

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**APO-CROMOLYN EN VAPORISATEUR NASAL**

**Solution nasale de cromoglycate disodique USP**

**2 % p/v**

**Prévention de la rhinite allergique saisonnière**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉDACTION :  
14 juillet 1997  
DATE DE RÉVISION :  
2 juin 1998**

**Numéro de contrôle : 055389**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal

Solution nasale de cromoglycate disodique USP

2 % p/v

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Prévention de la rhinite allergique saisonnière

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

Lors de la réaction allergique immédiate (de type I), l'interaction entre l'antigène et la réagine entraîne la formation et la libération de substances spasmogènes et d'autres médiateurs de réaction anaphylactique. Le cromoglycate disodique semble bloquer une étape de la chaîne d'événements déclenchée par cette interaction.

Par ailleurs, le cromoglycate disodique ne possède pas d'activité antihistaminique, anti-inflammatoire ou décongestionnante. Il réduit les symptômes de la rhinite saisonnière en bloquant la libération d'histamine et d'autres médiateurs de l'immunité plutôt que les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal (cromoglycate disodique) est indiqué 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients d'APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal (cromoglycate disodique) qui sont énumérés à la section Composition.

### **MISES EN GARDE**

Si vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début du traitement, veuillez consulter votre médecin.

Les patients présentant des polypes nasaux ne doivent pas utiliser ce produit, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez un médecin avant de prendre ce médicament.

## **PRÉCAUTIONS**

On ne dispose que de peu d'expérience chez les patients présentant des polypes nasaux; il faut donc surveiller étroitement ces patients durant leur traitement.

Des altérations immunologiques pouvant entraîner des réactions telles que la polymyosite, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, l'urticaire et l'anaphylaxie ont été signalées.

L'expérience clinique chez les enfants de moins de 5 ans est limitée.

Depuis que le cromoglycate disodique est utilisé en clinique, on n'a signalé aucun effet indésirable sur la mère ou le fœtus pouvant être attribué à l'emploi du produit. Toutefois, comme pour tout médicament, la prudence est de mise durant la grossesse.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Une légère irritation de la muqueuse nasale peut se produire à l'occasion. Des cas d'érythème, d'urticaire ou d'éruptions maculopapuleuses ont été signalés; ces manifestations se sont dissipées 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. Dans de rares cas, on a fait état de pneumonie éosinophile.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage du médicament chez l'humain n'a été signalé. Advenant un surdosage, il est recommandé d'assurer un traitement symptomatique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

L'emploi d'APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) est une mesure prophylactique et ne constitue pas un traitement.

Comme le cromoglycate disodique est plus efficace lorsqu'on commence à le prendre avant l'exposition à l'allergène déclenchant, on recommande d'instaurer le traitement 1 semaine avant le moment où les symptômes d'allergies saisonnières se manifestent habituellement et de poursuivre le traitement durant la saison.

### **Posologie pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans**

Une vaporisation de l'atomiseur doseur dans chaque narine 6 fois par jour (dose unique de 2,6 mg, dose totale quotidienne de 15,6 mg de cromoglycate disodique). Ne pas dépasser la dose recommandée.

### **Dose d'entretien**

Lorsqu'une réponse adéquate est obtenue, on peut diminuer la fréquence des inhalations à une vaporisation dans chaque narine, 2 ou 3 fois par jour (toutes les 8 à 12 heures).

Pour un soulagement durable, il est important de poursuivre le traitement durant toute la saison des allergies, même en l'absence de symptômes.

## Traitement concomitant

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.

## Interruption du traitement par APO-CROMOLYN

**Si les symptômes sont partiellement ou complètement maîtrisés par APO-CROMOLYN, il faut alors avertir les patients de ne pas interrompre subitement la prise de ce médicament.**

Étant donné que l'action d'APO-CROMOLYN est essentiellement prophylactique, il est important que le traitement soit poursuivi chez les patients ayant obtenu un effet bénéfique.

Si, pour une raison quelconque, la prise d'APO-CROMOLYN doit être interrompue, le schéma posologique recommandé consiste à réduire graduellement la fréquence d'inhalation d'APO-CROMOLYN sur une période d'une semaine. Il faut garder à l'esprit que les symptômes de la rhinite peuvent réapparaître après l'interruption du traitement par APO-CROMOLYN.

