

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ TRIFLURIDINE

Solution ophtalmique de trifluridine

1 %

Agent antiviral topique

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (QC), Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 2 Août, 2005

Contrôle No. 099920

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sandoz Trifluridine
Solution ophtalmique de trifluridine
1 %

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antiviral topique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La trifluridine est phosphorylée en son nucléotide monophosphate sous l'action d'une thymidine kinase cellulaire. La trifluridine monophosphate est un inhibiteur de la thymidylate synthétase, enzyme cible de l'activité des pyrimidines monofluorées. Il a été démontré que la trifluridine se lie lentement et de manière irréversible à la thymidylate synthétase au cours d'une réaction qui nécessite de l'ATP.

La trifluridine monophosphate est phosphorylée à nouveau en triphosphate sous l'action d'enzymes cellulaires. Le triphosphate est alors incorporé à l'ADN (mais pas à l'ARN) en inhibant de façon compétitive l'incorporation du nucléotide naturel, la thymidine triphosphate (dTTP).

L'inhibition de la réplication virale peut être inversée par l'addition de thymidine (sauvetage thymidinique).

L'ADN polymérase virale a une affinité plus grande pour la trifluridine triphosphate que l'ADN polymérase de cellules non infectées, ce qui se traduit par l'incorporation préférentielle de l'analogue dans l'ADN viral.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique Sandoz Trifluridine à 1 % est indiquée pour le traitement de la kératoconjonctivite primaire et de la kératite épithéliale récurrente causées par les virus de l'herpès simplex de types 1 et 2.

La trifluridine est également efficace dans le traitement de la kératite épithéliale chez les sujets qui ne répondent pas, sur le plan clinique, à un traitement topique à l'idoxuridine, ou qui présentent une toxicité oculaire ou une hypersensibilité à ce médicament. Chez un plus faible nombre de patients, la trifluridine s'est également révélée efficace chez les sujets qui présentent une résistance à la vidarabine topique.

Note: Sandoz Trifluridine n'est pas indiqué pour le traitement de la kératite accompagnée

d'atteinte profonde du stroma et d'uvéïte, de la vaccine oculaire et d'une affection adénovirale oculaire, ni pour la prévention de la kératoconjonctivite et/ou de la kératite épithéliale récurrente, de la kératite causée par le virus d'Epstein-Barr ou d'infections oculaires bactériennes, fongiques ou à *Chlamydia*.

CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Trifluridine est contre-indiqué chez les sujets qui se savent hypersensibles ou qui présentent une intolérance connue à la trifluridine ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui composent le produit.

MISES EN GARDE

On ne doit pas dépasser la posologie ni la fréquence d'administration recommandée de Sandoz Trifluridine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Grossesse

Sandoz Trifluridine ne doit pas être administré aux femmes enceintes ni aux mères qui allaitent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques possibles. Le pouvoir tératogène de ce produit chez l'humain est inconnu.

Des études ont démontré que l'application topique de trifluridine dans les yeux de lapines du 6^e au 18^e jour de gestation n'a produit aucun effet tératogène. Des cas de toxicité foetale ont été observés lors de l'administration du médicament par voie sous-cutanée à des lapines et à des rates à des doses supérieures à 1,0 mg/kg/jour (voir **TOXICOLOGIE**).

D'après la posologie recommandée, la dose quotidienne maximale prévue chez les humains est d'environ 0,1 mg/kg, si l'on suppose que le poids corporel du patient est de 45 kg.

PRÉCAUTIONS

Généralités: Sandoz Trifluridine doit être prescrit uniquement aux patients chez qui on a établi un diagnostic clinique de kératite herpétique.

La trifluridine peut causer une légère irritation locale de la conjonctive et de la cornée lors de son instillation, mais ces effets sont généralement de courte durée.

On doit faire preuve de prudence quand on administre la trifluridine dans le traitement d'infections causées par des souches d'herpès simplex résistantes à d'autres antiviraux. Des témoignages contradictoires ont été présentés à propos de la résistance croisée à d'autres agents antiviraux. La résistance du virus de l'herpès simplex de type 1 à la

trifluridine a été produite *in vitro*, et les souches ainsi obtenues pouvaient entraîner des infections *in vivo* réfractaires à la trifluridine. Les souches de HSV-1 insensibles à la trifluridine se sont également montrées résistantes à l'idoxuridine et à la vidarabine. Par contre, il a été démontré qu'un virus privé de l'activité de la thymidine kinase et/ou de l'ADN polymérase peut conserver une sensibilité complète ou réduite à la trifluridine *in vitro*, et que la trifluridine peut quand même exercer des effets favorables dans les yeux de lapins infectés par des souches du virus de l'herpès simplex de type 1 qui résistent à l'acyclovir. Les premières études ont démontré que les lapins infectés par des souches de HSV-1 rendues résistantes à l'idoxuridine pouvaient quand même être traités avec succès avec la trifluridine.

En raison du manque de données expérimentales et cliniques, et à cause du risque de toxicité associé au traitement prolongé, on ne devrait pas administrer la trifluridine après la réépithélialisation dans le but de diminuer la fréquence des récurrences de kératite herpétique.

Usage chez les enfants

On ne dispose d'aucune donnée précise sur l'efficacité et l'innocuité du produit chez les enfants.

