

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE**

Solution nasale de cromolyn sodique USP  
2% p/v

Atomiseur-doseur nasal

**Prévention de la rhinite allergique saisonnière**

**PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.**  
6111, avenue Royalmount, bureau 100  
Montréal, QC, Canada  
H4P 2T4

Date de révision :  
24 avril 2013

N° de contrôle **163420**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE**

Solution nasale de cromolyn sodique USP

2% p/v

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Prévention de la rhinite allergique saisonnière

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le cromolyn sodique inhibe la dégranulation des mastocytes sensibilisés qui survient après une exposition à des antigènes spécifiques; il agit en inhibant la libération de médiateurs des mastocytes. Des études montrent que le cromolyn sodique bloque indirectement les ions de calcium et les empêche d'entrer dans les mastocytes, en prévenant donc la libération de médiateurs.

Le cromolyn sodique n'a pas d'activité intrinsèque bronchodilatatrice, antihistaminique ou anti-inflammatoire. Il réduit les symptômes de rhinite saisonnière en bloquant la libération d'histamine et d'autres médiateurs de l'immunité plutôt que les récepteurs d'histamine H1.

Le cromolyn sodique est mal absorbé par le tractus gastro-intestinal, mais est rapidement absorbé après l'inhalation ou l'administration intranasale. Une fois absorbé, le cromolyn sodique est éliminé rapidement par le foie et les reins avant d'être excrété dans la bile et l'urine. Mis à part le foie et les reins il n'y a pas d'accumulation significative dans les tissus.

Le cromolyn sodique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE est indiqué pour le soulagement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière, tels que la congestion (nez bouché), les éternuements, les picotements et l'écoulement nasal.

### **CONTRE-INDICATIONS**

RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité à l'un de ingrédients énumérés à la section COMPOSITION.

## MISES EN GARDE

1. On doit aviser les patients que si un soulagement n'est pas obtenu dans les 7 jours suivant le début du traitement, ils devraient consulter un médecin.
2. Les personnes ayant des polypes dans les conduits nasaux ne devraient pas prendre ce médicament sauf s'il est recommandé par un médecin.
3. Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament.

## PRÉCAUTIONS

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de cinq ans n'ont pas été établies.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Une légère irritation de la muqueuse nasale peut se produire. Des cas d'érythème, d'urticaire ou d'éruption cutanée maculo-papuleuse ont été rapportés, mais ils ont disparus quelques jours après l'arrêt du traitement. Des maux de tête, des éternuements, de la toux et un goût désagréable dans la bouche ont également été signalés occasionnellement. Une pneumonie éosinophile a été rarement rapportée. Des changements immunologiques possibles résultant en des réactions telles que la polymyosite, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, l'urticaire et l'anaphylaxie ont été signalés.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec la solution nasale de cromolyn de sodique n'a été signalé. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Atomiseur-doseur:

- *Adultes et enfants de 5 ans et plus*: Une (1) vaporisation de l'atomiseur-doseur dans chaque narine 6 fois par jour (chaque dose contient 2,6 mg de cromolyn sodique; dose quotidienne maximale : 15,6 mg). Lorsqu'un effet bénéfique se fait sentir, diminuer la fréquence à 2-3 fois par jour (toutes les 8 à 12 heures).
- Pour un soulagement durable, il est important de continuer le traitement durant toute la saison des allergies, même en l'absence de symptômes.
- Ne pas dépasser la dose recommandée.
- À cause de l'effet tardif de ce médicament, d'autres médicaments contre les allergies peuvent être pris, si nécessaire, durant la première semaine du traitement.
- Pour plus d'informations sur le produit et le mode d'emploi de l'atomiseur, voir la NOTICE DE CONDITIONNEMENT.