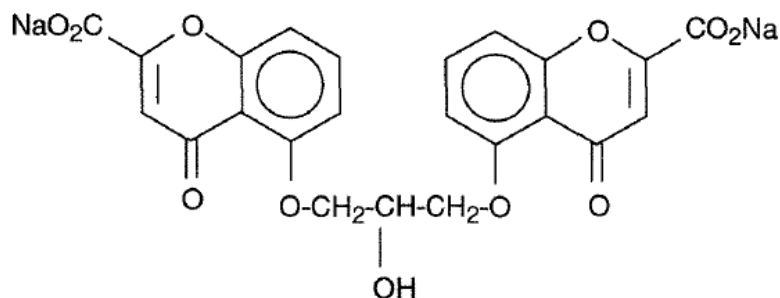
## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : cromoglycate disodique

Noms chimiques :  
1) bis[acide 4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-2-carboxylique], 5,5'-[(2-hydroxy-1,3-propanediyl)bis(oxy)], sel disodique;  
2) 5,5'-[(2-hydroxytriméthylène)dioxy]bis[4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-2-carboxylate] disodique.

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 512,34

Description : Poudre hygroscopique blanche ou couleur crème ayant une légère odeur. D'abord insipide, elle laisse un léger arrière-goût amer. Soluble dans l'eau (1:20), elle donne une solution neutre.

## Composition

APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium, eau purifiée, édétate disodique et hydroxyde de sodium.

## Stabilité et recommandations sur l'entreposage

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans des contenants hermétiques et opaques.

## **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal (cromoglycate disodique) est une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre, présentée dans une bouteille de polyéthylène à haute densité munie d'une pompe. La bouteille ne contient pas moins de 26 ml (ou pas moins de 13 ml) de solution. La pompe libère environ 2,6 mg de cromoglycate disodique (0,13 ml de la solution à 2 % p/v) par vaporisation.

## **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal

Solution nasale de cromoglycate disodique USP à 2 % p/v

### **Prévention de la rhinite allergique saisonnière**

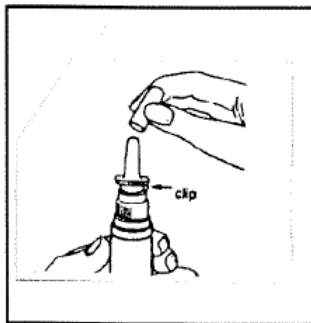
#### Mode d'emploi

La solution est destinée à empêcher la manifestation des symptômes. Il est important de poursuivre votre traitement même si vous ne ressentez aucun symptôme.

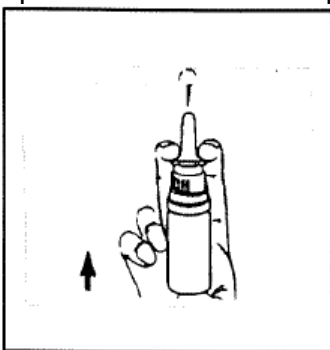
L'atomiseur doseur pour vaporisation nasale APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) est muni d'une bague de sécurité autour du col de la pompe. Retirer la bague du col de la pompe avant l'utilisation et la remettre en place après chaque utilisation pour éviter l'activation accidentelle de la pompe.

#### Directives

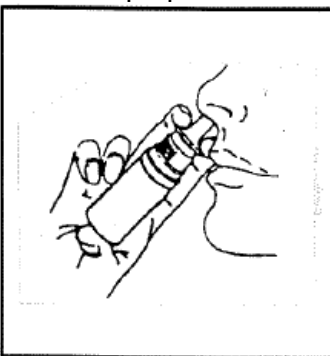
- 1) Retirer le capuchon antipoussière de la pompe. Retirer la bague de sécurité du col de la pompe.



2) Amorçage de la pompe : Appuyer sur la bouteille vers le haut, comme l'indique la flèche, puis relâcher. Répéter cette étape jusqu'à l'obtention d'une vaporisation complète.



3) Méthode d'utilisation : En tenant la bouteille à la verticale, insérer l'embout dans la narine et, avec le pouce, appuyer verticalement sur le flacon, puis relâcher. Une vaporisation correspond à une dose. Répéter cette étape pour l'autre narine.



Afin de garder propre l'embout nasal, l'essuyer et remettre le capuchon antipoussière après chaque utilisation. **REMETTRE LA BAGUE DE SÉCURITÉ EN PLACE POUR ÉVITER L'ACTIVATION ACCIDENTELLE DE LA POMPE.**

### Présentation

APO-CROMOLYN en vaporisateur nasal est une solution aqueuse à 2 % de cromoglycate disodique contenant du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation antimicrobien, présenté sous forme d'atomiseur doseur pour vaporisation nasale.

### Indications

APO-CROMOLYN est indiqué 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.

### Directives d'emploi :

Étant donné que l'action d'APO-CROMOLYN est essentiellement prophylactique, il est important de maintenir une posologie régulière, par opposition à une utilisation intermittente visant à soulager les symptômes.

## Posologie et administration

L'emploi d'APO-CROMOLYN est une mesure prophylactique et ne constitue pas un traitement.