Interactions médicamenteuses: Sandoz Trifluridine ne devrait pas être administré dans l'oeil simultanément avec d'autres médicaments. Toutefois, les produits ophtalmiques suivants ont été administrés localement en même temps que la trifluridine chez un nombre restreint de patients sans qu'on observe d'interactions indésirables: antibiotiques (chloramphénicol, érythromycine, sulfate de polymyxine B, bacitracine, sulfate de gentamicine, chlorhydrate de tétracycline, sulfacétamide sodique, sulfate de néomycine); stéroïdes (phosphate sodique de dexaméthasone, dexaméthasone, acétate de prednisolone, phosphate sodique de prednisolone, hydrocortisone, fluorométholone); autres produits ophtalmiques (sulfate d'atropine, bromhydrate de scopolamine, chlorhydrate de naphazoline, chlorhydrate de cyclopentolate, bromhydrate d'homatropine, pilocarpine, chlorhydrate de l-épinéphrine et chlorure de sodium).

Pouvoirs cancérogène et mutagène: (voir **TOXICOLOGIE**)

Usage pendant la grossesse: Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. La solution ophtalmique Sandoz Trifluridine à 1 % ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE**).

Allaitement: Il est peu probable que la trifluridine soit excrétée dans le lait maternel chez la femme après l'instillation oculaire de trifluridine, car la dose administrée est relativement faible ($\leq 5,0$ mg/jour); le produit est par la suite dilué dans les liquides organiques et sa demi-vie est extrêmement courte (environ 12 minutes). Ce médicament ne doit pas être prescrit aux mères qui allaitent à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques éventuels.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors d'études antérieures, 54 sujets sur 297 (18 %) ont connu des réactions indésirables au traitement. Voici celles qui ont été observées lors de l'administration de trifluridine dans le cadre d'études contrôlées et ouvertes: sensation de brûlure à l'instillation (12 %); kératite ponctuée superficielle (2 %); et dans une proportion de moins de 1 % : oedème de la paupière, irritation, kératopathie épithéliale, réaction allergique, élévation de la pression intraoculaire, kératite sèche, oedème du stroma, vision trouble et nausées.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage par instillation oculaire est peu probable car tout excédent de solution est habituellement vite évacué du sac conjonctival.

Aucun cas de surdosage aigu suivant l'ingestion accidentelle de trifluridine n'a été signalé. Toutefois, si une ingestion devait se produire, les 75 mg de trifluridine contenus dans un flacon de Sandoz Trifluridine ophtalmique ne devraient pas provoquer de réactions indésirables.

Le seul effet toxique potentiellement grave à survenir après l'administration par voie intraveineuse de doses uniques variant entre 1,5 et 30 mg/kg/jour, chez des enfants et des adultes atteints d'une affection néoplasique, est une hypoplasie médullaire réversible, laquelle n'est apparue qu'après l'administration d'au moins cinq doses. La DL₅₀ orale aiguë chez la souris et le rat est de 4379 mg/kg ou plus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

Instiller une goutte de la solution ophtalmique Sandoz Trifluridine à 1 % sur la cornée de l'oeil infecté toutes les deux heures d'éveil. La dose quotidienne maximale est de neuf gouttes.

Ce régime thérapeutique devrait être poursuivi jusqu'à ce que la lésion herpétique soit complètement réépithélialisée, après quoi la posologie de Sandoz Trifluridine devrait être diminuée à une goutte toutes les quatre heures pour un maximum quotidien de cinq gouttes. On devrait poursuivre ce régime thérapeutique pendant sept jours après la réépithélialisation.

Si on n'observe aucun signe d'amélioration après sept jours de traitement complet ou si une réépithélialisation complète ne s'est pas produite après 14 jours de traitement complet, il faudra envisager d'autres formes de traitement.

L'administration d'un régime complet pendant plus de 21 jours devrait être évitée

en raison des risques de toxicité oculaire.

Enfants

On ne dispose d'aucune donnée précise relative à l'emploi chez les enfants.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

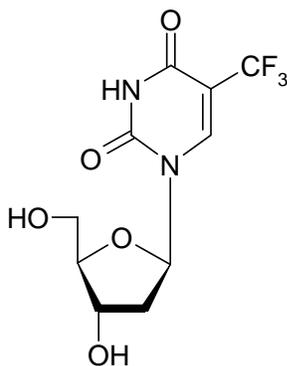
PRINCIPE ACTIF

Nom commercial : Sandoz Trifluridine

Nom commun : Trifluridine

Dénomination chimique : 1) α, α, α -trifluoro-thymidine [USAN]
2) 2'-désoxy-5-(trifluorométhyl)uridine [Chem. Abstr.]

Structure chimique :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₁F₃N₂O₅

Poids moléculaire : 296,21

Description : Poudre blanche, cristalline; inodore.

Solubilité : À 25 °C, jusqu'à 50 mg/ml sont solubles dans l'eau. N'est pas soluble dans les solvants organiques non polaires lorsque sa concentration atteint 0,2 mg/mL.

Écart de fusion : 180 à 190°C avec décomposition.

pKa : 7,95

Composition: Chaque mL de Sandoz Trifluridine contient : trifluridine 10 mg, chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, acide acétique, acétate de sodium, chlorure de sodium, et eau pour injection.

