

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Virgan 1,50 mg/g gel ophtalmique

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel contient 1,50 mg ganciclovir.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (75 µg/g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel ophtalmique.

Gel opalescent incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Virgan est indiqué dans le traitement de la kératite superficielle aiguë à Herpes simplex (voir rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

1 goutte 5 fois par jour jusqu'à réépithélialisation complète de la cornée. Poursuivre avec 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours.

Habituellement, la durée du traitement ne dépasse pas 21 jours.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation du médicament chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée car aucune étude spécifique n'a été menée.

#### Mode d'administration

En instillation oculaire dans le cul-de-sac conjonctival inférieure de l'œil affecté.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au ganciclovir, l'aciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) de la rétine.

Efficacité dans d'autres types viraux de la kératoconjonctivite n'a pas été démontrée.

Aucune étude clinique spécifique a été réalisées chez les sujets immunodéprimés.

Ce médicament contient 2,625 microgrammes de chlorure de benzalkonium par goutte de gel équivalent à 0,075 mg/g.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur.

Il faut conseiller aux patients de retirer les lentilles de contact avant application et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, en particulier chez les patients souffrant du syndrome de l'œil sec ou d'une maladie de la cornée. Si le patient ressent une sensation anormale, des picotements ou des douleurs dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, un examen médical doit être effectué.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés à au moins 15 minutes d'intervalle. Virgan doit être instillé en dernier.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

L'expérience concernant l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est insuffisante pour l'évaluation de la sécurité des Virgan pendant ces périodes.

Une tératogénéicité et des effets sur la fertilité ont été observés au cours d'études réalisées chez l'animal avec du ganciclovir administré par voie orale ou intraveineuse. De plus, le ganciclovir a présenté une génotoxicité potentielle avec une faible marge de sécurité (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est donc déconseillée, sauf en l'absence de traitement alternatif. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et jusqu'à six mois après.

En raison de l'effet génotoxique observé au cours des études animales, il est conseillé aux hommes prenant Virgan d'utiliser des mesures contraceptives locales (comme un préservatif) pendant le traitement et pendant les trois mois suivant son arrêt.

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

En cas de tout trouble visuel survenant à l'application, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de quatre essais cliniques avec Virgan 1,5 mg / g gel ophtalmique (trois essais de phase IIB et un essai de Phase III).

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rares ( $< 1/10.000$ ). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Affections oculaires**

###### *Très fréquent*

Sensations de brûlures ou de picotements de durée brève, irritation des yeux, vision trouble.

###### *Fréquent*

Kératites ponctuées superficielles, hyperhémie conjonctivale.

##### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Surdosage

Sans objet.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-infectieux, antiviraux, Code ATC: S01AD09

Virgan est une formulation à 0,15 % de ganciclovir dans un gel aqueux transparent à base de polymère hydrophile.

Le ganciclovir, 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)guanine de DHPG est un virostatique à large spectre qui inhibe la réplication virale, y compris des virus du groupe herpès, aussi bien *in vivo* que *in vitro* : herpès simplex types 1 et 2 (HSV), cytomegalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV), herpès zoster (VZV). La dose efficace médiane (ED<sub>50</sub>) de ganciclovir *in vitro* sur les prélèvements oculaires cliniques du virus herpès simplex est en moyenne de 0,23 mg/ml (0,06 - 0,50). Le ganciclovir inhibe *in vitro* la réplication de divers sérotypes de l'adénovirus. La ED<sub>50</sub> atteint 1,8 à 4,0 mg/ml pour Ad 8 et Ad 19, les types les plus souvent observés en ophtalmologie.

Les virus herpès induisent une ou plusieurs kinases cellulaires dans les cellules hôtes, qui phosphorylent le ganciclovir en son dérivé triphosphate. Vu que les concentrations en ganciclovir-triphosphate dans les cellules non infectées sont 10 fois plus basses, la phosphorylation a lieu essentiellement dans les cellules infectées.

