

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrEYEZIRGAN^{MD}

Ganciclovir, gel ophtalmique

Gel ophtalmique, 0,15 % p/p

Agent antiviral

Laboratoires Théa
12, rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2 – FRANCE

Date d'approbation initiale :
8 septembre 2022

Importé et distribué par :
Thea Pharma Inc
2150 Winston Park Drive
Unités 4 et 5
Oakville, ON L6H 5V1

Numéro de contrôle de la présentation : 221456

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	4
4.5 Dose oubliée	4
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
7.1 Populations particulières	6
7.1.1 Femmes enceintes	6
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	7
7.1.4 Personnes âgées	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	8
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %) ...	8
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	8
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	9
9.3	Interactions médicament-comportement.....	9
9.4	Interactions médicament-médicament.....	9
9.5	Interactions médicament-aliment.....	9
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	9
9.7	Interactions médicament-test de laboratoire.....	9
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
10.1	Mode d'action.....	10
10.2	Pharmacodynamie.....	10
10.3	Pharmacocinétique.....	10
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	12
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	13
14	ESSAIS CLINIQUES.....	14
14.1	Essais cliniques par indication.....	14
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	16
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EYEZIRGAN (un gel ophtalmique de ganciclovir) 0,15 % est un agent antiviral ophtalmique à usage topique indiqué pour traiter la kératite herpétique aiguë superficielle (ou ulcères dendritiques).

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- EYEZIRGAN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au ganciclovir, au valganciclovir, à l'acyclovir ou à un ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par EYEZIRGAN (voir 7.1.1 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes »);
- Les hommes prenant EYEZIRGAN doivent utiliser des méthodes contraceptives de barrière pendant le traitement et jusqu'à trois mois après celui-ci (voir 7.1.1 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes »).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Adultes : 1 goutte 5 fois par jour jusqu'à réépithélialisation complète de la cornée, puis 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours. La durée du traitement ne dépasse généralement pas 21 jours.
- L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.4 Administration

EYEZIRGAN doit être administré par voie topique dans l'œil ou les yeux atteint(s) environ toutes les trois heures en état d'éveil.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il faut l'appliquer dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, omettre la dose oubliée et appliquer la dose suivante comme d'habitude.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé au cours des essais cliniques sur le gel ophtalmique de ganciclovir.

L'estimation de la dose quotidienne maximale de ganciclovir est de 0,375 mg pour l'administration de 1 goutte 5 fois par jour. Par rapport aux doses d'entretien de 900 mg de ganciclovir par voie orale (valganciclovir) et de 5 mg/kg de ganciclovir par voie intraveineuse (IV), la dose quotidienne de ganciclovir ophtalmique topique correspond à environ 0,04 % de la dose orale et 0,1 % de la dose IV; l'exposition systémique prévue est donc minimale.

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée de gel ophtalmique de ganciclovir.

En cas de surdosage oculaire de gel ophtalmique de ganciclovir, rincer l'œil ou les yeux touchés à l'eau du robinet.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Gel ophtalmique contenant 1,5 mg/g de ganciclovir	Chlorure de benzalkonium (utilisé comme conservateur), carbomère, hydroxyde de sodium, sorbitol, eau

EYEZIRGAN est fourni sous forme de 5 grammes d'un gel ophtalmique stérile, opalescent et incolore, avec conservateur et application topique contenant 1,5 mg/g de ganciclovir dans un tube multicouche en aluminium avec une pointe et un capuchon de polyéthylène blanc ainsi qu'une bande protectrice.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

EYEZIRGAN est indiqué pour un usage ophtalmique topique seulement.

EYEZIRGAN n'est pas indiqué pour le traitement des infections intraoculaires à cytomégalovirus (CMV).

Son efficacité pour le traitement d'autres types de kératoconjonctivite virale n'a pas été démontrée.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section 16 « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine potentiellement dangereuse.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

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

Ophthalmologique

Des kératopathies ponctuées et des kératopathies ulcéreuses toxiques ont été associées au chlorure de benzalkonium, qui est le conservateur utilisé dans l'EYEZIRGAN. Une surveillance étroite doit s'exercer en cas d'utilisation fréquente ou prolongée du produit.

De plus, le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles cornéennes souples et peut provoquer une irritation des yeux. Les patients ne doivent pas porter de lentilles cornéennes s'ils présentent des signes ou des symptômes de kératite herpétique ni pendant le traitement par EYEZIRGAN.

Rénal

Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes

Fertilité

Dans des études chez l'animal, le ganciclovir administré par voie intraveineuse et orale a provoqué une inhibition de l'activité testiculaire et ovarienne ayant des effets marqués sur la fertilité. Une toxicité pour le système reproducteur masculin est survenue chez le chien après une exposition systémique de 12 fois l'exposition systémique des patients sous EYEZIRGAN et de 19 fois cette exposition systémique chez la souris.