Stabilité et recommandations d'entreposage : Réfrigérer entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter 28 jours après la première utilisation.

PRÉSENTATION

La solution ophtalmique Sandoz Trifluridine à 1 % est disponible sous forme de solution ophtalmique stérile dans un flacon compte-gouttes ophtalmique de 7,5 mL, boîtes de 1.

VIROLOGIE

La trifluridine agit contre les virus à ADN suivants: virus de l'herpès simplex de types 1 et 2, varicelle, adénovirus et virus de la vaccine.

Par des dosages d'inhibition et de réduction de plages ainsi que par des épreuves d'inhibition de l'effet cytopathique sur des cellules de Vero, on a démontré l'activité du médicament sur des isolats cliniques de HSV-1 et de HSV2. Les concentrations d'antiviral requises pour réduire de 50 % (DE_{50}) la numération des plages ou la production virale variaient entre 0,75 μ M et 19,5 μ M de trifluridine pour HSV-1 et entre 0,87 μ M et 44,7 μ M pour HSV-2, selon la méthode de dosage employée. Deux des isolats de HSV-2 se sont montrés résistants à la trifluridine jusqu'aux concentrations capables de produire une toxicité cellulaire. Ces données ont été reproduites au cours d'autres études, qui ont révélé des DE_{50} de trifluridine variant entre 0,4 μ g/ml et 1,0 μ g/mL pour HSV-1 et entre 0,3 μ M et 1,0 μ M pour HSV-2. L'activité de la trifluridine a également été évaluée contre le virus de la vaccine et des isolats de HSV-1 accusant un manque de thymidine kinase (TK). La DE_{50} respective de la trifluridine pour ces virus était de 0,2 μ g/ml et de 0,5 μ g/mL. Un isolat de HSV-1 (souche de McKrae) rendu résistant à l'idoxuridine était toujours sensible à la trifluridine.

Un isolat clinique et deux souches de référence d'adénovirus ont été éprouvés avec des cellules rénales d'embryon humain et des cellules Flow 4000; l'activité a été mesurée d'après l'inhibition de l'effet cytopathique et la réduction de la production virale. Aux concentrations standard de trifluridine de 0,05 mg/ml ou de 0,07 mg/ml, une réduction de la production virale pouvait être démontrée (10 à 10 000 fois selon la souche éprouvée).

Un dosage de réduction de plages réalisé avec des cellules de Vero et des souches de HSV-1 a révélé que le principal produit de dégradation de la trifluridine, la 5-carboxy-2'-désoxyuridine, n'exerçait qu'un effet minime.

Études *in vivo*

Des études animales ont démontré l'efficacité de la trifluridine dans le traitement de la kératite et de l'iritis causées par les virus de l'herpès simplex et le virus de la vaccine.

Le modèle animal le plus souvent employé était le modèle de kératite chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. Les yeux des lapins étaient scarifiés, et l'infection produite par l'instillation locale de l'agent infectieux. Le traitement était habituellement instauré le 3e jour suivant l'infection. À ce moment-là, on pouvait normalement mettre une ulcération en évidence à l'aide d'une coloration à la fluorescéine et d'un examen à la lampe à fente. Par cette méthode, il a été démontré que l'ulcération était bien moins grave chez les

animaux traités à la trifluridine que chez les témoins. Les cotes respectives étaient de $0,2 \pm 0,3$ et de $2,0 \pm 0,9$. Au cours d'une autre étude, les quatre groupes de traitement suivants ont été utilisés :

- Des gouttes dans un seul oeil (l'autre n'étant pas traité) toutes les 2 heures, 8 h/jour. Le traitement débutait le 3^e jour.
- Même traitement que le groupe 1, mais commençant le 5^e jour.
- Après l'infection, les yeux étaient traités avec de la prednisolone, puis le 3^e jour avec de la trifluridine ou un stéroïde.
- Traitement à la trifluridine ou à l'aide d'un stéroïde, commençant le 3^e jour.

Le traitement a été évalué le 8e jour, et les groupes 1 et 4 ont montré un taux de guérison clinique acceptable pour les yeux traités à la trifluridine. Dans les groupes 2 et 3, le traitement s'est révélé efficace, mais n'a pas toujours prévenu l'atteinte profonde du stroma.

Dans le cadre d'autres essais, la kératite ou l'iritis ont été déclenchées par instillation locale du virus de l'herpès (souche de McKrae) ou par injection dans la chambre antérieure des yeux de lapins blancs de Nouvelle-Zélande. L'administration de trifluridine 5 fois/jour s'est révélée significativement supérieure au traitement placebo dans l'élimination de la kératite. En ce qui concerne l'iritis, le traitement topique était efficace lorsqu'il était administré toutes les deux heures, 24 heures par jour.