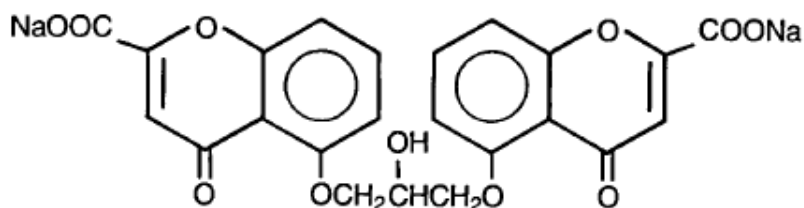
## ➤ RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre : Cromolyn sodique (cromoglycate sodique)

Nom chimique : 4H-1-Benzopyran-2-acide carboxylique, 5,5'-[(2-hydroxy-1,3-propanediyl)bis(oxy)]bis[4-oxo-, sel disodique]

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Masse moléculaire : 512,3

Description : Une poudre blanche, cristalline, hydratée et inodore. Librement soluble dans l'eau jusqu'à cinq pour cent à 20 °C. Insoluble dans l'alcool et peu soluble dans les solvants organiques usuels tels que le dioxane, la pyridine, l'éther et le chloroforme.

### Composition

RHINARIS-CS ANTI-ALLERGIQUE ATOMISEUR NASAL (Solution nasale de cromolyn sodique USP) est une solution à 2% p/v de cromolyn sodique USP dans l'eau purifiée (p/v). Il contient également de l'édétate disodique à 0,01% et du chlorure de benzalkonium à 0,01 % comme agent de conservation.

### Recommandations d'entreposage

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE (Solution nasale de cromolyn sodique USP) à 2 % (p/v) est fourni dans des flacons en polyéthylène de haute densité, soit de 13 ml ou 26 ml, avec une pompe connectée à la bouteille.

La pompe doseur délivre environ 0,13 ml de solution 2% (p / v) ou 2,6 mg de cromolyn sodique par vaporisation.

## NOTICE DE CONDITIONNEMENT

### **RHINARIS<sup>MD</sup>-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE** ATOMISEUR-DOSEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE (SOLUTION NASALE DE CROMOLYN SODIQUE USP) 2% P/V

Rhinaris-CS Atomiseur Nasal Anti-Allergique est un médicament vendu sans ordonnance, utilisé pour la prévention et le soulagement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière, tels que la congestion (nez bouché), les éternuements, les picotements et l'écoulement nasal. Veuillez lire attentivement ce feuillet informatif : il vous permettra d'utiliser ce médicament de façon sécuritaire. Si vous n'êtes pas certain de la cause précise de vos symptômes, consultez votre médecin.

#### **Qu'est-ce qu'une *rhinite allergique saisonnière* ?**

Si vos voies nasales sont congestionnées, que votre nez coule et qu'il vous démange, vous souffrez probablement de rhinite allergique saisonnière. Ce type d'allergie est le plus souvent causé par l'exposition à des substances présentes dans l'air ambiant telles que le pollen, les graminées, les mauvaises herbes, la poussière et les squames d'animaux.

#### **Qu'est-ce que RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE, et comment agit-il ?**

Pendant une réaction allergique, diverses substances sont libérées par certaines cellules de votre nez. Ces cellules sont appelées mastocytes. Elles libèrent des substances qui affectent vos voies nasales de différentes façons, provoquant congestion, éternuements, picotements et écoulement nasal. RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE agit sur les mastocytes pour les empêcher de libérer les substances qui provoquent ces désagréments.

#### **Comment devriez-vous prendre RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE pour qu'il soit le plus efficace possible :**

##### **Posologie**

- *Adultes et enfants de 5 ans et plus:* Une (1) vaporisation de l'atomiseur-doseur dans chaque narine 6 fois par jour (chaque dose contient 2,6 mg de cromolyn sodique; dose quotidienne maximale : 15,6 mg). Lorsqu'un effet bénéfique se fait sentir, diminuer la fréquence à 2-3 fois par jour (toutes les 8 à 12 heures). Le traitement ne devrait pas être arrêté brusquement. Il est préférable de diminuer la fréquence des doses sur une période d'une semaine.
- RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE pourra prévenir vos symptômes d'allergie nasale plus efficacement si vous commencez à l'utiliser une semaine avant d'être en contact avec les sources de vos allergies.
- Pour un soulagement durable, il est important de continuer le traitement durant toute la saison des allergies, même en l'absence de symptômes.
- Ne pas dépasser la dose recommandée.

- À cause de l'effet tardif de ce médicament (quelques jours sont nécessaires pour ressentir l'effet), d'autres médicaments contre les allergies peuvent être pris, si nécessaire, durant la première semaine du traitement.