Fonction sexuelle

Une altération de la capacité de reproduction chez les souris mâles est survenue à 60 fois l'exposition systémique des patients sous EYEZIRGAN. Une altération de la capacité de reproduction chez les souris femelles est survenue à 3 000 fois l'exposition systémique des patients sous EYEZIRGAN.

Risque tératogène

Dans les études non cliniques, le ganciclovir s'est révélé embryotoxique après administration intraveineuse chez le lapin et la souris et tératogène chez le lapin (voir « 7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes » et « 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE »).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. EYEZIRGAN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque pour le fœtus.

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par EYEZIRGAN (voir « 4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques »);

- Les hommes prenant EYEZIRGAN doivent utiliser des méthodes contraceptives de barrière pendant le traitement et jusqu'à trois mois après celui-ci (voir « 4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques »).

Le ganciclovir s'est révélé embryotoxique chez le lapin et la souris après administration intraveineuse et tératogène chez le lapin. Des résorptions fœtales étaient présentes chez au moins 85 % des lapins et des souris recevant respectivement 60 mg/kg/jour et 108 mg/kg/jour (environ 10 000 fois et 17 000 fois la dose oculaire humaine de 6,25 µg/kg/jour, en supposant absorption complète). Les effets observés chez le lapin comprenaient un retard de croissance du fœtus, la mort, la tératogénicité et une toxicité maternelle. Les effets tératogènes comprenaient la fente palatine, l'anophtalmie ou la microphthalmie, des organes aplasiques (reins et pancréas), l'hydrocéphalie et la brachygnathie. Chez la souris, les effets observés étaient la toxicité maternelle ou fœtale et la mort de l'embryon. Des doses intraveineuses quotidiennes de 90 mg/kg/jour (14 000 fois la dose oculaire humaine) administrées à des souris femelles avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation ont provoqué une hypoplasie des testicules et des vésicules séminales chez la progéniture mâle à un mois, ainsi que des modifications pathologiques dans la région non glandulaire de l'estomac.

7.1.2 Allaitement

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EYEZIRGAN. L'administration de ganciclovir dans des études chez l'animal a montré qu'il est excrété pendant la lactation; cependant, comme le médicament est utilisé comme gel ophtalmique topique, il existe une incertitude quant à son potentiel de concentration systémique.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir « 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique » et « 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal »). Les patients de plus de 65 ans sont plus susceptibles d'avoir des maladies sous-jacentes affectant leur système hépatique ou rénal. Faire preuve de prudence chez les patients de plus de 65 ans qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le gel ophtalmique de ganciclovir a été étudié chez un total de 218 patients dans trois essais de phase 2 et un essai de phase 3 sur des périodes de traitement de 0 à 28 jours. Lors des essais, 161 patients ont reçu 1,5 mg/g de ganciclovir, 57 ont reçu 0,5 mg/g de ganciclovir et 157 ont reçu de l'acyclovir 3 %. Les événements indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment signalés étaient associés à des affections oculaires : irritation oculaire (sensation de brûlure ou de picotement), vision trouble, kératite ponctuée superficielle et hyperémie conjonctivale. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les essais cliniques. Depuis la mise en marché du produit, les effets indésirables graves suivants ont été

signalés : leucopénie, thrombocytopénie, irritation oculaire, douleur oculaire, gonflement des yeux, kératite, vision trouble et abrasion cornéenne.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ils ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer les effets indésirables des médicaments en situation réelle et en estimer les taux.

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ils ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables des médicaments et en estimer les taux.

La sécurité d'emploi d'EYEZIRGAN a été évaluée dans 4 essais cliniques au total (3 essais de phase 2 et un essai de phase 3) auprès de patients atteints de kératite herpétique dendritique ou géographique. Le tableau 1 présente l'incidence des effets indésirables apparus sous traitement et signalés chez ≥ 1 % des sujets dans les essais de phases 2 et 3 sur toute la période de traitement avec EYEZIRGAN ou la pommade ophtalmique d'acyclovir 3 %, utilisée comme contrôle actif.