PHARMACOLOGIE

Études animales

À la suite de l'application topique du produit, la pénétration de la trifluridine (TFT) dans l'humeur aqueuse des yeux de lapins non infectés et de lapins infectés par le virus de l'herpès a été étudiée. Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

	Concentration de TFT dans l'humeur aqueuse		
	30 minutes	60 minutes	90 minutes
Yeux normaux	5-6 mcg/mL	5-6 mcg/mL	5-6 mcg/mL
Yeux infectés	37 mcg/mL	3,4 mcg/mL	Indécelable

La pénétration de la trifluridine dans l'humeur aqueuse était d'ordre linéaire en fonction de la concentration et du temps, et ne s'est pas révélée un processus saturable. La pénétration de la trifluridine à travers la cornée ne se fait vraisemblablement pas par l'intermédiaire d'un transporteur. Des études sur la cornée excisée de lapin ont confirmé que la trifluridine pouvait pénétrer la cornée et que l'absence d'épithélium cornéen augmentait la pénétration d'environ le double.

Des études de pharmacocinétique intraveineuse et intrapéritonéale sur des animaux

(chiens, singes, souris normales et souris porteuses de tumeurs) ont révélé que 60 à 93 % du médicament est excrété dans l'urine en 24 heures, principalement sous la forme du métabolite ultime, la 5-carboxy-2'-désoxyuridine, avec des traces de ses intermédiaires. La demi-vie plasmatique chez les chiens et les singes est d'environ 30 minutes. Il existe certaines variations entre les espèces dans les taux de métabolisme et d'excrétion. Après le sacrifice des animaux au bout de 24 heures, on a décelé de petites quantités de médicament sous forme inchangée (2 à 30 mcg/g) dans les tissus. Les quantités les plus importantes ont été retrouvées dans la moelle osseuse (chiens et singes), les ganglions lymphatiques (chiens) et les tissus tumoraux (souris), dont une portion significative semblait être liée aux protéines.

Études humaines

La pénétration intraoculaire de la trifluridine a été évaluée chez cinq patients devant subir une intervention chirurgicale intraoculaire. Une goutte de trifluridine à 1 % a été instillée dans l'oeil atteint à quatre reprises, à dix minutes d'intervalle. La dernière dose a été administrée cinq minutes avant la préparation stérile en vue de l'opération. La pénétration du médicament a été démontrée chez 4 des 5 patients à des concentrations variant entre 3,1 et 43,9 μM , avec une moyenne de 16,75 μM . Cette dernière dépassait la DE_{50} pour la plupart des isolats cliniques de HSV-1. Il semble y avoir une corrélation entre le degré d'intégrité cornéenne et le degré de pénétration de la trifluridine dans l'humeur aqueuse. On tire cette conclusion du fait que les patients souffrant d'amincissement de la cornée présentaient des concentrations médicamenteuses plus élevées (moyenne de 21,3 μM), comparativement au seul patient dont la cornée était intacte (3,1 μM). Le métabolite principal de la trifluridine (5-carboxy-2'-désoxyuridine) n'a été décelé dans aucun des yeux.

La pharmacocinétique de la trifluridine chez les humains est semblable à celle observée chez les animaux. Chez les patients souffrant de cancer, la demi-vie plasmatique suivant l'administration intraveineuse du médicament est courte et n'est pas fonction de la dose (voir le tableau).

	Dose de trifluridine	T_{1/2}
Sujet 1	27 mg/kg	18 minutes
Sujet 2	15 mg/kg	28 minutes
Sujet 3	5 mg/kg	14 minutes

Après son administration par voie intraveineuse, la trifluridine est excrétée dans l'urine, en grande partie sous forme de 5-carboxy-2'-désoxyuridine, avec des traces de ses intermédiaires et de médicament inchangé. Il y aurait une liaison minime aux protéines tissulaires, et ce, tant chez les animaux que chez les humains.

Les prélèvements effectués chez 12 volontaires à qui on avait administré de la trifluridine à 1 % par voie topique n'ont pas révélé de concentrations sériques décelables du médicament, ce qui signifie que l'absorption générale à partir de l'oeil est minime.

TOXICOLOGIE

Études aiguës

Voici les DL₅₀ aiguës obtenues chez les animaux:

Espèce	Dose	Voie
Souris	3598 mg/kg	IV
Souris	5282 mg/kg	PO
Rat	4379 mg/kg	PO

Études sous-cutanées subchroniques

Rats: Des groupes de rats Long-Evans comptant chacun 15 mâles et 15 femelles ont reçu des injections sous-cutanées de trifluridine de 0,0; 1,5; 6,0 ou 15,0 mg/kg/jour, divisées en trois doses égales, pendant 32 ou 33 journées consécutives. À la fin de ce traitement, on a sacrifié 10 mâles et 10 -femelles dans chaque groupe traité. Les cinq autres animaux de chaque sexe ont été sacrifiés après une période de 16 jours sans médicament. Des données ont été recueillies sur les observations ante mortem, les paramètres hématologiques, biochimiques cliniques et ophtalmologiques, et les examens post mortem. Le médicament n'a provoqué aucun changement des signes cliniques, des paramètres hématologiques et biochimiques cliniques, ni des observations ou évaluations ophtalmiques. Des effets testiculaires (atrophie, réduction du poids absolu des organes et présence de cellules géantes) ont été notés dans les groupes qui recevaient 15,0 mg/kg/jour, mais pas chez les animaux gardés pendant 16 jours après la dernière administration du médicament.