### **Mode d'emploi**

1. Retirer le cache-poussière de la pompe.
2. Pour actionner la pompe, presser le flacon vers le haut avec le pouce, comme l'indique l'illustration. Répéter jusqu'à ce qu'un jet complet soit éjecté.



3. En tenant le flacon à la verticale, insérer l'embout injecteur dans la narine et presser le flacon, en le tenant bien droit, à l'aide du pouce. Relâcher et répéter pour l'autre narine.



4. Essuyer l'embout injecteur et recouvrir du cache-poussière après chaque usage.

### **Mises en garde :**

1. Si un soulagement n'est pas obtenu dans les 7 jours suivant le début du traitement, consultez votre médecin.
2. Les personnes ayant des polypes dans les conduits nasaux ne devraient pas prendre ce médicament sauf s'il est recommandé par un médecin.
3. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez un médecin avant de prendre ce médicament.

### **Ce dont vous devez vous souvenir avant de prendre ce médicament :**

RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE est utilisé pour prévenir les symptômes causés par les allergies saisonnières. Il est donc important de débiter le traitement avant d'être exposé aux substances qui causent vos allergies, et de continuer le traitement même une fois les symptômes disparus. Si vous n'êtes pas certain du moment propice pour commencer

le traitement avec RHINARIS-CS ATOMISEUR NASAL ANTI-ALLERGIQUE, consultez votre médecin. Gardez ce feuillet en guise de référence.

**Pour conserver ce médicament :**

- Garder hors de la portée des enfants.
- Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger des rayons du soleil.
- Contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation.

## PHARMACOLOGIE

### Études chez l'animal

Le cromolyn sodique semble agir principalement par un effet local sur la muqueuse pulmonaire, la muqueuse nasale et les yeux.

Le cromolyn sodique empêche la libération des médiateurs des réactions allergiques de type I, y compris l'histamine et les substances à réaction lente de l'anaphylaxie (SRL-A), à partir des mastocytes sensibilisés, et initiée par l'interaction de l'antigène avec les anticorps réaginique.

Quand le cromolyn sodique a été administré par voie intradermique avec du sérum réaginique humain à des macaques préalablement sensibilisés à l'antigène, le composé a inhibé les réactions anaphylactiques cutanées passives (ACP).

Chez d'autres macaques, le cromolyn sodique n'a pas inhibé les réactions cutanées ACP lorsqu'il a été administré par voie intradermique avec de l'histamine, de la bradykinine ou de la 5-hydroxytryptamine. Chez des marmousets (*Hapale jacchus*) anesthésiés et passivement sensibilisés avec du sérum réaginique humain, le cromolyn sodique a été en mesure d'inhiber considérablement la bronchoconstriction histaminique induite par l'antigène après la provocation antigénique.

Le cromolyn sodique inhibe efficacement et complètement les réactions homologues ACP avec un anticorps de type réaginique chez le rat lors de l'utilisation de systèmes sensibilisés avec du blanc d'œuf/*B. pertussis* et *N. brasiliensis*.

L'examen des sites ACP a révélé que la dégranulation rapide des mastocytes était une caractéristique des réactions ACP induites par réagine qui a été fortement inhibée par le cromolyn sodique. Cette interférence avec la perméabilité des mastocytes n'était pas non spécifique, car le cromolyn sodique n'a pas empêché les réactions cutanées ni la perturbation des mastocytes produites par le composé 48/80, un puissant libérateur de l'histamine.

En revanche, les réactions homologues ACP avec précipitation d'anticorps chez le cobaye n'ont pas été modifiées par le cromolyn sodique. Le médicament n'a pas exercé d'activité protectrice contre le bronchospasme induit par un antigène administré par aérosol ou par voie intraveineuse.

En outre, le cromolyn sodique n'a pas eu d'effet sur la libération d'histamine ou de substance SRL-A à partir de sections de poumon de cobaye *in vitro* activement ou passivement sensibilisées lors de la provocation par antigène.

### Études *in vitro*

Dans une série d'expériences utilisant l'iléon isolé de cobaye, le cromolyn sodique n'a eu aucun effet antagoniste contre les spasmogènes suivants : SRL-A, bradykinine, substance P, nicotine, acétylcholine, sérotonine (5-HT) et histamine.



La libération d'histamine et de SRL-A à partir de poumon haché humain frais passivement sensibilisé avec du sérum réaginique humain a été mesurée après une exposition *in vitro* à des antigènes spécifiques.

