgés (50 à 75 ans). Dans toutes ces études, la phényléphrine 2,5 % ou 10 % a été associée à un ou plusieurs collyres mydriatiques, au minimum le tropicamide 0,5 %. Les schémas thérapeutiques employés sont très différents d'une étude à l'autre avec un

nombre de gouttes instillées, des temps d'instillation par rapport à l'acte et un rythme d'instillation variables. Dans l'ensemble, ces études ont montré l'efficacité de la phényléphrine 2,5 % ou 10 % en association avec d'autres mydriatiques pour induire une mydriase suffisante pour permettre la réalisation de l'acte (examen oculaire ou chirurgie). Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec la phényléphrine 5 %.

Chez l'adulte, ces études montrent que la phényléphrine en association à d'autres collyres mydriatiques est généralement bien tolérée, toutefois des augmentations de la pression artérielle ont été observées. Selon les résultats de la méta-analyse de Stavert (2015), l'élévation de la pression artérielle est transitoire, disparaissant 10 min après l'instillation.

Aucun effet indésirable cardiovasculaire grave n'a été rapporté, contrairement à ce qui a été rapporté chez l'enfant.

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait des limites méthodologiques de ces études.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir pour dilater les pupilles en fonction de l'âge des patients. Néanmoins, l'ANSM a émis une note d'information<sup>28</sup> à ce sujet servant de base à la prise en charge habituelle. La Commission a fait aussi appel à l'avis d'un expert afin de construire la stratégie thérapeutique ci-dessous.

Deux types de collyres sont actuellement utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire :

- les agents anticholinergiques et antimuscariniques comprenant les collyres atropiniques et dérivés (atropine, cyclopentolate, tropicamide et homatropine), et
- les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine.

Le tropicamide est le collyre d'examen le plus utilisé du fait de son profil de tolérance, de sa rapidité d'effet mydriatique et de sa courte durée d'action. Son efficacité permet d'obtenir une mydriase de bonne qualité chez la plupart des grands enfants, des adolescents et des patients adultes jeunes. Par contre, son action est bien souvent insuffisante pour obtenir une dilatation importante et stable pendant une période suffisamment longue dans certaines circonstances ou groupes de patients, y compris après instillation d'une seconde goutte 10 ou 15 minutes après la première instillation. De telles difficultés s'observent notamment chez le jeune enfant, les personnes âgées et les diabétiques.

Dans ces populations, il est donc nécessaire d'associer à ce collyre tropicamide un autre collyre mydriatique. Trois collyres sont disponibles à des concentrations variables : l'atropine, le cyclopentolate et la phényléphrine.

La phényléphrine possède une cinétique d'apparition et de durée de la mydriase qui la rend particulièrement adaptée à l'obtention d'une mydriase à visée diagnostique. La mydriase apparaît en 15 à 60 minutes. Ce délai d'apparition est voisin de celui de l'atropine ou du cyclopentolate mais la mydriase persiste pendant 5 à 7 heures contre 24 heures pour le cyclopentolate et l'homatropine, 7 à 12 jours pour l'atropine et 6 heures et demie pour le tropicamide (voir tableau 5).

La Commission souligne la nécessité de respecter les règles de bon usage des collyres mydriatiques en pédiatrie, définies par l'ANSM et rappeler dans les RCP, afin de limiter leur passage systémique.

---

<sup>28</sup> ANSM. Rapport - Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Mars 2017.

**Tableau 1. Délai d'obtention et durée de la mydriase selon les collyres mydriatiques**

<b>Produit</b>	<b>Action</b>	<b>Délai d'action</b>	<b>Durée d'action</b>
Atropine	Mydriatique et cycloplégique	40 minutes	7 - 12 jours
Cyclopentolate	Mydriatique et cycloplégique	30 - 60 minutes	24 heures
Homatropine	Mydriatique et cycloplégique mineur	30 - 60 minutes	24 - 36 heures
Tropicamide	Mydriatique et cycloplégique mineur	20 - 40 minutes	6 heures
Phényléphrine	Cycloplégique	15 - 60 minutes	5 - 7 heures

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **010.1 Service Médical Rendu**

- ▶ En l'absence de dilatation pupillaire, ou si elle est insuffisante, il existe un risque de ne pas observer certains signes diagnostiques importants, d'être gêné dans la réalisation d'un geste thérapeutique ou de laisser s'installer des complications irido-cristalliniennes.
- ▶ Il s'agit d'une intervention diagnostique, thérapeutique ou préopératoire.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE reste important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Tableau comparatif des RCP de NEOSYNEPHRINE 5 % FAURE en vigueur au 16/11/2011 et au 31 mai 2018**