Chiens: Des groupes de beagles comptant chacun 4 mâles et 4 femelles ont reçu des injections sous-cutanées de trifluridine de 0,0; 1,5; 6,0 ou 15,0 mg/kg/jour, divisées en 3 doses égales, pendant 29 ou 30 journées consécutives. À la fin du traitement, on a provoqué la mort de trois mâles et de trois femelles dans chaque groupe traité. On a provoqué la mort des autres animaux après une période de 20 jours sans médicament. Des données ont été recueillies sur les observations ante mortem, les paramètres hématologiques, biochimiques cliniques, ophtalmologiques et électrocardiographiques, et les examens post mortem.

Chez les chiens ayant reçu de la trifluridine à raison de 6,0 mg/kg/jour, on a observé une perte de poids corporel, une baisse de l'appétit, des vomissements, des fèces molles ou liquides, une réduction du nombre total de leucocytes, une thrombocytopénie, une légère anémie normocytaire normochrome, une hypoplasie de la moelle osseuse, une déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques et le thymus, une réduction de l'activité mitotique de l'épithélium intestinal et la présence de nombreuses cellules spermatidiques géantes dans les testicules. Des changements semblables, mais en général plus graves, se sont produits à la dose de 15,0 mg/kg/jour et sont probablement la raison pour laquelle tous les chiens ont été tués dans un état d'agonie, ou sont décédés entre le 7^e et le 25^e jour d'administration. Plusieurs paramètres biochimiques sériques (glucose, azote uréique, protéines totales, albumine, globuline, ALT et rétention de la BSP) ont accusé une

augmentation à la dose de 15,0 mg/kg/jour uniquement; on considère que ces effets faisaient suite à la détérioration de l'état de santé des animaux. Chez les chiens qui recevaient 1,5 mg/kg/jour on a observé des vomissements, des modifications de la consistance fécale, une réduction marginale du nombre total de leucocytes et la présence de quelques cellules spermatidiques géantes dans les testicules.

Études intraveineuses subchroniques

Chiens: Onze chiens beagles adultes mâles et femelles ont reçu une injection quotidienne unique de trifluridine par voie intraveineuse. Des groupes de deux chiens ont reçu respectivement les doses suivantes: 6,25; 12,5; 25; 50 ou 100 mg/kg, et un chien a reçu 200 mg/kg pendant une durée tentative de 14 jours. Il y a eu des décès aux doses de 50 mg/kg/jour et plus. À tous les niveaux posologiques, il s'est produit des pertes de poids corporel graves (25 mg/kg et plus) ou modérées (niveaux posologiques plus faibles). Les doses de 12,5 mg/kg/jour et plus ont entraîné une leucopénie et une hématurie. Le foie a subi des changements histopathologiques (réduction du glycogène hépatique et augmentation du poids de l'organe), ainsi que les reins (tuméfaction et nécrose focale des tubes proximaux), le tube digestif (congestion intestinale focale et hémorragie), le tissu lymphoïde (hypoplasie focale dans la rate et les ganglions lymphatiques régionaux). Une hypoplasie de la moelle osseuse a également été notée.

Singes: Onze singes rhésus adultes mâles et femelles ont reçu une injection quotidienne unique de trifluridine par voie intraveineuse: 4 singes ont reçu 50 mg/kg, 3 ont reçu 100 mg/kg, 3 ont reçu 150 mg/kg et 1 a reçu 200 mg/kg pour une durée tentative de 14 jours. Des décès sont survenus dans les groupes recevant des doses de 150 mg/kg/jour et plus.

À 100 mg/kg/jour et plus, on a noté une leucopénie marquée, une érythropénie passagère accompagnée d'une réduction de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine, une augmentation de l'ALT et du taux d'azote uréique sanguin, une hématurie et une protéinurie. Des changements histopathologiques ont été observés au foie (nécrose focale et congestion), aux reins (dégénérescence albumineuse focale et dépôts de graisse) et à la moelle osseuse (hypoplasie).

Au cours d'une étude de 90 jours, 27 singes rhésus adultes mâles et femelles ont reçu des doses intraveineuses quotidiennes ou hebdomadaires de trifluridine. Dans les trois groupes d'animaux qui recevaient une dose quotidienne, 3 singes de chaque groupe ont reçu 12,5; 25 ou 50 mg/kg/jour; 5 animaux ont servi de témoins. Dans les trois groupes d'animaux qui recevaient une dose hebdomadaire, 3 singes de chaque groupe ont reçu 200, 400 ou 800 mg/kg/semaine; 1 singe a reçu 1 200 mg/kg et 3 ont servi de témoins. Chaque groupe était formé d'animaux des deux sexes.

Chez les singes qui recevaient une dose quotidienne, il s'est produit un décès dans le groupe témoin et un dans le groupe qui recevait 50 mg/kg/jour. Chez ceux qui recevaient une dose hebdomadaire, il s'est produit un décès dans chacun des groupes suivants: le groupe témoin, celui qui recevait 400 mg/kg et celui qui recevait 1 200 mg/kg. Deux décès sont survenus dans le groupe recevant 800 mg/kg.

L'administration hebdomadaire d'une dose supérieure à 200 mg/kg était plus toxique que l'administration quotidienne d'une dose moins élevée. La toxicité était minime ou réduite à la dose de 12,5 mg/kg/jour. Parmi les signes de toxicité, on comptait une diminution du nombre d'érythrocytes, une leucopénie passagère, une réduction de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine (ou des deux à la fois), une augmentation de l'ALT et du taux d'azote uréique du sang, et une hypoglycémie.

