

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIRGAN 1,5 mg/g, gel ophtalmique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ganciclovir..... 1,5 mg

Pour 1 g de gel

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 des kératites aiguës superficielles dues au virus Herpes simplex ([voir rubrique 4.4](#)).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1 goutte 5 fois par jour jusqu'à la complète réépithélialisation cornéenne, puis 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours.

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

Population pédiatrique

En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Mode d'administration

En instillation dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'aciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'efficacité dans les autres kérato-conjonctivites virales n'a pas été démontrée.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets immunodéprimés.

Ce médicament contient 2,625 µg 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. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous souffrez du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée. En cas de sensation anormale, de picotements ou de douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, contactez votre médecin.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. VIRGAN doit être le dernier produit instillé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données d'utilisation du VIRGAN au cours de la grossesse et l'allaitement sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi.

Des effets tératogènes et sur la fertilité ont été observés au cours des études animales après administration orale ou intraveineuse de ganciclovir. De plus, le ganciclovir a montré un potentiel génotoxique avec une faible marge de sécurité ([voir rubrique 5.3](#)).

En conséquence, l'utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement est donc déconseillée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives pendant la durée du traitement et les six mois qui suivent son arrêt.

Du fait de la génotoxicité observée au cours des études animales, il est recommandé aux hommes traités par VIRGAN d'utiliser une mesure contraceptive locale (comme un préservatif) pendant la durée du traitement et les trois mois qui suivent son arrêt.

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

Le patient doit éviter de conduire ou de manipuler des machines en cas de troubles visuels à l'instillation.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de quatre essais cliniques réalisés avec VIRGAN (trois essais de phase IIB et un essai de phase III).

Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) et très rares ($<1/10\ 000$). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections oculaires

Très fréquents :

- Sensations de brûlures, de picotements de durée brève, irritation oculaire, vision trouble.

Fréquents :

- Kératites ponctuées superficielles, hyperémie 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux, Antiviraux, code ATC : S01AD09.

Le ganciclovir, 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG, est un nucléoside qui inhibe in vitro la réplication des virus humains du groupe Herpes (Herpes simplex type 1 et 2, cytomégalovirus) et des adénovirus sérotypes: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 19, 22, 28.

Le ganciclovir est transformé dans les cellules infectées en ganciclovir-triphosphate, forme active du ganciclovir.

Cette phosphorylation s'effectue préférentiellement dans les cellules infectées, les concentrations de ganciclovir-triphosphate étant 10 fois moins élevées dans les cellules non infectées.

Le ganciclovir-triphosphate exerce son activité antivirale en inhibant la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes: inhibition compétitive des ADN-polymérases virales et incorporation directe dans l'ADN viral ce qui a pour effet d'arrêter son élongation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, après instillations oculaires quotidiennes répétées 5 fois par jour pendant 11 à 15 jours lors du traitement de kératites herpétiques superficielles, les taux plasmatiques déterminés à l'aide d'une méthode analytique sensible (limite de quantification: 0,005 µg/ml) sont très faibles: 0,013 µg/ml en moyenne (0-0,037).

Les études de pharmacocinétique oculaire chez le lapin ont montré une pénétration rapide et importante du ganciclovir dans la cornée et le segment antérieur de l'œil induisant des concentrations supérieures aux doses médianes efficaces (DE₅₀) pendant plusieurs heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel cancérigène, mutagène

Des effets carcinogènes ont été observés chez l'animal uniquement 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 s'est révélé positif uniquement dans trois des cinq différents types de tests de génotoxicité. Des résultats positifs ont été obtenus dans l'étude la plus sensible (lymphome de souris) à une dose 7500 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez des patients traités par VIRGAN, et dans le test du micronucleus chez la souris à la dose de 50 mg/kg/iv correspondant à 15000 fois les concentrations plasmatiques observées au cours du traitement oculaire par VIRGAN.

Reproduction, fertilité

Les études par administrations intraveineuses et orales de ganciclovir chez l'animal ont montré un dysfonctionnement testiculaire et ovarien ayant affecté la fertilité.

Les effets observés sur le système de reproduction mâle après une exposition systémique chez le chien et la souris représentent respectivement 12 et 19 fois l'exposition systémique observée chez des patients traités par VIRGAN.

Une altération des performances de reproduction chez la souris mâle a été retrouvée à une exposition systémique 60 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par VIRGAN. De même, une altération des performances de la reproduction chez la souris femelle a été notée à une exposition systémique 3000 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par VIRGAN.

Les effets tératogènes ont été observés chez le lapin après une exposition systémique 100 fois supérieure à celle observée chez des patients traités par VIRGAN.

Toxicité oculaire

L'administration oculaire de VIRGAN pendant 28 jours chez le lapin à raison de 5 instillations par jour n'a pas entraîné d'effet toxique local ou systémique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbomère (carbopol 974 P), Sorbitol, Hydroxyde de sodium (ajustement du pH), 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

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube (PEBD/copolymère/aluminium/copolymère/PEHD) avec canule (PEBD) et bouchon vissable (PEHD).

Conditionnement : 1 tube de 5g de gel ophtalmique.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES THEA

12, RUE LOUIS BLERIOT

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 339 512-8 3 : 5 g en tube (polyéthylène/aluminium) avec canule.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.