Tableau 1 : effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets dans les essais cliniques^a

	EYEZIRGAN n = 161 (%)	Contrôle actif^b n = 157 (%)
Affections oculaires		
Vision trouble	57,8	71,3
Irritation des yeux	25,6	46,2
Kératite ponctuée	8,8	16,0
Hyperémie conjonctivale	5,6	5,0
Érythème des paupières	3,2	3,4
Dysgueusie	1,2	0,0

^a Essais cliniques de phases 2 et 3 regroupés

^b Le contrôle actif utilisé dans les essais cliniques était la pommade ophtalmique d'acyclovir 3 %; cette formulation d'acyclovir n'est pas approuvée au Canada.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Ophtalmique : affection cornéenne

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Après la mise en marché du médicament, les effets indésirables graves suivants ont été signalés après l'utilisation de la pommade ophtalmique de ganciclovir.

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, thrombocytopénie

Affections oculaires : douleur oculaire, gonflement des yeux, abrasion cornéenne, larmoiement accru

Troubles gastro-intestinaux : ascite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au site d'application

Affections du système immunitaire : échec de transplantation rénale

Infections et infestations : résistance aux agents pathogènes, infection à Pseudomonas

Investigations : échelle de Glasgow anormale, test de la fonction hépatique anormal, augmentation de la charge virale, augmentation des globules blancs

Affections du système nerveux : trouble de l'équilibre, accident vasculaire cérébral, céphalée, encéphalopathie hépatique

Affections psychiatriques : état confusionnel

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'absorption systémique du ganciclovir d'EYEZIRGAN est très faible, voire négligeable, et son interaction avec d'autres médicaments à potentiel d'absorption systémique est peu probable.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec l'alcool n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur le ganciclovir ophtalmique topique.

Si un autre médicament ophtalmique topique est utilisé avec EYEZIRGAN, les médicaments doivent être administrés à au moins 15 minutes d'intervalle, EYEZIRGAN étant appliqué en dernier.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ganciclovir est un analogue de nucléoside synthétique de la guanine qui inhibe la réplication des virus de l'herpès à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Le ganciclovir intracellulaire est phosphorylé en ganciclovir monophosphate par une désoxyguanosine kinase cellulaire. Une phosphorylation supplémentaire assurée par plusieurs kinases cellulaires produit le ganciclovir triphosphate. Il a été démontré *in vitro* que le taux de ganciclovir triphosphate est jusqu'à 100 fois plus élevé dans les cellules infectées par le cytomégalovirus que dans les cellules non infectées. Ainsi, il y a une phosphorylation préférentielle du ganciclovir dans les cellules infectées par le virus. Dans les cellules infectées par le virus, le ganciclovir triphosphate est métabolisé lentement; il est encore de 60 % à 70 % présent au niveau intracellulaire 18 heures après son retrait du liquide extracellulaire. L'activité antivirale du ganciclovir est le résultat de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral selon deux modes d'action : (1) le ganciclovir triphosphate agit comme inhibiteur compétitif de l'incorporation du désoxyguanosine triphosphate (dGTP) dans l'ADN par l'ADN polymérase et (2) l'incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral vient bloquer ou limiter fortement l'élongation de l'ADN viral.

Le ganciclovir inhibe la prolifération des cellules de mammifères *in vitro* à des concentrations de 10 à 60 µg/ml, les cellules souches de la moelle osseuse étant les plus sensibles (CI₅₀ de 10 µg/ml).

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude pharmacodynamique clinique formelle n'a été réalisée sur EYEZIRGAN. L'activité antivirale d'EYEZIRGAN a été confirmée dans les essais cliniques grâce à l'évaluation d'échantillons conjonctivaux de virus provenant de sujets atteints de kératite herpétique aiguë.

10.3 Pharmacocinétique

Chez l'homme, après instillation oculaire 5 fois par jour pendant une période de 11 à 15 jours de traitement de la kératite herpétique superficielle, les taux plasmatiques de ganciclovir sont très faibles. Après des instillations répétées de gel oculaire de ganciclovir 0,15 %, la concentration de ganciclovir dans les larmes était supérieure à la CI₅₀ du ganciclovir publiée dans les études sur les souches du virus de l'HSV-1 et l'HSV-2.

Les études de pharmacocinétique oculaire chez le lapin ont mis en évidence une pénétration rapide et significative du ganciclovir dans la cornée et dans le segment antérieur de l'œil, produisant des concentrations supérieures aux doses efficaces moyennes (DE₅₀) pendant plusieurs heures.

Dans deux études à dose unique radiomarquée chez le lapin, la radioactivité était maximale environ 0,5 heure après l'instillation dans les yeux intacts et dans les yeux désépithélialisés, puis elle diminuait progressivement et n'était plus détectable 24 heures après l'instillation. La radioactivité était essentiellement distribuée dans le segment antérieur (cornée, humeur aqueuse, iris/corps ciliaire) et faible dans le segment postérieur (corps vitré, rétine et choroïdes). Aucune radioactivité n'a été détectée dans le cristallin. La radioactivité est restée à la surface des paupières et n'a pas pénétré les tissus. Les taux de radioactivité étaient plus élevés dans les yeux désépithélialisés que dans les yeux intacts. Les taux de radioactivité étaient plus élevés sur les paupières des yeux intacts que sur celles des yeux désépithélialisés. L'analyse des échantillons de plasma a généré un seul pic de radioactivité, ce qui

indique que le ganciclovir n'avait pas été fortement métabolisé. La radioactivité n'était plus détectable dans le plasma 24 heures après l'administration.