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	<p>Voie ophtalmique            Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.            En moyenne: suivant les cas, 1, 2 ou 3 instillations à 10 minutes d'intervalle afin d'obtenir la dilatation pupillaire désirée.</p>	<p><b>Posologie</b></p> <p>1 goutte de collyre (environ 40 µl) contient 2 mg de substance active (chlorhydrate de phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient environ 125 gouttes de collyre.</p> <p><b>Adultes :</b>            Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations.</p> <p>Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Adolescents (12 à 18 ans) :</b>            Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser deux instillations (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se laver soigneusement les mains</li> <li>• Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.</li> <li>• Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.</li> <li>• L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.</li> <li>• Comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation*.</li> <li>• Rebouchez soigneusement le flacon après utilisation.</li> </ul> <p>*Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil</p>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue.  En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations
<b>4.3 Contre-indications</b>	<p>Ce médicament est contre-indiqué en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'hypersensibilité à l'un des constituants du collyre (notamment au thiomersal),</li> <li>• de risque de glaucome par fermeture de l'angle,</li> <li>• en association avec la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, l'éphédrine, et le méthylphénidate.</li> </ul> <p>Ce médicament ne doit GENEVALEMENT pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pendant le premier trimestre de la grossesse et en cas d'allaitement,</li> <li>• en association avec la bromocriptine, la guanéthidine et les IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant de moins de 12 ans.</li> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (notamment au thiomersal).</li> <li>• Chez certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.</li> <li>• Risque de glaucome par fermeture de l'angle.</li> <li>• En association aux IMAO non sélectifs.</li> <li>• En association aux autres sympathomimétiques indirects.</li> <li>• En association aux sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale).</li> </ul> <p>Ce médicament ne doit GENEVALEMENT pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant la grossesse et l'allaitement.</li> <li>• En association avec les IMAO-A sélectifs.</li> <li>• En association avec le linézolide.</li> <li>• En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques et vasoconstricteurs.</li> </ul>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Ne pas injecter. Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire. Ne pas utiliser chez le nouveau-né. Ne pas laisser le collyre à la portée des enfants. En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement. Tous les mydriatiques sont susceptibles de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle irido-cornéen étroit. En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées) un effet rebond peut survenir. Du fait de l'activité sympathomimétique alpha de la phényléphrine, la prudence s'impose en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie.</p>	<p>NEOSYNEPHRINE FAURE 5%, collyre est réservé aux adolescents (de plus de 12 ans) et aux adultes.</p> <p><b>Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme tout collyre ophtalmique, il y a un passage de la phényléphrine dans la circulation générale.</li> <li>• Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il convient de procéder aux gestes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ essuyer l'excédent de collyre qui s'écoule sur la joue afin</li> </ul> </li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
	<p>Eviter les instillations répétées, surtout chez les hypertendus et athéroscléreux et chez tous les sujets présentant une contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.</p> <p>Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient un principe actif (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>	<p>d'éviter tout risque d'ingestion (voir rubrique 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fermer l'œil et comprimer en même temps l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation afin d'occlure les points lacrymaux.</li> <li>• Le risque de toxicité est plus élevé chez l'adolescent et le sujet âgé. Chez l'adolescent (12 – 18 ans), il conviendra de choisir la concentration de NEOSYNEPHRINE la plus adaptée au poids du patient.</li> <li>• Du fait de l'effet vasoconstricteur de la phényléphrine, la prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne, de trouble du rythme ou d'infarctus du myocarde récent et en cas de contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.</li> <li>• Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (voir rubrique 4.2 « Posologie »). Respecter l'espacement recommandé entre les instillations.</li> <li>• En cas d'anesthésie générale, les associations éventuelles en particulier avec les anesthésiques volatils halogénés devront être prises en compte. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phénylphérine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.</li> <li>• Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage.</li> <li>• Ne pas injecter ; le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.</li> <li>• La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.</li> <li>• En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement, en particulier en cas d'hypersensibilité au thiomersal.</li> <li>• En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées), un effet rebond peut survenir.</li> <li>• En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de</li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		<p>15 minutes les instillations.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.</li> <li>• L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient une substance active (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</li> </ul>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><i>Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.</i></p> <p><b><u>Associations contre-indiquées</u></b>  + <b>Autres sympathomimétiques indirects (phénylpropanolamine, pseudoéphédrine, éphédrine, méthylphénidate)</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.</p> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b>  + <b>Bromocriptine:</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.  + <b>Guanéthidines et apparentés</b>  Majoration de l'effet hypertenseur de la phényléphrine, mydriase plus importante et prolongée (hyperactivité liée à l'inhibition du tonus sympathique par la guanéthidine).  Si elle ne peut être évitée, utiliser sous surveillance étroite.  + <b>IMAO non sélectifs</b>  Crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives).  Du fait de la longue action des IMAO, une interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b>  + <b>IMAO sélectifs (toloxatone et moclobemide):</b> par manque de données l'existence d'une interaction des vasoconstricteurs sympathomimétiques alpha avec les IMAO sélectifs n'a pas pu être évaluée, contrairement à leur interaction avec les IMAO non sélectifs. Mais par analogie avec les IMAO non sélectifs, il importe d'être prudent et de ne prescrire de phényléphrine, qu'en cas de besoin réel de médicament de ce type et en respectant scrupuleusement les doses préconisées.</p>	<p>Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.</p> <p><b><u>Associations contre-indiquées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IMAO non sélectifs</b>  Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</li> <li>• <b>Autres sympathomimétiques indirects</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.</li> <li>• <b>Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> </ul> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>IMAO-A sélectifs</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>Linézolide</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> </ul> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précaution d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anesthésiques volatils halogénés</b>  Poussée hypertensive peropératoire.</li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mydriase gênante, photophobie,</li> <li>• risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle,</li> <li>• possibilité d'irritation ou de picotements transitoires,</li> <li>• possibilité de réactions allergiques: blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle.</li> </ul> <p>En raison de la présence de thiomersal, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité, risque de coloration du cristallin, kératites en bandes atypiques.</p> <p><i>Bien qu'administrée par voie locale, la phényléphrine contenue dans ce collyre peut entraîner des effets systémiques suivants qu'il convient de prendre en compte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• élévation de la pression artérielle pouvant être importante dans certains cas,</li> <li>• très rarement, accidents majeurs à type de troubles du rythme cardiaque,</li> <li>• des tremblements, une pâleur, des céphalées.</li> </ul>	<p><b>Effets indésirables oculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mydriase gênante, photophobie.</li> <li>• Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.</li> <li>• Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.</li> <li>• Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, en particulier en raison de la présence de thiomersal.</li> </ul> <p><b>Effets indésirables systémiques</b></p> <p>La phényléphrine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques particulièrement chez l'adolescent et le sujet âgé (voir rubriques 4.2. et 4.4.), dont il faut tenir compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation de la pression artérielle, tachycardie.</li> <li>• Tremblements, pâleur, céphalées.</li> <li>• Risque d'accidents majeurs tels que : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hypertension sévère.</li> <li>○ œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Effets indésirables cutanés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczéma de contact.</li> </ul> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.</li> <li>• Œdème pulmonaire – Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</li> </ul> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>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</p>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> .
<b>4.9 Surdosage</b>	<p>En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées) un effet rebond peut survenir. Par ailleurs, bien qu'administré par voie locale, la phényléphrine contenue dans ce collyre peut entraîner des effets systémiques suivants qu'il convient de prendre en compte notamment en cas d'un surdosage éventuel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• élévation de la pression artérielle,</li> <li>• accident à type de troubles du rythme cardiaque,</li> <li>• tremblements, pâleur, céphalées.</li> </ul>	<p>2 situations sont possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors des instillations répétées),</li> <li>• Soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.</li> </ul> <p>Des cas d'accidents majeurs ont été rapportés tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension sévère.</li> <li>• Œdème pulmonaire aigu.</li> <li>• Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde.</li> <li>• Troubles du rythme ventriculaire.</li> <li>• Accident vasculaire cérébral.</li> <li>• Convulsion.</li> <li>• Coma.</li> </ul> <p>Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique.</p> <p>La prise en charge doit s'effectuer en milieu spécialisé.</p>

