

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Virgan 1,50 mg/g ooggel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat 1,50 mg ganciclovir.

Hulpstof met bekend effect: benzalkoniumchloride (75 µg/g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ooggel

Opaalachtige, kleurloze gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Virgan is geïndiceerd bij de behandeling van oppervlakkige acute herpes simplex keratitis (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 druppel 5 maal daags tot volledige reëpithelisatie van de cornea. Daarna 1 druppel 3 maal daags gedurende 7 dagen.

De behandeling duurt over het algemeen niet langer dan 21 dagen.

Pediatrische patiënten

Gebruik van het geneesmiddel bij kinderen jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen, aangezien er geen specifieke studies zijn uitgevoerd.

Wijze van toepassing

Bij oculaire instillatie in de onderste conjunctivale zak van het geaffecteerde oog.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ganciclovir, aciclovir of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel is niet aangewezen voor de behandeling van retina-infecties door cytomegalovirus (CMV).

De werkzaamheid bij andere vormen van virale keratoconjunctivitis is niet aangetoond.

Er werden geen specifieke klinische studies uitgevoerd bij patiënten die een verlaagde immuniteit hebben.

Dit middel bevat 2,625 microgram benzalkoniumchloride in elke druppel gel overeenkomend met 0,075 mg/g.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen.

Patiënten moeten worden geadviseerd om contactlenzen te verwijderen voordat ze dit geneesmiddel gebruiken en ten minste 15 minuten te wachten voordat de contactlenzen opnieuw worden ingebracht. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral bij patiënten die lijden aan het droge-ogen-syndroom of hoornvliesandoeningen. Indien de patiënt een abnormaal gevoel, stekend gevoel of pijn in de ogen ervaart na gebruik van dit geneesmiddel, dient een controle door de geneesheer te worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een interval van minstens 15 minuten worden toegediend. Virgan moet als laatste worden ingedruppeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende ervaring met de toediening tijdens de zwangerschap of de borstvoeding om de veiligheid van Virgan tijdens deze perioden te evalueren.

Teratogeniciteit en een effect op de vruchtbaarheid zijn waargenomen in dierstudies met oraal of intraveneus toegediende ganciclovir. Verder toonde ganciclovir een potentiële genotoxiciteit met een lage veiligheidsmarge (zie rubriek 5.3).

Bijgevolg wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding afgeraden, behalve indien er geen therapeutisch alternatief bestaat. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten anticonceptiva gebruikt worden tijdens de behandeling en tot zes maanden daarna.

Omwille van het genotoxisch effect dat werd waargenomen in dieronderzoek, krijgen mannen die Virgan gebruiken, de raad om lokale anticonceptieve maatregelen te nemen (zoals een condoom) tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

De patiënten mogen geen voertuig besturen en geen machines bedienen indien ze gezichtsstoornissen ondervinden bij het aanbrengen van de gel.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens vier klinische studies met Virgan 1,5 mg / g ooggel (drie fase IIB studies en één fase III trial).

Bijwerkingen worden als volgt geclassificeerd volgens hun frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$) en zeer zelden ($<1/10.000$). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Oogaandoeningen

Zeer vaak

Voorbijgaand gevoel van prikkeling of branderigheid, oogirritatie, wazig zicht.

Vaak

Oppervlakkige keratitis punctata, conjunctivale hyperemie.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke

bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou
website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimicrobiële middelen, antiviraal middel, ATC code: S01AD09

Virgan is een formulering van 0,15% ganciclovir in een waterige, transparante gel met een hydrofiële polymeerbasis.

Ganciclovir, 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine of DHPG, is een breed spectrum virustaticum dat de replicatie van virussen inhibeert, inclusief virussen uit de herpesgroep, zowel *in vivo* als *in vitro*: herpes simplex type 1 en 2 (HSV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes zoster (VZV). De mediane effectieve dosis (ED₅₀) van ganciclovir *in vitro* op klinische oculaire isolaten van het herpes simplex virus bedraagt gemiddeld 0,23 mg/ml (0,06 - 0,50). Ganciclovir inhibeert *in vitro* de replicatie van diverse serotypes van het adenovirus. De ED₅₀ bedraagt 1,8 tot 4,0 mg/ml voor Ad 8 en Ad 19, de types die het meest worden aangetroffen in de oftalmologie.