Le cromolyn sodique, sur une gamme étroite de concentrations, a inhibé la libération de SRL-A et d'histamine.

Le cromolyn sodique n'a pas exercé d'action directe sur les anneaux bronchiques humains *in vitro*, et il ne s'est pas non plus opposé à la réaction à l'acétylcholine, à la prostaglandine F<sub>2</sub>, à la SRL-A ou à l'histamine.

Les résultats de ces études indiquent que le cromolyn sodique interfère avec la libération des spasmogènes mais qu'il ne les antagonise pas après leur libération.

**En outre, les études soulignent le fait que le cromolyn sodique est plus efficace avant la provocation par l'antigène.**

#### Autres études :

Le cromolyn sodique a peu d'effets pharmacologiques. Il n'est ni un bronchodilatateur, ni un agent anti-inflammatoire, et son action est différente de celle de corticostéroïdes.

L'administration de fortes doses de cromolyn sodique a occasionné des effets négatifs ou uniquement légers et variables sur le système respiratoire ou cardiovasculaire du rat, du chat, du cobaye et du porc. Toutefois, des effets marqués ont été notés chez le marmouset et le chien.

Chez des marmousets anesthésiés, le cromolyn sodique a provoqué une forte augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avec des doses de 20 µg/kg et plus; avec des doses plus élevées, on a noté la présence d'apnée transitoire. Ces effets furent causés par la stimulation des fibres sympathiques post-ganglionnaires. Chez le marmouset, le cromolyn sodique n'a montré aucun effet significatif dans plusieurs tests anti-inflammatoires.

Les effets du cromolyn sodique chez les chiens conscients et anesthésiés sont similaires, et résultent de l'activation (par le cromolyn sodique) de chémorécepteurs situés dans la circulation pulmonaire et coronaire, déclenchant une réponse réflexe. Le réflexe, médié par les afférences vagales, provoque une stimulation générale du système parasympathique, entraînant la bradycardie, l'hypotension, la bradypnée et parfois l'apnée.

Lors d'expériences sur des trachées de chat *in vivo*, et sur des œsophages isolés de grenouille et des épithéliums bronchiques humains *in vitro*, de fortes concentrations de cromolyn sodique n'ont pas interféré avec la clairance pulmonaire. Le cromolyn sodique ne modifie pas le métabolisme des stéroïdes comme l'indiquent les taux plasmatiques de corticostérone et les taux surrénaliens d'acide ascorbique.

#### Absorption, Distribution, and Excrétion

Des études ont été menées sur la distribution, le métabolisme et l'excrétion du cromolyn sodique chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chat, le chien, le singe (*Macaca speciosa*) et l'homme.

Le médicament a été administré par voies intraveineuse, orale et nasale (rat), ainsi que par inhalation. Du cromolyn sodique marqué au tritium ( $^3\text{H}$ ) a été utilisé pour les études menées chez l'animal, tandis que le médicament marqué au  $^{14}\text{C}$ , le dosage radio-immunologique, la CLHP et les méthodes spectrophotométriques ont été utilisés dans les études menées chez l'homme.

### Études d'inhalation

Après l'administration de cromolyn sodique en tant qu'aérosol de poudre fine dans les poumons de rats, de lapins et de singes, tous les animaux ont présenté une clairance rapide du médicament dans les poumons.

Le taux d'absorption était tel que 75 % de la dose inhalée a été éliminée en deux heures, et après 24 heures, moins de 2 % de la dose inhalée était encore présente après l'absorption. Seuls le foie et les reins accumulent le cromolyn sodique dans quelque mesure que ce soit, avant l'excrétion du composé inchangé dans la bile et l'urine.

Des études similaires menées auprès de volontaires humains ont montré que seule une faible proportion de la dose administrée est absorbée par les poumons. Une concentration plasmatique maximale après 10 minutes a été suivie d'une baisse de la concentration similaire à celle démontrée lors des expériences menées chez les animaux.

Après l'inhalation de l'aérosol en poudre, 3 à 5 % de la dose fut excrétée dans l'urine sur une période de six heures. En supposant un taux similaire d'excrétion biliaire, environ 10 % de la dose administrée fut absorbée par les poumons.