► **Tableau comparatif des RCP de NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE en vigueur au 16/11/2011 et au 31 mai 2018**

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p>	<p>Voie ophtalmique            Ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.            En moyenne : suivant les cas, 1, 2 ou 3 instillations à 10 minutes d'intervalle afin d'obtenir la dilatation pupillaire désirée.</p>	<p><b><u>Posologie</u></b></p> <p>1 goutte de collyre (environ 40 µl) contient 4 mg de substance active (chlorhydrate de phényléphrine). Le flacon de 5 ml contient environ 125 gouttes de collyre.</p> <p><b>Adultes :</b>            Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations.</p> <p>Chez les sujets âgés, une prudence particulière est nécessaire (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Adolescents (12 à 18 ans) :</b>            Une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser deux instillations (voir rubrique 4.4)</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Comme pour tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se laver soigneusement les mains</li> <li>• Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.</li> <li>• Pour instiller ce collyre, regarder vers le haut et tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas.</li> <li>• L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue.</li> <li>• Pour éviter l'ingestion, surtout chez l'enfant, voir la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».</li> <li>• Rebouchez soigneusement le flacon après utilisation.</li> </ul> <p>Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.</p>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
<b>4.3 Contre-indications</b>	<p>Ce médicament est contre-indiqué en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'hypersensibilité à l'un des constituants du collyre (notamment au thiomersal),</li> <li>- de risque de glaucome par fermeture de l'angle.</li> <li>- En association avec la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, l'éphédrine, et le méthylphénidate.</li> </ul> <p>Ce médicament ne doit GENELEMENT pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pendant le premier trimestre de la grossesse et en cas d'allaitement;</li> <li>- en association avec la bromocriptine, la guanéthidine et les IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide).</li> </ul>	<p><b>Absolues</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NEOSYNEPHRINE FAURE collyre à 10 % ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 12 ans.</li> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (notamment au thiomersal).</li> <li>• Chez certains sujets âgés avec comorbidités artériosclérotiques, cardio- ou cérébrovasculaires graves.</li> <li>• Risque de glaucome par fermeture de l'angle.</li> <li>• En association aux IMAO non sélectifs.</li> <li>• En association aux autres sympathomimétiques indirects.</li> <li>• En association aux sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale).</li> </ul> <p><b>Relatives</b></p> <p>Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant le premier trimestre de grossesse ou en cas d'allaitement.</li> <li>• En association avec les IMAO-A sélectifs.</li> <li>• En association avec le linézolide.</li> <li>• En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques et vasoconstricteurs.</li> </ul>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Ne pas injecter. Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire. Ne pas utiliser chez le nouveau-né. Ne pas laisser le collyre à la portée des enfants. En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement. Tous les mydriatiques sont susceptibles de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle irido-cornéen étroit. En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées) un effet rebond peut survenir. Du fait de l'activité sympathomimétique alpha de la phényléphrine, la prudence s'impose en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie.</p>	<p>NEOSYNEPHRINE FAURE collyre à 10 % est réservé aux adolescents (de plus de 12 ans) et aux adultes.</p> <p><b>Ne pas laisser à la portée des enfants car il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phényléphrine est susceptible de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les sujets présentant un angle iridocornéen étroit.</li> <li>• Comme tout collyre ophtalmique, il y a un passage de la phényléphrine dans la circulation générale.</li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
	<p>Eviter les instillations répétées, surtout chez les hypertendus et athéroscléreux et chez tous les sujets présentant une contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations.</p> <p>Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient un principe actif (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le risque de toxicité est plus élevé chez l'adolescent et le sujet âgé. Chez les adolescents (12 – 18 ans), il conviendra de choisir la concentration de Néosynéphrine la plus adaptée au poids du patient.</li> <li>• Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage de la phényléphrine dans la circulation générale par les voies lacrymo-nasales, par la peau et par l'ingestion orale, il est recommandé, surtout chez l'adolescent et le sujet âgé, de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent sur la joue (voir rubrique 4.2 « Posologie »).</li> <li>• Afin d'éviter les surdosages, il convient d'éviter les instillations répétées et de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (voir rubrique 4.2 « Posologie »).</li> <li>• Du fait de l'effet vasoconstricteur de la phényléphrine, la prudence s'impose chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne, de trouble du rythme ou d'infarctus du myocarde récent et en cas de contre-indication à l'emploi, par voie générale, des amines pressives.