Il s'est produit des changements histopathologiques du foie (diminution du glycogène, microgranules et augmentation des lipides neutres) et des reins (néphrose lipidique).

Études oculaires subchroniques

Lapins: Cinq groupes comptant chacun six lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu une goutte de solution-test dans un oeil, 5 fois par jour, pendant 21 journées consécutives. Les solutions-tests consistaient en une solution saline à 0,9 %, un excipient et de la trifluridine à 1,0 %, à 2,0 % et à 4,0 %. Chaque groupe se composait de 2 mâles et de 4 femelles, à l'exception du groupe qui recevait de la trifluridine à 1 %, où on comptait un nombre égal de mâles et de femelles. L'oeil non traité de chaque lapin servait de témoin.

On n'a noté aucun signe clinique anormal ni de signe macroscopique d'irritation attribuable au médicament. Les observations biomicroscopiques englobaient des opacités du corps vitré, de la cornée et du cristallin chez tous les groupes, y compris dans les yeux témoins. Aucun lien précis avec le traitement médicamenteux n'a été établi. L'examen histologique a révélé un léger amincissement de la cornée uniquement chez le groupe qui recevait de la trifluridine à 1 %. Il n'y avait aucun changement histologique chez les animaux sacrifiés 14 jours après la fin du traitement.

Au cours d'une deuxième étude, 3 groupes de 12 lapins blancs de Nouvelle-Zélande (5 mâles et 7 femelles) ont reçu une goutte d'excipient ou de solution de trifluridine à 2,0 % ou à 4,0 %, 5 fois par jour, pendant 21 journées consécutives. L'oeil non traité de chaque lapin a été utilisé comme témoin.

Aucun signe macroscopique d'irritation de l'oeil n'a été observé au cours de cette étude. L'examen biomicroscopique et l'examen du fond de l'oeil n'ont révélé aucune anomalie causée par le médicament. L'examen histologique des yeux des lapins dont la mort a été provoquée 14 ou 15 jours après la fin du traitement n'a révélé de changement dans aucun des groupes.

Étude oculaire chronique

Pendant un an, des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont été traités par intermittence ou quotidiennement à l'aide d'une solution saline équilibrée, d'une solution de trifluridine à 1 % ou d'un onguent de trifluridine à 1 %. Les animaux de deux groupes, comprenant chacun 8 mâles et 8 femelles, ont reçu respectivement une goutte de solution de trifluridine à 1 % ou un centimètre d'onguent à 1 %. Ces groupes ont reçu 5 doses quotidiennes pendant une période initiale de trois semaines, suivie de deux périodes de 2 semaines, puis d'une dernière période de 3 semaines. Ils n'ont pas reçu de médicament pendant les trois périodes de 10 à 11 semaines séparant les quatre périodes

d'administration.

Deux autres groupes comptant l'un 10 mâles et 10 femelles et l'autre 8 mâles et 8 femelles ont reçu respectivement une solution saline équilibrée et une solution de trifluridine à 1%. Ces deux groupes ont reçu 5 doses quotidiennes pendant six semaines consécutives. Le schéma posologique a ensuite été réduit à une dose quotidienne pendant 7 semaines consécutives. Ce schéma posologique alternatif a été suivi pendant une période de 12 mois. De plus, 10 mâles et 10 femelles non traités ont servi de témoins.

Le médicament n'a eu aucun effet sur le gain de poids corporel, la consommation alimentaire ou l'état de santé général. L'examen biomicroscopique à la lampe à fente, l'examen macroscopique et l'examen histopathologique de l'oeil n'ont en outre révélé aucun changement relié au médicament. Une fréquence accrue de chémosis bénin et de conjonctivite a été observée au début de l'étude, mais uniquement dans le groupe qui recevait de l'onguent à 1 %. On n'a noté aucun signe d'irritation de l'oeil avec la solution de trifluridine à 1 %.

Guérison des plaies cornéennes

Une étude sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (17 yeux par groupe, traités avec une solution de trifluridine à 1 % par rapport à une solution saline de référence) indique que la trifluridine ne retarde pas de façon significative la guérison des plaies épithéliales de l'oeil. On a noté une réduction de la force de rupture moyenne des plaies dans huit yeux traités à la trifluridine, par rapport aux yeux témoins; la différence n'était toutefois pas significative sur le plan statistique.

Tératogénèse

La trifluridine est tératogène lorsqu'on l'injecte dans la vésicule ombilicale d'embryons de poussin en croissance du 1^{er} au 4^e jour. Les anomalies squelettiques observées comprenaient des fentes palatines, l'absence totale de membres et l'absence, la réduction ou la courbure des os dans les membres. Le taux de mortalité foetale était élevé. Les doses provoquant des changements tératogènes augmentaient avec la croissance de l'embryon, soit 0,1 à 0,5 µg au 2e jour, 0,75 à 1,75 µg au 3e jour, et 2,4 à 3,1 µg au 4e jour.