### Autres voies d'administration

Après l'administration intraveineuse de cromolyn sodique, la clairance plasmatique du composé survient rapidement et celui-ci se distribue dans tous les tissus; seuls le foie et les reins accumulent le composé dans quelque mesure que ce soit. Le composé est ensuite excrété rapidement sous forme inchangée.

L'administration intramusculaire s'est traduite par une absorption et une excrétion dont le schéma était semblable à celui consécutif à l'administration intraveineuse. Aucune accumulation tissulaire n'a été décelée chez le rat ni chez le chien après des injections intramusculaires répétées.

Chez le singe, six heures après l'administration intraveineuse, de 80 % à 90 % de la dose totale avait été excrétée dans l'urine et la bile. À ce stade, on constate une distribution générale du cromolyn sodique dans les tissus dont la concentration est plus élevée dans le foie et dans les reins. Après l'administration intranasale de cromolyn sodique à des rats, les concentrations plasmatiques maximales sont survenues environ 20 minutes après l'administration.

La surface sous la courbe (SSC) correspondait à une absorption de 60 % de la dose pendant trois heures et la quantité totale de cromolyn sodique excrétée dans la bile pendant la même période de temps correspondait à une absorption de 53 % de la dose administrée.

Chez l'homme, l'administration par voie orale de cromolyn sodique est suivie d'un faible taux d'excrétion urinaire. Dans une étude, l'excrétion urinaire moyenne de la dose administrée sur une période de 24 heures n'était que de 0,5 %.

Cela indique que l'absorption de cromolyn sodique par le tractus gastro-intestinal est faible.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

Dans des tests de toxicité aiguë chez des petits animaux de laboratoire, la DL50 se situait habituellement entre 2 000 et 4 000 mg/kg après une administration parentérale.

### Toxicité subaiguë et chronique

Dans un test prolongé chez le rat, l'administration de 90 injections sous-cutanées quotidiennes n'a entraîné aucun effet toxique, sauf à des doses supérieures à 30 mg/kg.

La seule lésion pathologique produite lors de ces tests était une inflammation et une dégénérescence des tubules rénaux.

Chez des singes rhésus, on n'a observé aucun signe de toxicité rénale ou autre après l'administration par voie intraveineuse de 180 doses quotidiennes de 50 mg/kg. Aucune toxicité n'a été observée lors d'études d'inhalation de 90 jours chez le rat, le cobaye et le singe.

Dans le cas des singes, le médicament a été administré sous forme de poudre et chaque singe a reçu une capsule toutes les cinq minutes pendant six heures chaque jour, cinq jours par semaine pendant trois mois. Aucun changement pulmonaire ni aucune autre indication de toxicité n'ont été observés lors de ces tests.

Dans une étude d'inhalation utilisant un groupe de 30 rats exposés à une concentration de 4,6 mg/l d'air pendant une heure et trois heures par jour pendant cinq semaines, on n'a observé aucun effet toxique résultant de ce traitement.

Une étude toxicologique sur l'inhalation chronique de cromoglycate sodique a été menée chez le singe-écureuil. Chacun des cinq groupes expérimentaux était composé de trois singes mâles et trois singes femelles.

Les groupes 1 et 2 ont été exposés six heures par jour, sept jours par semaine, pendant un an à des aérosols contenant du cromoglycate sodique à des concentrations approximatives de 0,5 et 0,05 mg/l d'air, respectivement. Les animaux du groupe 3 ont été exposés de la même façon à un aérosol contenant 0,01 mg de lactose/l d'air.

Les sujets du groupe 4 ont servi de témoins dans une chambre à atmosphère contrôlée et les témoins de la salle d'hébergement (groupe 5) ont été gardés dans la salle d'hébergement des

animaux tout au long de l'étude. Une évaluation toxicologique complète des singes a été réalisée avant et pendant l'étude. Aucun changement histopathologique n'a été observé dans les variables.

#### L'artérite proliférante chez les macaques

Dans quatre des sept études sur la toxicité du cromolyn sodique, des lésions artérielles ont été identifiées chez des singes macaques traités et chez des témoins non traités.

Dans ces quatre études, les lésions artérielles prolifératives ont eu lieu principalement dans les reins, mais des lésions ont été également trouvées dans d'autres organes. Dans une seule de ces études sur les singes macaques, une augmentation de l'incidence de la lésion a été observée dans le groupe traité par le médicament.