Après l'administration oculaire d'une dose unique de 75 µg de ³H-ganciclovir à des lapins présentant des cornées désépithélialisées, 20 % de la dose a été excrétée par voie urinaire et 4 % par voie fécale.

Absorption

Les taux plasmatiques de ganciclovir ont été étudiés après des instillations répétées d'EYEZIRGAN (1 goutte 5 fois par jour pendant 7 jours) chez des volontaires sains et chez des sujets atteints de kératite herpétique. Les concentrations plasmatiques moyennes de ganciclovir au septième jour de traitement étaient négligeables dans les deux groupes à respectivement 0,0115 ±0,0037 µg/ml et 0,0127 ±0,0037 µg/ml. La concentration plasmatique maximale de ganciclovir chez les volontaires sains a été établie à 0,03 µg/ml.

Le taux de ganciclovir dans les larmes a été étudié après des instillations répétées d'EYEZIRGAN chez des volontaires sains (des échantillons de larmes ont été prélevés 30 minutes avant la première instillation, puis 2 heures et 45 minutes après chacune des 4 instillations). Dans les échantillons lacrymaux où du ganciclovir a été détecté (32 échantillons sur 48 [67 %]), toutes les concentrations lacrymales étaient supérieures à la CI₅₀ *in vitro* pour la souche HSV-1 (de 0,05 µg/ml à 0,13 µg/ml ou de 0,2 µmol à 0,5 µmol) et étaient supérieures à la CI₅₀ pour la souche HSV-2 (de 0,08 µg/ml à 0,46 µg/ml ou de 0,4 µmol à 1,8 µmol).

Distribution :

Après l'administration topique d'EYEZIRGAN chez des lapins dont la cornée était intacte ou désépithélialisée, les concentrations les plus élevées de radioactivité ont été détectées dans les structures oculaires externes, dans les larmes, dans la conjonctive et dans la cornée. Dans les structures intérieures de l'œil, la radioactivité était plus élevée dans le segment antérieur que dans le segment postérieur. Des taux détectables de médicament radiomarqué ont persisté dans la cornée jusqu'à 8 heures après l'administration, tandis que tous les autres tissus avaient des taux de radioactivité limites ou non significatifs au bout de 2 heures.

L'exposition systémique au ganciclovir produite par l'utilisation ophtalmique topique d'EYEZIRGAN est négligeable.

La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques est d'à peine 1 % ou 2 %.

Métabolisme :

Compte tenu de la faible exposition systémique au ganciclovir produite par l'utilisation ophtalmique topique d'EYEZIRGAN, aucune étude du métabolisme n'a été réalisée.

Élimination

La principale voie d'élimination du ganciclovir est rénale, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

Après l'administration oculaire de 5 gouttes par jour pendant jusqu'à 14 jours chez un petit sous-groupe de patients diagnostiqués avec une kératite herpétique, les concentrations urinaires de ganciclovir étaient inférieures à 0,1 µg/ml dans tous les échantillons à tous les temps de mesure.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Grossesse** : Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte et aucune étude n'a été réalisée pour étudier les profils pharmacocinétiques chez la femme enceinte. Voir la section 16 « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ».
- **Allaitement** : Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les profils pharmacocinétiques chez les femmes qui allaitent. Voir la section 16 « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ».
- **Enfants** : EYEZIRGAN n'a pas été évalué dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées** : Aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les plus jeunes.
- **Sexe** : Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les différences des profils pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes.
- **Origine ethnique** : Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les différences des profils pharmacocinétiques en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : Aucun test de la fonction hépatique spécifique n'a été réalisé concernant EYEZIRGAN.
- **Insuffisance rénale** : La fonction rénale n'a pas été évaluée dans les essais cliniques sur EYEZIRGAN. La principale voie d'élimination du ganciclovir systémique est par le rein; des diminutions de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine sont donc nécessaires.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 30 jours après la première ouverture du tube.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : ganciclovir

Nom chimique : 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]guanine (UICPA).