Administrée par voie sous-cutanée à des rates du 6e au 15e jour de gestation, la trifluridine (0,0; 1,0; 2,5 et 5,0 mg/kg/jour) n'était pas tératogène. Chaque niveau posologique comptait entre 17 et 23 rates. On a noté une toxicité foetale à la dose de 2,5 mg/kg/jour, mais elle était plus marquée à 5,0 mg/kg/jour. Cette toxicité se manifestait par une fréquence accrue de premières vertèbres à ossification réduite, de deuxièmes vertèbres non ossifiées et d'os pariétaux, interpariétaux et supraoccipitaux minces.

Des résultats semblables ont été observés lorsque la trifluridine a été administrée par voie sous-cutanée à des lapines, du 16e au 18e jour de gestation, aux doses de 0,0; 1,0; 2,5 et 5,0 mg/kg/jour. Chaque groupe comptait de 12 à 16 lapines blanches de Nouvelle-Zélande. Aucun effet tératogène apparent ne s'est manifesté à chacune des doses, mais on a observé une toxicité foetale à 2,5 mg/kg/jour. Les données importantes comprenaient

une augmentation du taux de mortalité ou de résorption foetale, une augmentation du nombre de 13e côtes surnuméraires et une réduction de l'ossification de la première vertèbre cervicale et des premières et troisièmes vertèbres. La dose de trifluridine de 5,0 mg/kg/jour a entraîné des lésions foetales et une toxicité maternelle se traduisant par une réduction du poids maternel durant le traitement et la gestation, un avortement spontané chez une lapine, et seulement trois lapines sur 16 portant des foetus viables lors de la mort, provoquée au 29e jour de gestation.

L'effet de la trifluridine par voie topique a été étudié chez des lapines albinos du Japon. Huit lapines ont reçu une goutte de trifluridine à 1 %, six fois par jour au 6e jour de gestation et 4 fois par jour du 7e au 18e jour de gestation. On a provoqué la mort de toutes les lapines le 28e jour et on a étudié les changements externes, squelettiques et histologiques chez les foetus. On n'a observé aucun effet tératogène ni toxique.

Pouvoir mutagène

On a utilisé une variété de systèmes et de germes-tests *in vitro* dans le but d'évaluer le pouvoir mutagène de la trifluridine. Parmi les épreuves, on comptait le dosage d'Ames sur *Salmonella* (dosage d'incorporation et de pré-incubation sur plages), le dosage de réparation de l'ADN d'*E. coli* et de deux loci dans des cellules cultivées de lymphomes de souris.

Les résultats des essais microbiens sont contradictoires. À des concentrations de 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 et 500,0 mcg/plage, l'essai d'Ames d'incorporation sur plages n'a démontré aucun pouvoir mutagène. Le dosage de pré-incubation, qui maximise le contact entre le composé-test et la souche indicatrice, a été effectué aux concentrations suivantes de trifluridine : 80, 400, 2 000, 4 000 et 8 000 mcg/plage. On a obtenu des résultats positifs aux concentrations de trifluridine de 400 mcg/plage et plus.

Le dosage de réparation de l'ADN d'*E. coli* a révélé que la trifluridine pouvait provoquer des dommages réparables de l'ADN de certaines souches bactériennes à la concentration la plus faible, soit 125 mcg/réservoir (doses variant entre 0, 125, 500 et 1 000 mcg/réservoir).

L'étude du système cellulaire de mammifère (lymphomes de souris L5178Y) a révélé que la trifluridine ne provoquait aucun changement mutagène du locus HGPRT aux concentrations de 0,5; 1; 4; 16; 32; 63 et 125 mcg/mL. L'interprétation de l'étude au locus de la thymidine kinase (TK) (trifluridine à 0,5; 1,5 et 5,0 mcg/mL) a provoqué une certaine confusion à cause de la toxicité sélective de la trifluridine envers la population de cellules mères.

L'effet de la trifluridine a également été évalué sur des cellules synchrones et asynchrones de hamsters chinois. Ces études portaient sur une grande variété de concentrations, soit entre 3×10^{-3} mM et 1 mM de trifluridine. On n'a noté aucun effet mutagène dans les cultures asynchrones, mais on a observé un faible effet mutagène sur les cellules synchrones.