D'autres études ont donc été effectués dans des laboratoires où le Cromulyn sodique n'avait pas été utilisé.

#### **L'ARTÉRITE PROLIFÉRANTE CHEZ LES MACAQUES DANS LES ÉTUDES SUR LE CROMOGLYCATÉ DISODIQUE**

<b>Voie</b>	<b>Durée</b>	<b>Ensemble</b>	<b>Témoins</b>	<b>Animaux Traités</b>
<b>Inhalation</b>	3 mois	0 sur 18	0 sur 6	0 sur 12
<b>Inhalation</b>	4 mois	7 sur 30	2 sur 18	5 sur 12
<b>Inhalation</b>	4 mois	2 sur 45	1 sur 18	1 sur 27
<b>Inhalation</b>	3 mois	2 sur 25	1 sur 17	1 sur 8
<b>Intraveineuse</b>	Traitement aigu (7 jours)	0 sur 16	none	0 sur 16
<b>Intraveineuse</b>	Traitement aigu (7 jours)	1 sur 8	0 sur 2	1 sur 6
<b>Intraveineuse</b>	6 mois	0 sur 30	0 sur 67	0 sur 24
<b>Total</b>		9 sur 172	2 sur 67	7 sur 105

Cette lésion n'a pas été observée dans les études chroniques chez des primates tels que les babouins ou les singes écureuils, traités pendant six mois ou plus avec le cromolyn sodique, ni dans les études de toxicité chez les rongeurs; il a été déduit que la lésion peut refléter une maladie spontanée de macaques. La possibilité que l'augmentation de l'incidence de la lésion chez les singes traités soit due à l'administration de cromolyn sodique ne peut pas être confirmée ou rejetée.

#### Tératologie

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des lapins auxquels le composé a été administré par voie intraveineuse, tous les jours et tout au long de la grossesse, à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg.

Cette dernière dose était suffisante pour causer de graves dommages aux reins maternels. À des doses encore plus élevées (500 mg/kg), certains fœtus partiellement résorbés ont présenté des anomalies du développement, mais tous les fœtus à terme étaient normaux.

Chez les rats ayant reçu 185 mg/kg chaque jour par voie sous-cutanée tout au long de la grossesse, un fœtus (sur 272) avait un humérus nettement raccourci. Aucune anomalie n'a été observée à des doses plus faibles (90 mg/kg). Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris à des doses quotidiennes allant jusqu'à 540 mg/kg.

### Sécurité pendant la grossesse

Une étude de dix ans a récemment été complétée au Sri Lanka (1982) pour tester la sécurité de l'administration du cromolyn sodique pendant la grossesse. 296 femmes enceintes, asthmatiques, de 18 à 44 ans ont reçu une capsule de 20 mg de cromolyn sodique, 2 à 3 fois par jour pendant une partie ou toute la période de leur grossesse. 292 des grossesses se sont terminées avec la naissance d'un enfant normal tandis que 4 enfants (1,35 %) avaient une des malformations suivantes : un pied bot, un septum non-fusionné, un bec de lièvre sans fente palatine et la persistance du canal artériel.

Des informations sur l'incidence des malformations congénitales dans la population du Sri Lanka ne sont pas disponibles.

Les études épidémiologiques suggèrent que l'incidence des anomalies est de 2 à 3% pour l'ensemble de la population humaine.

### Cytotoxicité

Au niveau cellulaire, aucun effet du cromolyn sodique n'a été observé à des concentrations allant jusqu'à (et y compris) 1 mg/ml relativement à ce qui suit :

- les caractéristiques de la migration des macrophages de cobaye;
- la morphologie des fibroblastes d'embryons de poulet;
- la morphologie des cellules épithéliales humaines d'une lignée cellulaire;
- l'activité ciliaire d'échantillons d'épithélium cilié humain.