Le ganciclovir-triphosphate exerce son activité antivirale par le ralentissement de la synthèse d'ADN viral de deux manières : inhibition compétitive de l'ADN-polymérase virale et incorporation directe dans l'ADN viral, ce qui empêche son allongement ultérieur.

#### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation de la pharmacocinétique oculaire chez le lapin a montré une pénétration rapide et significative du ganciclovir dans la cornée et le segment antérieur de l'œil, ce qui permet d'obtenir une concentration supérieure aux concentrations antivirales effectives pendant plusieurs heures. Après administration d'une goutte de ganciclovir gel, les concentrations (C<sub>max</sub>) obtenues sont : dans la cornée : 17 mg/g, dans la conjonctive : 160 mg/g, dans le liquide de la chambre antérieure : 1 mg/g, et dans l'iris/le corps ciliaire : 4 mg/g. Les concentrations mesurées sont supérieures aux concentrations inhibitrices pour les virus herpès simplex 1 et 2 (< 0,5 mg/ml) pendant plus de 4 heures.

L'administration répétée à raison de 4 instillations quotidiennes pendant 12 jours chez le lapin atteint de kératite herpétique n'a pas entraîné d'accumulation du ganciclovir dans le plasma.

Chez l'homme, après instillation répétée, cinq fois par jour pendant 11 à 15 jours pour un traitement de kératite herpétique superficielle, les concentrations plasmatiques mesurées par une méthode analytique précise (limite de détection 0,005 mg/ml) sont très basses : en moyenne 0,013 mg/ml (0 - 0,037) c'est-à-dire 640 fois inférieures aux taux plasmatiques après une heure d'infusion intraveineuse de 5 mg/kg (C<sub>max</sub> : 8,3 mg/ml).

La biodisponibilité orale du ganciclovir est de 2-8 %. Le ganciclovir a une demi-vie de 2,9 heures, sa clairance plasmatique est de 3,5 ml/min/kg et 91 % de la dose administrée sont éliminés par les reins.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### **Potentiel carcinogène et mutagène**

Chez l'animal, des effets carcinogènes n'ont été observés qu'après une exposition systémique prolongée (20 mg/kg par voie orale) représentant 50 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan.

Le ganciclovir n'a fourni des résultats positifs qu'au cours de trois des cinq différents types de tests de génotoxicité. Des résultats positifs ont été obtenus au cours du test le plus sensible (lymphome de souris) à une dose représentant 7 500 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan, et au cours du test du micronucléus chez la souris à la dose de 50 mg/kg par voie iv correspondant à 15 000 fois les taux plasmatiques observés pendant le traitement ophtalmique par Virgan.

#### **Reproduction, fertilité**

Les études réalisées chez l'animal avec le ganciclovir en administration intraveineuse et orale ont révélé une suppression testiculaire et ovarienne ayant des effets consécutifs sur la fertilité. La toxicité sur le système reproducteur mâle survenait chez le chien et la souris après une exposition systémique représentant respectivement 12 et 19 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan. Une altération des performances reproductrices était observée chez la souris mâle à une exposition 60 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan. Une altération des performances reproductrices survenait chez la souris femelle à une exposition 3 000 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan. Des effets tératogènes survenaient chez le lapin à une exposition 100 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez des patients traités par Virgan.

#### **Toxicité oculaire**

Chez le lapin, l'utilisation de Virgan par voie oculaire pendant 28 jours, à raison de 5 instillations par jour, n'a induit aucun effet toxique local ou systémique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbomer (carbopol 974P)  
Sorbitol  
Hydroxyde de sodium  
Chlorure de benzalkonium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Avant ouverture : 3 ans.  
Après ouverture : 4 semaines.

### **6.4 précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Résumé des caractéristiques du produit

Tube (LDPE/aluminium/HDPE) avec compte-gouttes (HDPE) et bouchon à visser (HDPE)  
1 tube avec 5 g de gel ophtalmique

#### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoires Théa  
12 rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2  
France

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE204145

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

14/06/1999 -

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 03/2025