Comme le cromoglycate disodique est plus efficace lorsqu'on commence à le prendre avant l'exposition à l'allergène déclenchant, on recommande d'instaurer le traitement 1 semaine avant le moment où les symptômes d'allergies saisonnières se manifestent habituellement. Le traitement doit être poursuivi durant la saison des allergies.

POSOLOGIE pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans : Une (1) vaporisation de l'atomiseur doseur dans chaque narine 6 fois par jour (dose unique de 2,6 mg, dose totale quotidienne de 15,6 mg de cromoglycate disodique).

Ne pas dépasser la dose recommandée.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN : Lorsqu'une réponse adéquate est obtenue, on peut réduire la fréquence des doses à 2 ou 3 fois par jour (toutes les 8 à 12 heures).

Une vaporisation libère environ 0,13 ml de la solution à 2 % p/v.

Pour un soulagement durable, il est important de poursuivre le traitement durant toute la saison des allergies, même en l'absence de symptômes. Le traitement ne devrait pas être arrêté brusquement. Il est préférable de diminuer graduellement la fréquence des doses sur une période d'une semaine.

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.

## Mises en garde

Si vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début du traitement, veuillez consulter votre médecin.

Les patients présentant des polypes nasaux ne doivent pas utiliser ce produit, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez un médecin avant de prendre ce médicament.

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans des contenants hermétiques et opaques.

## **PHARMACOLOGIE**

### Études *in vivo* sur des animaux

L'effet principal du médicament provient de sa capacité à empêcher la dégranulation des cellules sensibilisées et ainsi à inhiber la libération des médiateurs de l'anaphylaxie découlant de l'interaction entre l'antigène et les anticorps de type réaginique.

Lorsqu'il a été administré par voie intradermique avec l'antigène, le composé a inhibé les réactions d'anaphylaxie cutanée passive chez des singes (*Macaca speciosa*) sensibilisés par

l'administration de sérum réaginique humain. Il n'a pas modifié les réactions cutanées consécutives à l'administration intradermique d'histamine, de 5-hydroxytryptamine ou de bradykinine. Chez des ouistitis (*Hapale jacchus*) anesthésiés, sensibilisés par l'administration intraveineuse de sérum réaginique humain, l'utilisation du cromoglycate disodique a considérablement réduit la bronchoconstriction histaminique provoquée par l'antigène, comparativement aux témoins non traités.

Des réactions homologues à l'anaphylaxie cutanée passive, provoquées par l'anticorps pseudo-réaginique chez des rats sensibilisés au moyen de systèmes à base d'ovalbumine/*B. pertussis* et de *Nippostrongylus brasiliensis*, ont été complètement inhibées en présence du composé. À l'échelle cellulaire, il est possible de démontrer que le cromoglycate disodique administré par voie intraveineuse inhibe de façon marquée la rupture des mastocytes murins sensibilisés provenant du tissu conjonctif sous-cutané. Bien que le médicament ait inhibé la réaction d'anaphylaxie cutanée passive, il n'a pas eu d'effet sur les lésions cutanées provoquées par le composé 48/80, un puissant libérateur d'histamine.

Par ailleurs, chez le cobaye, il n'a pas eu d'effet sur les réactions homologues à l'anaphylaxie cutanée passive provoquées par l'anticorps précipitant, ni sur le bronchospasme provoqué par l'antigène administré sous forme d'aérosol ou par voie intraveineuse, ni sur la libération d'histamine et de substance à réaction différée de l'anaphylaxie (SRS-A) de poumon de cobaye activement ou passivement sensibilisé *in vitro*.

#### Autres expériences

La libération d'histamine et de SRS-A à partir de sections de poumon humain frais passivement sensibilisé par l'administration de sérum réaginique humain a été mesurée après exposition *in vitro* à des antigènes spécifiques. L'inhibition par le cromoglycate disodique s'est produite dans une plage de concentrations étroite.

Une série d'expériences ultérieures effectuées sur l'iléon isolé de cobaye a confirmé que le cromoglycate disodique ne bloque pas l'action des substances spasmogènes suivantes : histamine, sérotonine (5-HT), acétylcholine, nicotine, substance P, bradykinine ou SRS-A.

Le cromoglycate disodique n'a pas exercé d'action directe sur les anneaux bronchiques humains *in vitro*, et il n'a pas non plus inhibé la réaction à l'histamine, à la SRS-A, à l'acétylcholine ou à la prostaglandine F<sub>2α</sub>.

Ces observations indiquent que le cromoglycate disodique intervient d'une quelconque manière dans la libération des substances spasmogènes une fois l'antigène lié à la réagine, mais qu'il n'inhibe pas directement l'action de ces substances.

#### Il ressort de ces études que le cromoglycate disodique est efficace surtout lorsqu'il est administré avant la provocation par l'antigène.