</li> <li>• En cas d'anesthésie générale, les associations éventuelles en particulier avec les anesthésiques volatils halogénés devront être prises en compte. Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de phénylphérine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.</li> <li>• Les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs. En cas d'iris foncé, il est nécessaire de faire particulièrement attention au risque de surdosage.</li> <li>• Ne pas injecter</li> <li>• Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire.</li> <li>• En cas d'hypersensibilité à la phényléphrine ou au thiomersal, interrompre le traitement.</li> <li>• En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées), un effet rebond peut survenir.</li> <li>• En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de</li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		<p>15 minutes les instillations.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Du fait de la présence de phényléphrine, le port de lentilles de contact hydrophiles souples est déconseillé pendant le traitement.</li> </ul> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce collyre contient une substance active (la phényléphrine) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><i>Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.</i></p> <p><b><u>Associations contre-indiquées</u></b>  + <b>Autres sympathomimétiques indirects</b> (phénylpropanolamine, pseudoéphédrine, éphédrine, méthylphénidate):  Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.</p> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b>  + <b>Bromocriptine</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.  + <b>Guanéthidines et apparentés</b>  Majoration de l'effet hypertenseur de la phényléphrine, mydriase plus importante et prolongée (hyperactivité liée à l'inhibition du tonus sympathique par la guanéthidine).  Si elle ne peut être évitée, utiliser sous surveillance étroite.  + <b>IMAO non sélectifs</b>  Crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives).  Du fait de la longue action des IMAO, une interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b>  + <b>IMAO sélectifs</b> (toloxatone et moclobémide):  Par manque de données l'existence d'une interaction des vasoconstricteurs sympathomimétiques alpha avec les IMAO sélectifs n'a pas pu être évaluée, contrairement à leur interaction avec les IMAO non sélectifs. Mais par analogie avec les IMAO non sélectifs, il importe d'être prudent et de ne prescrire de phényléphrine, qu'en cas de besoin réel de médicament de ce type et en respectant scrupuleusement les doses préconisées.</p>	<p>Bien qu'administré par voie locale, ce médicament peut entraîner des effets systémiques qu'il convient de prendre en compte.</p> <p><b><u>Associations contre-indiquées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IMAO non sélectifs</b>  Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</li> <li>• <b>Autres sympathomimétiques indirects</b>  Risque de vasoconstriction et/ou crises hypertensives.</li> <li>• <b>Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> </ul> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>IMAO-A sélectifs</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> <li>• <b>Linézolide</b>  Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</li> </ul> <p><b><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anesthésiques volatils halogénés</b>  Poussée hypertensive peropératoire.  Il est important que l'anesthésiste soit prévenu de l'administration de</li> </ul>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		phényléphrine collyre avant ou pendant l'intervention ophtalmologique.
<b>4.8 Effets indésirables</b>	<p>- mydriase gênante, photophobie,  - risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle,  - possibilité d'irritation ou de picotements transitoires,  - possibilité de réactions allergiques: blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle.  En raison de la présence de thiomersal, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité, risque de coloration du cristallin, kératites en bandes atypiques.</p> <p><i>Bien qu'administrée par voie locale, la phényléphrine contenue dans ce collyre peut entraîner des effets systémiques suivants qu'il convient de prendre en compte :</i></p> <p>- élévation de la pression artérielle pouvant être importante dans certains cas,  - très rarement, accidents majeurs à type de troubles du rythme cardiaque,  - des tremblements, une pâleur, des céphalées.</p>	<p><b>Effets indésirables oculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mydriase gênante, photophobie.</li> <li>• Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.</li> <li>• Possibilité d'irritation ou de picotements transitoires.</li> <li>• Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, en particulier en raison de la présence de thiomersal.</li> </ul> <p><b>Effets indésirables systémiques</b></p> <p>La phényléphrine en collyre passe dans la circulation générale et peut entraîner des effets systémiques particulièrement chez l'adolescent et le sujet âgé (voir rubriques 4.2. « Mode d'administration » et 4.4. « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »), dont il faut tenir compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• élévation de la pression artérielle, tachycardie.</li> <li>• Tremblements, pâleur, céphalées.</li> <li>• Risque d'accidents majeurs tels que : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension sévère.</li> <li>• Œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Effets indésirables cutanés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczéma de contact.</li> </ul> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.</li> <li>• Œdème pulmonaire – Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</li> </ul> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>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</p>