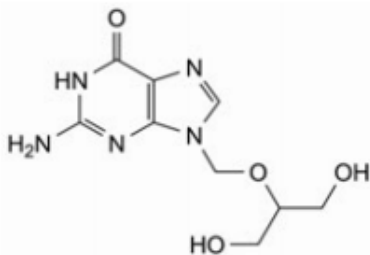
6H-Purin-6-one, 2-amino-1,9-dihydro-9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl] (CAS)

9-(1-Hydroxyméthyl-2-hydroxyéthoxy)méthylguanine

2-Amino-9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₉H₁₃N₅O₄, 255,23 g/mol

Formule de structure :



Aspect : Poudre cristalline blanche à blanc cassé, hygroscopique.

Propriétés physicochimiques : pKa1 = 2,2

pKa2 = 9,40

Tableau 2 : Solubilité du ganciclovir dans les solvants courants

Solvant	Solubilité (mg/ml)	Classification USP
NaOH aqueux 0,1 N	16,8	Peu soluble
Tween 20 10 %	3,17	Légèrement soluble
EL-719 10 %	3,15	Légèrement soluble
NH ₄ H ₂ PO ₄ 0,005 M (pH de 2,5)	3,0	Légèrement soluble
Sorbitol 10 %	2,66	Légèrement soluble
Acide acétique glacial	2,3	Légèrement soluble
Propylèneglycol	2,0	Légèrement soluble
Eau	2,6	Légèrement soluble
Méthanol	0,23	Très légèrement soluble

Solvant	Solubilité (mg/ml)	Classification USP
Éthanol	0,16	Très légèrement soluble
Hexane	< 0,1	Pratiquement insoluble
Dichlorométhane	< 0,1	Pratiquement insoluble
Acétone	< 0,1	Pratiquement insoluble
Acétonitrile	< 0,1	Pratiquement insoluble

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Kératite herpétique (ulcères dendritiques)

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique de phase 3 pour la kératite herpétique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
7	Ouverte, randomisée, comparative, avec contrôle actif	Ganciclovir 0,15 %	84	47	26 F/58 H
		**Acyclovir 3 % Topique, 1 goutte 5 fois/jour jusqu'à cicatrisation complète de l'ulcère, puis 3 fois/jour pendant 7 jours	80	44	24 F/56 H

**La pommade ophtalmique d'acyclovir 3 % n'est pas disponible au Canada.

L'innocuité et l'efficacité cliniques d'EYEZIRGAN (gel ophtalmique de ganciclovir 0,15 %) dans le traitement de la kératite herpétique superficielle (ou ulcères dendritiques) ont été étudiées dans un essai clinique de phase 3 ouvert et randomisé de non-infériorité, en groupes parallèles, contrôlé contre un produit actif (étude 7). Au total, 138 patients atteints de kératite herpétique (ulcères dendritiques) ont été randomisés pour recevoir un traitement par ganciclovir 0,15 % (EYEZIRGAN) ou un comparateur actif (pommade ophtalmique d'acyclovir 3 %), qui est un médicament anti-herpétique, mais n'a pas été autorisé pour le traitement de la kératite herpétique superficielle (ulcères dendritiques) au Canada.

L'étude 7 comprenait des patients atteints d'ulcères dendritiques. Les patients de moins de 18 ans, ceux présentant une hypersensibilité connue à l'acyclovir ou au ganciclovir et ceux présentant une leucopénie, une anémie ou une thrombocytopenie connue ont été exclus de l'étude. Les femmes enceintes ou allaitantes et les femmes n'utilisant pas de méthode de contraception efficace ont également été exclues de l'étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 7 était le temps écoulé avant la guérison de l'ulcère dendritique (évalué par l'absence de coloration à la fluorescéine au site de l'ulcère). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de guérison (le nombre de patients guéris à un

moment donné de l'étude comparé au nombre total de patients), le nombre de récurrences, les arrêts en raison du manque d'efficacité et l'évaluation de l'efficacité par le chercheur. Les évaluations ont été effectuées aux jours 3, 5 (facultatif), 7, 10 et 14, avec une visite de suivi au jour 21 si l'ulcère était guéri au jour 10 ou 14.

Les résultats de l'essai de phase 3 (étude 7) sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Étude 7 – Résumé des résultats d'efficacité (population ITT), ulcères dendritiques

Mesure de l'efficacité	EYEZIRGAN	ACV 3 %
Nombre de sujets atteints d'ulcères dendritiques	N = 71	N = 67
Guérison sur toute la période	63 (88,7 %)	61 (91,0 %)
Temps de guérison (nombre médian de jours)	7	7
Nombre de récurrences	2 (2,8 %)	2 (3,0 %)
Arrêts en raison d'un manque d'efficacité	9 (12,7 %)	7 (10,4 %)
Évaluation de l'efficacité par le chercheur lors de la dernière visite*		
Insatisfaisante	4 (5,6 %)	2 (3,0 %)
Pas très satisfaisante	3 (4,2 %)	4 (6,1 %)
Raisonnement satisfaisante	16 (22,5 %)	12 (18,2 %)
Très satisfaisante	48 (67,6 %)	48 (72,7 %)

*Un patient du groupe ACV 3 % a abandonné après le jour 0

Les essais cliniques de phase 2 ont également démontré qu'EYEZIRGAN est efficace dans le traitement des kératites herpétiques aiguës superficielles (ulcères dendritiques).