### Effet sur le système immunitaire

L'effet du médicament sur les systèmes de neutralisation microbiologiques, y compris les virus *in vivo* et *in vitro*, a été étudié. Aucun effet n'a été observé sur : les divers systèmes d'anticorps neutralisants ou agglutinants; l'acquisition d'une immunité active ou la production d'anticorps; la protection conférée par l'immunité passive ou active. Aucun effet n'a été observé *in vitro* sur les systèmes virus/anticorps neutralisants suivants : grippe A, poliovirus de type II (avec antisérum humain ou antisérum de lapin); vaccine (avec antisérum de lapin); herpès simplex (avec antisérum humain). Aucun des titres de neutralisation étudiés n'a été affecté par la présence du composé à des concentrations allant jusqu'à 1000 µg/ml. Aucun effet n'a été observé

relativement à la DL50 pour les souris, au virus de la polio adapté aux souris, ni à leur protection par le vaccin de Salk.

Aucun effet n'a été constaté sur la neutralisation de la toxine  $\alpha$  de *Clostridium welchii* de type A par l'antisérum spécifique, ni sur plusieurs systèmes d'agglutination bactérienne testés. Aucun effet n'a été observé *in vitro* sur le comportement cytotoxique des cellules anti-Hela de lapin.

## RÉFÉRENCES

1. Altounyan REC. Sodium cromoglycate in allergic and nonallergic obstructive airways disease. *Phamakotherapie* 4:163-167 (1981).
2. Ashton MJ, et al. The Absorption, Metabolism and Excretion of Disodium Cromoglycate in Nine Animal Species. *Toxicology and Applied Pharmacology* 26: 319-328 (1973).
3. Beach JE, et al. An Usual Form of Proliferative Arteriopathy in Macaque Monkeys. *Experimental and molecular Pathology* 21:322-338 (1974).
4. Beach JE, and R.J. Greenough. Inhalation Toxicity Study of a Dry Powder Aerosol of Disodium Cromoglycate in Rats. Part 1.5 Week Toxicity Study. *Experimental Model Systems in Toxicology and Their Significance in Man. Proceeding of the European Society for the Study of Drug Toxicity. Vol. XV, Zurich, June 1973.*
5. Blair AMJN and Woods A. The effects of isoprenaline, atropine and disodium cromoglycate on ciliary motility and mucous flow measured in vivo in cats. *Br J Pharmacol. Proceedings of the British Pharmacological Society 2nd-3rd January, 1969.*
6. Brogden RN, et al. Sodium Cromoglycate (Cromolyn Sodium): A Review of its Mode of Action, Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Use. *Drugs* 7:164-282 (1974).
7. Buckley GA et al. Distribution of Sodium Cromoglycate in Rat Kidney using Microautoradiography. *Br. J. Pharmacol.* 80: 497 (1983).
8. Clark B, et. al. The degree of plasma protein binding of sodium cromoglycate. *Communications, J. Pharm. Pharmac.* 30: 386-7 (1978).
9. Clark B, Neale MG. Hepatic and renal clearance of sodium cromoglycate. *J Pharm Pharmacol.* 33: 744-745 (1981).
10. Cox, JSG et al. Disodium, Cromoglycate (intal). In Harper NT and Simmonds AB, eds). *Adv. Drug Rees.* 5:115-195, (1970) London: Academic Press.
11. Dixon, M et al. The Action of Sodium Cromoglycate on C Fibre Endings in the Dog Lung. *Br. J. Pharmac.* 70: 1, 11-13 (1980).
12. Farmer, J.B., Richards, I.M., Sheard P. & Audrey M. Woods. Mediators of Passive Lung Anaphylaxis in the Rat. *Br. J. Pharmac* 55: 57-64 (1975).
13. Fisher, A.N., Browns,K., Davis, S.S., Parri G.D. and Smith, D.A. The nasal absorption of sodium cromoglycate in the albino rat. *J. Pharm. Pharmacol* 37: 38-41 (1985).