	Ampliation du 16 novembre 2011	Ampliation du 31 mai 2018
		produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> .
<b>4.9 Surdosage</b>	<p>En cas de non-respect des doses préconisées (instillations répétées) un effet rebond peut survenir. Par ailleurs, bien qu'administré par voie locale, la phényléphrine contenue dans ce collyre peut entraîner des effets systémiques suivants qu'il convient de prendre en compte notamment en cas d'un surdosage éventuel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• élévation de la pression artérielle,</li> <li>• accident à type de troubles du rythme cardiaque,</li> <li>• tremblements, pâleur, céphalées.</li> </ul>	<p>2 situations sont possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit par surdosage lors de l'administration du collyre (notamment lors des instillations répétées),</li> <li>• Soit du fait d'une ingestion accidentelle d'un flacon de collyre multidose, notamment par l'enfant.</li> </ul> <p>Des cas d'accidents majeurs ont été rapportés tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension sévère.</li> <li>• Œdème pulmonaire aigu.</li> <li>• syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde.</li> <li>• troubles du rythme ventriculaires.</li> <li>• accidents vasculaires cérébraux.</li> <li>• convulsion.</li> <li>• coma.</li> </ul> <p>Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique.</p> <p>La prise en charge doit s'effectuer en milieu spécialisé.</p>