Pouvoir cancérigène

Des dosages biologiques à vie portant sur le pouvoir cancérigène ont été effectués chez des rats et des souris recevant des doses quotidiennes de trifluridine administrées par voie sous-cutanée. On a noté une fréquence accrue d'adénocarcinome des intestins et des glandes mammaires, d'hémangiosarcome de la rate et du foie, de carcinosarcome de la prostate et de tumeur de la granulosa des ovaires chez les rats recevant des doses de 1,5; 7,5 et 15 mg/kg/jour. Les souris ont reçu des doses de 1, 5 et 10 mg/kg/jour; on a noté une fréquence significativement accrue d'adénocarcinome des intestins et de l'utérus chez les souris recevant des doses de trifluridine de 10 mg/kg/jour. Ces dernières présentaient également une fréquence accrue d'atrophie testiculaire, comparativement aux souris témoins, qui ne recevaient que l'excipient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reyes P, Heidelberger C: Fluorinated pyrimidines. XXVI. Mammalian thymidylate synthetase: its mechanism of action and inhibition by fluorinated nucleotides. *Mol Pharmacol* 1965; 1(1):14-30.
2. Heidelberger C: On the molecular mechanism of the antiviral activity of trifluorothymidine. *Ann NY Acad Sci* 1975; 255:317-25.
3. Coster DJ, McKinnon JR, McGill JI, et al. Clinical evaluation of adenine arabinoside and trifluorothymidine in the treatment of corneal ulcers caused by herpes simplex virus. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): A173-A177.
4. Laibson PR, Arentsen JJ, Mazzanti WD, et al. Double controlled comparison of IDU and trifluorothymidine in thirty-three patients with superficial herpetic keratitis. *Tr Am Ophth* 1977; Soc LXXV:316-24.
5. Laibson PR, Pavan-Langston D: Trifluorothymidine in the treatment of herpes simplex keratitis. Drug Symposium, sponsored by ARVO and AAOO, Dallas, October 1977.
6. McKinnon JR, McGill JI, Jones BR: A coded clinical evaluation of adenine arabinoside and trifluorothymidine in the treatment of ulcerative herpetic keratitis. In: Pavan-Langston D, Buchanan RA, Alford CA, Jr.(eds), *Adenine Arabinoside: An Antiviral Agent*, Raven Press, New York, 1975, pp. 401-410.
7. Pavan-Langston D, Foster CS: Trifluorothymidine and idoxuridine therapy of ocular herpes. *Am J Ophthal* 1977; 84(6):818-25.
8. Pavan-Langston D, Foster CS: Trifluorothymidine therapy of herpetic keratitis: double-blind and open clinical study. *Invest Ophthal* 1977; 16(Suppl):75. (abstract)
9. Travers JP, Patterson A: A controlled trial of adenine arabinoside and trifluorothymidine in herpetic keratitis. *J Int Med Res* 1978; 6:102-04.
10. Wellings PC, Awdry PN, Bors FH, et al. Clinical evaluation of trifluorothymidine in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Am J Ophthal* 1972; 73(6):932-42.
11. Itoi M, Gefter JW, Kaneko N, et al. Teratogenicities of ophthalmic drugs. I. Antiviral ophthalmic drugs. *Arch Ophthalmol* 1975; 93(1):46-51.
12. Gauri KK: Anti-herpesvirus polychemotherapy. *Adv Ophthalmol* 1979; 38:151-63.
13. Field H, McMillan A, Darby G: The sensitivity of acyclovir-resistant mutants of herpes simplex virus to other antiviral drugs. *J Infect Dis* 1981; 143(2):281-85.

14. O'Brien WJ, Taylor JL: Chemotherapy of herpetic keratitis induced by acyclovir-resistant strains of herpes simplex virus type 1. *Am J Med* 1982; 73(1A):294-99.
15. Kaufman HE, Heidelberger C: Therapeutic antiviral action of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in herpes simplex keratitis. *Science* 1964; 145(3652):585-86.
16. Kaufman HE: *In vivo* studies with antiviral agents. *Ann NY Acad Sci* 1965; 130:168-80.
17. Collins P, Bauer DJ: Relative potencies of anti-herpes compounds. *Ann NY Acad Sci* 1977; 284:49-59.
18. Lennette DA, Eiferman RA: Inhibition of adenovirus replication in vitro by trifluridine. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1662-63.
19. De Clercq E, Descamps J, Verhelst G, et al. Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. *J Inf Dis* 1980; 141(5):563-74.
20. Kaufman HE, Varnell ED, Centifanto YM, et al. Effect of 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine on herpesvirus-induced keratitis and iritis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(6):842-45.
21. Sugar J, Varnell E, Centifanto Y, et al. Trifluorothymidine treatment of herpetic iritis in rabbits and ocular penetration. *Invest Ophthalmol* 1973; 12(7): 532-34.
22. O'Brien WJ, Edelhaus HF: The corneal penetration of trifluoro-thymidine, adenine arabinoside, and idoxuridine: a comparative study. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1977; 16(12):1093-1103.
23. Rogers WI, Hartman AC, Palm PE, et al. The fate of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in monkeys, dogs, mice and tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1969; 29(4):953-961.
24. Heidelberger C, Boohar J, Kampschroer B: Fluorinated pyrimidines. XXIV. *In vivo* metabolism of 5-trifluoromethyluracil-2-C¹⁴ and 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine-2-C¹⁴. *Cancer Res* 1965; 25(4):377-81.
25. Dexter D, Wolberg W, Ansfield F, et al. The clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine. *Cancer Res* 1972; 32:247.
26. Foster CS, Pavan-Langston D: Corneal wound healing and antiviral medication. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(11):2062-67.
27. Kury G, Crosby RJ: The teratogenic effect of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in chicken embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; II(1):72-80.

28. Huberman E, Heidelberger C: The mutagenicity to mammalian cells of pyrimidine nucleoside analogs. *Mutat Res* 1972; 14(1):130-32.
29. Aebersold PM: Relative mutagenicity of nucleoside virostatic drugs in Chinese hamster ovary cells. *Adv Ophthalmol* 1979; 38:214-21.
30. Heidelberger C, Dexter DL, Wolberg WH. Clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine (F-TDR). *Pro Amer Assoc Cancer Res* 1970; 11:35.