Trois essais cliniques de phase 2 (études 4, 5 et 6) ont été menés sur le gel de ganciclovir 0,15 % (dont deux études comprenant également une formulation à 0,05 %) comparé à la pommade ophtalmique d'acyclovir 3 %, dont l'utilisation n'est pas autorisée pour le traitement des kératites herpétiques (ulcères dendritiques) au Canada. Les formulations utilisées dans les études 4, 5 et 6 avaient un conservateur différent de celui utilisé dans l'essai de phase 3. Les trois essais de phase 2 avaient des critères d'évaluation semblables à ceux utilisés dans l'étude 7. Cependant, alors que le schéma posologique des études 4 et 5 était identique au schéma de l'étude 7, un schéma différent a été utilisé dans l'étude 6 (1 goutte 5 fois par jour pendant 10 jours). Les résultats des études 4, 5 et 6 ont montré que le gel de ganciclovir 0,15 % n'est pas moins efficace que la pommade ophtalmique d'acyclovir 3 %.

Une analyse intégrée des essais de phases 2 et 3 est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité combinés (population ITT), ulcères dendritiques

Mesure de l'efficacité	EYEZIRGAN	ACV 3 %
Nombre de sujets atteints d'ulcères dendritiques	N = 125	N = 115
Guérison au jour 7	95 (76,0 %)	84 (73,0 %)

Mesure de l'efficacité	EYEZIRGAN	ACV 3 %
Guérison au jour 14	109 (87,2 %)	98 (85,2 %)

15 MICROBIOLOGIE

Le ganciclovir a démontré une efficacité à la fois *in vitro* et *in vivo* contre les infections oculaires à HSV-1 et HSV-2 lorsqu'il est administré à des concentrations de 0,05 % à 1 %. Le ganciclovir a produit une activité virostatique *in vitro* dans une utilisation sur des isolats de référence de HSV-1 et HSV-2; la concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) du ganciclovir variait alors de 0,05 à 0,13 µg/ml (ou de 0,2 à 0,5 µmol) pour le HSV-1 et variait de 0,08 à 0,46 µg/ml (ou de 0,4 à 1,8 µmol) pour le HSV-2.

L'administration oculaire topique de ganciclovir s'est avérée efficace *in vivo* pour traiter la kératite herpétique chez les animaux de laboratoire.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études de toxicité systémique ont été menées chez la souris et le chien, avec une administration intraveineuse quotidienne de ganciclovir pendant 1 mois suivie d'une période de récupération de 1 mois.

Chez la souris, les doses suivantes ont été administrées : 15 mg/kg/jour, 45 mg/kg/jour et 135 mg/kg/jour. Des signes cliniques associés au traitement ont été observés à partir de 45 mg/kg/jour (une dose équivalant à 7 200 fois la dose oculaire humaine de 6,25 µg/kg/jour, en supposant une absorption complète), y compris une hypothermie, une inactivité, une pâleur, un pelage rugueux, une émaciation, une perte de poids et la mort. Les signes cliniques variaient fonction de la dose et étaient réversibles. La plupart des animaux étaient complètement rétablis à la fin de la première semaine de récupération. Des modifications d'organes ont été observées à partir de 15 mg/kg/jour (2 400 fois la dose oculaire humaine) et étaient liées à une atrophie des cellules reproductrices chez les mâles et les femelles, à une atrophie des tissus cutanés annexiels et à un début de néphropathie. Ces modifications étaient pour la plupart réversibles à la fin de la période de récupération. À la dose de 15 mg/kg/jour chez les mâles (2 400 fois la dose oculaire humaine), les testicules ont montré des signes précoces de récupération, ce qui n'était pas le cas avec une dose de 45 mg/kg/jour (7 200 fois la dose oculaire humaine), toujours chez les mâles.