14. Goose J and A.M.J.N. Blair. Passive Cutaneous Anaphylaxis in the Rat, Induced with Two Homologous Reagin-Like Antibodies and its Specific Inhibition with Disodium Cromoglycate. *Immunology* 16: 749 (1969).
15. Illum P et al. Disodium Cromoglycate (Lomudal) in the Treatment of Hay Fever. *Acta Allergologica* 28: 416-424 (1973).
16. Jones, K.M. and Moss G.F. Inhalation Toxicity Study of a Dry Powder Aerosol of Disodium Cromoglycate in Rats. Part II. Estimation of the Amount Absorbed. *Proceeding of the European Society for the Study of Drug Toxicity Vol. XV, June 1973.*
17. Juniper EF et al. Airway responses to hyperventilation of cold dry air: Duration of protection by Cromolyn sodium. *J. Aller. Clin. Immun.* 78(3PEI):387 (1986)
18. Lee VHL et al. Disposition of topically applied sodium cromoglycate in the albino rabbit eye. *J. Pharm. Pharmacol* 35: 445-450 (1983).
19. Lemire I et al. Effect of sodium cromoglycate on histamine inhalation tests. *J. Aller. Clin. Immun.*, 73(2): 234 (1984).
20. Moss G.F, Jones, K.M., Ritchie, Jean T. and J.S.G. Cox. Distribution and Metabolism of Disodium Cromoglycate in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 17: 691-698 (1970).
21. Moss, G.F. Jones, K.M. Jean T. Ritchie, and J.S.G. Cox. Plasma Levels and Urinary Excretion of Disodium Cromoglycate After Inhalation by Human Volunteers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 20: 147-156 (1971).
22. Moss, G.F. and Jean T. Ritchie. The Absorption and Clearance of Disodium Cromoglycate from the Lung in Rat, Rabbit, and Monkey. *Toxicology and Applied Pharmacology* 17: 699-707 (1970).
23. Myers, Debra J., Bigby, Barbara G. and Homer A. Boushey. The Inhibition of Sulfur Dioxide-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Subjects by Cromolyn is Dose Dependent. *Am. Rev. Resp. Dis.* 133(6): 1150 (1986).
24. Neale, M.G. Brown, K, Hodder, R.W. & Auty, R.M. The pharmacokinetics of sodium cromoglycate in man after intravenous and inhalation administration. *Br. J. clin. Pharmac.* 22: 373-382 (1986).
25. Nizami RM et al. Efficacy Double-Blind, Crossover Study of Sodium Cromoglycate in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Annals of Allergy*, Volume 38, January, 1977.
26. Procter BG et al. A Study of the Chronic Toxicity of Inhaled Disodium Cromoglycate in the Squirrel Monkey. *Tox. Appl. Pharmacol* 25: 479 (1973).



27. Resta O et al. A comparison of Sodium Cromoglycate Nasal Solution and Powder in the Treatment of Allergic Rhinitis. *The British Journal of Clinical Practice* 36(3): 94-8 (1982).
28. Sheard P. and A.M.J.N. Blair. Disodium. Cromoglycate. Activity in Three in vitro Models of the Immediate Hypersensitivity Reaction in Lung. *Int. Arch. Allergy* 38: 217-224 (1970).
29. Smith, A. and N. Fisher. Age related changes in the clearance and oral absorption of sodium cromoglycate in the developing albino rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 32: 823-827 (1980).
30. Spitzer, J.C. Interaction of Disodium Cromoglycate with calcium Ions in 2-Propanol. *Int. Archs Allergy Appl Immun.* 60:356-358 (1979).
31. Stewart, A.G. and M.R. Fennessy. Dual Modes of Action for Disodium. Cromoglycate in Inhibition of Antigen-Induced Contractions of Guinea-Pig Isolated Airways Smooth Muscle. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 10: 595-603 (1983).
32. Walker S.R., Marion E. Evans, A.J. Richards and J. W. Paterson. The fate of [14C] disodium cromoglycate in man. *J. Pharm. Pharmac.*, 24: 525-531 (1972).
33. Warland, A. & B. Kapstad. The Effect of Disodium. Cromoglycate in Perennial Allergic Rhinitis. *Acta Allergologica* 32: 195-199 (1977).
34. Wells and Mann. Phosphorylation of a Mast Cell Protein in Response to Treatment with Anti-Allergic Compounds. *Biochem Pharmacol*, 32 (5): 837-42 (1983).
35. Wells E et al. Characterization of Primate Bronchoalveolar Mast Cells. *The Journal of Immunology* 137: 3941-3945 (1986).
36. Welsh PW et al. Efficacy of Beclomethasone Nasal Solution, Flunisolide, and Cromolyn in Relieving Symptoms of Ragweed Allergy. *Mayo Clin Proc* 62: 125-134 (1987).
37. Welsh P et al. Preseasonal IgE ragweed antibody level as a predictor of response to therapy of ragweed hay fever with intranasal Cromolyn sodium solution. *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 60, No. 2: 104-109 (1977).