Herpesvirussen induceren één of meerdere cellulaire kinasen in de gastheercellen, die het ganciclovir fosforyleren in zijn trifosfaat-variant. Gezien de concentraties ganciclovir-trifosfaat 10 keer lager zijn in de niet-besmette cellen, vindt de fosforylering voornamelijk plaats in de besmette cellen.

Ganciclovir-trifosfaat oefent zijn antivirale werking uit door de synthese van het virale DNA af te remmen op twee manieren: competitieve inhibitie van het virale DNA-polymerase en directe innesteling in het virale DNA waardoor verdere verlenging wordt verhinderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Onderzoek van de oculaire farmacokinetica bij konijnen heeft een snelle en relevante penetratie van ganciclovir in de cornea en het voorste oogsegment aangetoond. Hierdoor blijft de concentratie urenlang hoger dan de effectieve antivirale concentraties. Na toediening van één druppel ganciclovir gel, zijn de gemeten concentraties (C_{max}) ganciclovir in: de cornea: 17 mg/g, de conjunctiva: 160 mg/g, het voorkamervocht: 1 mg/g en de iris/het corpus ciliare: 4 mg/g. De gemeten concentraties zijn gedurende meer dan 4 uur hoger dan de inhiberende concentraties die de virussen herpes simplex 1 en 2 (< 0,5 mg/ml).

Herhaalde instillaties, 4 maal daags gedurende 12 dagen, bij konijnen met herpetische keratitis had geen ophoping van ganciclovir in het plasma tot gevolg.

Bij de mens zijn de plasmaconcentraties na herhaalde toedieningen van vijf keer per dag gedurende 11 tot 15 dagen voor een behandeling van oppervlakkige herpetische keratitis, gemeten volgens een nauwkeurige analytische methode (detectiegrenzen 0,005 mg/ml), zeer laag: gemiddeld 0,013 mg/ml (0 - 0,037), dit is 640 keer lager dan de plasmaspiegels na één uur durende intraveneuze infusie van 5 mg/kg (C_{max}: 8,3 mg/ml).

De orale biologische beschikbaarheid van ganciclovir is 2-8 %. Ganciclovir heeft een halfwaardetijd van 2,9 uur, de systemische klaring is 3,5 ml/min/kg en 91 % van het toegediende geneesmiddel wordt verwijderd door de nieren.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeen en mutageen vermogen

Bij het dier werden carcinogene effecten alleen waargenomen na een langdurige systemische blootstelling (20 mg/kg via orale weg), wat overeenstemt met 50-maal de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan.

Ganciclovir gaf slechts positieve resultaten in 3 van 5 verschillende types genotoxiciteitstesten. In de meest gevoelige test (muis lymfoom) werden positieve resultaten verkregen na een systemische blootstelling die overeenstemde met 7500-maal de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan, en in de micronucleus test bij de muis in een dosis van 50 mg/kg via intraveneuze weg, wat overeenstemt met 15.000-maal de plasmaspiegels die waargenomen worden tijdens de oculaire behandeling met Virgan.

Reproductie, fertiliteit

Dieronderzoek met intraveneuze en orale toediening van ganciclovir toonde testiculaire en ovariële suppressie met resulterende effecten op de fertiliteit. De toxiciteit voor het mannelijk reproductief systeem trad op bij de hond en de muis na een systemische blootstelling die overeenstemde met respectievelijk 12- en 19-maal de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan. Er werd een verstoring van het reproductievermogen waargenomen bij de mannelijke muis na een systemische blootstelling die 60-maal hoger was dan de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan. Bij de vrouwelijke muis trad een verstoring van het reproductievermogen op na een systemische blootstelling die 3000-maal hoger was dan de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan. Bij het konijn traden teratogene effecten op na een blootstelling die 100-maal hoger was dan de systemische blootstelling bij patiënten die behandeld worden met Virgan.

Oculaire toxiciteit

Bij het konijn induceerde de oculaire toediening van Virgan gedurende 28 dagen, in een dosis van 5 instillaties per dag, geen lokaal of systemisch toxisch effect .

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer (carbopol 974 P)
Sorbitol
Natriumhydroxide
Benzalkoniumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor openen : 3 jaar.
Na openen: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tube (LDPE/aluminium/HDPE) met tuit (HDPE) en schroefdop (HDPE)
1 tube met 5 g ooggel

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE204145

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

14/06/1999 -

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening:06/2023
Datum van goedkeuring: 06/2023