Chez le chien, les seules modifications pathologiques liées au traitement qui ont été observées avec des doses de 0,4 mg/kg/jour à 3,6 mg/kg/jour (de 64 à 576 fois la dose oculaire humaine) étaient l'atrophie testiculaire avec une hypospermatogenèse. Cette modification était présente chez tous les mâles ayant été traités à la fin de la période de récupération d'un mois après le traitement. La gravité de l'hypospermatogenèse augmentait lorsque la dose augmentait. Néanmoins, comme les spermatogonies et les spermatoocytes primaires étaient présents à la fin de la période de récupération chez tous les mâles, une récupération complète de la spermatogenèse serait probable si la période de récupération des animaux était prolongée. Des doses plus fortes ont augmenté la toxicité, qui est devenue mortelle. On a observé, par exemple, une réduction de la cellularité de la moelle osseuse (à partir de 10 mg/kg/jour, une dose équivalant à 1 600 fois la dose oculaire humaine), et des modifications des valeurs hématologiques et de chimie clinique, y compris une baisse du nombre de leucocytes, de plaquettes ou de réticulocytes (à partir de 30 mg/kg/jour, une dose équivalant à 4 800 fois la dose oculaire humaine).

Cancérogénicité : Le ganciclovir était cancérogène chez la souris à des doses orales de 20 et de 1 000 mg/kg/jour (environ 3 000 et 160 000 fois la dose oculaire humaine de 6,25 µg/kg/jour, en supposant une absorption complète). À la dose de 1000 mg/kg/jour, on a observé une hausse significative de l'incidence des tumeurs de la glande préputiale chez les mâles, du préestomac (muqueuse non glandulaire) chez les mâles et les femelles, ainsi que des tissus reproducteurs (ovaires, utérus, glande mammaire, glande clitoridienne et vagin) et du foie chez les femelles. À la dose de 20 mg/kg/jour, une incidence légèrement accrue de tumeurs a été observée pour les glandes préputiales et de Harder chez les mâles, le préestomac chez les mâles et les femelles, ainsi que le foie chez les femelles. Aucun effet carcinogène n'a été observé chez les souris recevant du ganciclovir à 1 mg/kg/jour (60 fois la dose oculaire humaine). À l'exception du sarcome histiocytaire du foie, les tumeurs induites par le ganciclovir étaient généralement d'origine épithéliale ou vasculaire. Les tumeurs dans les glandes préputiales et clitoridiennes, dans le préestomac et dans les glandes de Harder chez la souris sont d'une signification incertaine, car ces tissus n'ont pas d'équivalents chez l'homme.

Génotoxicité : Le ganciclovir a augmenté les mutations dans les cellules de lymphome de souris et les dommages à l'ADN dans les lymphocytes humains *in vitro* à des concentrations allant respectivement de 50 à 500 µg/ml et de 250 à 2 000 µg/ml. Dans le test du micronoyau de souris, le ganciclovir était clastogène à des doses intraveineuses de 150 et de 500 mg/kg (de 24 000 fois à 80 000 fois la dose oculaire humaine), mais pas à une dose de 50 mg/kg (8 000 fois la dose oculaire humaine). Le ganciclovir n'était pas mutagène dans le test d'Ames sur *Salmonella* à des concentrations de 500 à 5 000 µg/ml.

Toxicité oculaire : L'utilisation oculaire d'EYEZIRGAN chez le lapin à 5 instillations par jour pendant 28 jours n'a pas démontré d'effet toxique local ou systémique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le ganciclovir s'est révélé embryotoxique après son administration intraveineuse chez le lapin et la souris et tératogène chez le lapin. Des résorptions fœtales étaient présentes chez au moins 85 % des lapins et des souris recevant respectivement 60 mg/kg/jour et 108 mg/kg/jour (environ 10 000 fois et 17 000 fois la dose oculaire humaine de 6,25 µg/kg/jour, en supposant absorption complète). Les effets observés chez le lapin comprenaient un retard de croissance du fœtus, la mort, la tératogénicité et une toxicité maternelle. Les effets tératogènes comprenaient la fente palatine, l'anophtalmie ou la microophtalmie, des organes aplasiques (reins et pancréas), l'hydrocéphalie et la brachygnathie. Chez la souris, les effets observés étaient la toxicité maternelle ou fœtale et la mort de l'embryon. Des doses intraveineuses quotidiennes de 90 mg/kg/jour (14 000 fois la dose oculaire humaine) administrées à des souris femelles avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation ont provoqué une hypoplasie des testicules et des vésicules séminales chez la progéniture mâle à un mois, ainsi que des modifications pathologiques dans la région non glandulaire de l'estomac.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **EYEZIRGAN^{MD}**

Gel ophtalmique de ganciclovir

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **EYEZIRGAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**EYEZIRGAN**.

Pour quoi EYEZIRGAN est-il utilisé?

- Il est utilisé pour traiter une affection appelée « kératite aiguë superficielle à herpès simplex » chez les adultes. Il s'agit d'une infection de la partie antérieure de l'œil causée par le virus de l'herpès simplex.

On ignore si EYEZIRGAN est sûr et efficace chez les enfants. EYEZIRGAN n'est pas approuvé pour être utilisé chez les enfants.

Comment EYEZIRGAN agit-il?

EYEZIRGAN bloque la propagation du virus de l'herpès simplex dans l'œil.

Quels sont les ingrédients dans EYEZIRGAN?

Ingrédients médicinaux : ganciclovir

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (comme conservateur), carbomère, hydroxyde de sodium, sorbitol, eau

EYEZIRGAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gel ophtalmique contenant du ganciclovir à 0,15 % p/p.

N'utilisez pas EYEZIRGAN si vous :

- Êtes allergique au ganciclovir.
- Êtes allergique à tout autre ingrédient d'EYEZIRGAN.
- Êtes allergique à tout composant du contenant d'EYEZIRGAN.
- Êtes allergique au valganciclovir ou à l'acyclovir, qui sont d'autres médicaments utilisés pour traiter les infections virales.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EYEZIRGAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- Le fait d'être enceinte ou de planifier une grossesse.
- Le fait d'allaiter ou de planifier d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Hommes et femmes en âge de procréer

EYEZIRGAN peut avoir des effets nocifs sur un enfant à naître. Les hommes comme les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lorsqu'ils utilisent EYEZIRGAN. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par EYEZIRGAN. Les hommes utilisant EYEZIRGAN doivent utiliser des méthodes contraceptives de type barrière pendant le traitement par EYEZIRGAN et jusqu'à 3 mois après celui-ci. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils sur les méthodes efficaces de contraception.

Lentilles de contact

Vous ne devez pas porter de lentilles de contact pendant que vous utilisez EYEZIRGAN. De même, vous ne devez pas porter de lentilles de contact lorsque vous souffrez d'une kératite aiguë superficielle à herpès simplex. EYEZIRGAN contient du chlorure de benzalkonium. Ce dernier peut changer la couleur des lentilles de contact souples.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

EYEZIRGAN peut provoquer une vision floue. Attendez d'y voir clair avant de conduire ou d'utiliser des machines après l'application d'EYEZIRGAN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment prendre EYEZIRGAN :

- Utilisez EYEZIRGAN en respectant toujours la posologie indiquée par votre médecin.
- Si vous utilisez d'autres médicaments dans votre œil, vous devez attendre 15 minutes avant d'appliquer EYEZIRGAN. EYEZIRGAN doit être appliqué en dernier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant d'utiliser EYEZIRGAN.
- Veillez à ne pas toucher vos yeux avec la pointe du compte-gouttes.
- Le regard tourné vers le haut et votre paupière inférieure tirée vers le bas, serrez doucement le tube pour laisser tomber une goutte dans l'œil.
- Appuyez sur le coin interne de votre œil avec votre doigt pendant une ou deux minutes. Vous empêcherez ainsi les gouttes de couler trop rapidement.
- Répétez dans l'autre œil au besoin.
- Fermez le tube après chaque utilisation.

Dose habituelle :

Adultes :

Une goutte de gel dans chaque œil infecté 5 fois par jour jusqu'à ce qu'il soit guéri. C'est ce qu'on appelle une réépithélialisation complète de la cornée. Par la suite, une goutte de gel dans chaque œil infecté 3 fois par jour pendant 7 jours.

Le traitement habituel ne doit pas durer plus de 21 jours.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'EYEZIRGAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'EYEZIRGAN, appliquez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, omettez la dose oubliée et prenez la prochaine dose comme prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EYEZIRGAN?

Tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant EYEZIRGAN ne sont pas énumérés ici. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- vision floue
- irritation oculaire (sensation de brûlure, de piquûre ou de picotement)
- paupières rouges ou enflées
- rougeur des yeux
- altération du sens du goût
- sensation d'avoir du sable ou quelque chose dans l'œil
- larmoiements
- sensibilité des yeux à la lumière

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
COURANT			
Kératopathie ponctuée (inflammation de la cornée) : vision floue, baisse de la vision, rougeur des yeux, douleur oculaire, sensation d'avoir du sable ou quelque chose dans l'œil, sensibilité à la lumière, larmoiements	X		
RARE			
Kératopathie ulcéreuse toxique (ulcères sur la cornée) : vision floue, baisse de la vision, rougeur des yeux, douleur oculaire, sensation d'avoir du sable ou quelque chose dans l'œil, sensibilité à la lumière, larmoiements	X		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 30 jours après la première ouverture du tube.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'EYEZIRGAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [site Web], ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-[numéro de téléphone].

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Théa.

Dernière révision le 8 septembre 2022