Le cromoglycate disodique n'est ni un bronchodilatateur ni un agent anti-inflammatoire, et son emploi produit quelques effets pharmacologiques généraux. Son action diffère de celle des corticostéroïdes en ce sens qu'il semble inhiber spécifiquement le processus anaphylactique déclenché par les réactions entre la réagine et l'antigène.

L'administration de fortes doses de cromoglycate disodique n'a occasionné que des effets légers et variables sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire du singe, du porc, du chat, du cobaye et du rat.



Chez les chiens conscients et anesthésiés, le médicament a activé les chimiorécepteurs des circulations pulmonaire et coronarienne – la médiation étant assurée par les nerfs pneumogastriques – ce qui a entraîné bradycardie, hypotension et parfois apnée.

Chez le ouistiti anesthésié, le cromoglycate disodique a provoqué une augmentation de la tension artérielle et une accélération de la fréquence cardiaque en raison de la stimulation des fibres postganglionnaires sympathiques. Il est ressorti de plusieurs tests que le composé ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires.

D'autres expériences ont montré que le médicament ne modifie pas le métabolisme des stéroïdes comme l'indiquent les taux plasmatiques de corticostérone et les taux surrénaliens d'acide ascorbique.

On a utilisé de fortes concentrations de cromoglycate disodique sur des œsophages isolés de grenouille et des épithéliums bronchiques humains dans des expériences *in vitro*, et sur des trachées de chats dans des expériences *in vivo*. Rien n'a démontré que le composé avait un effet sur la clairance pulmonaire. D'autres travaux relatifs à cet aspect du médicament sont en train d'être effectués.

#### Absorption, distribution et excrétion

La biotransformation et la distribution tissulaire du cromoglycate disodique ont été étudiées chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chat, le chien, le singe (*Macaca speciosa*) et l'humain. Lors des études expérimentales sur les animaux, on a utilisé du cromoglycate disodique marqué avec un isotope radioactif, le tritium ( $^3\text{H}$ ), tandis que les expériences chez l'humain ont été réalisées à l'aide de méthodes d'estimation chimiques et spectrofluorométriques.

#### (A) Études sur l'inhalation

Du cromoglycate disodique marqué au tritium a été introduit sous forme d'aérosol dans les poumons de rats, de lapins et de singes. Chez tous les animaux, la clairance pulmonaire a été rapide, 50 % de la dose ayant été absorbée en 20 minutes et 98 %, en 24 heures. Le médicament est absorbé par le foie et les reins, puis excrété sous forme inchangée dans la bile et l'urine.

Chez des sujets humains volontaires qui ont inhalé le médicament sous forme d'aérosol, la concentration plasmatique maximale a été atteinte au bout de 15 minutes. Ce pic a été suivi d'une chute de la concentration semblable à celle obtenue au cours des expériences effectuées sur les animaux. De 3 à 5 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine dans les 6 heures suivant l'inhalation. En supposant que l'excrétion biliaire est similaire, on peut conclure qu'environ 10 % de la dose administrée est absorbée.

#### (B) Autres voies d'administration

Après l'administration intraveineuse et intramusculaire du médicament, la clairance plasmatique du composé s'est produite rapidement, et celui-ci s'est distribué dans tous les tissus, après quoi il a été excrété rapidement sous forme inchangée par les reins et dans la bile. L'administration intramusculaire s'est traduite par une absorption rapide et une excrétion dont le schéma était semblable à celui qui a été observé après l'injection intraveineuse.

Aucune accumulation tissulaire n'a été décelée chez le rat ni chez le chien après des injections intramusculaires répétées, le composé étant excrété dans l'urine et la bile. Chez le singe, entre 80 et 90 % de la dose totale a été excrétée dans l'urine et la bile 6 heures après l'administration intraveineuse. À ce stade, le composé est largement distribué dans tous les tissus, sa concentration étant toutefois plus élevée dans le foie et dans les reins.

Chez l'homme, l'administration par voie orale de cromoglycate disodique a été suivie d'un faible taux d'excrétion urinaire. L'excrétion urinaire moyenne de la dose administrée sur une période de 24 heures n'était que de 0,5 %. Seule une quantité minimale de la dose est donc absorbée par les voies gastro-intestinales.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Le cromoglycate disodique a été administré à une grande variété d'animaux par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, notamment les suivants : souris, rats (y compris les nouveau-nés et les ratons allaités), cobayes, lapins, hamsters et singes. La DL<sub>50</sub> se situait autour de 4 000 mg/kg dans la plupart des cas, et elle était supérieure à 2 000 mg/kg lors de tous les tests.

### **Toxicité subaiguë et chronique**

**Injection sous-cutanée – Test de 90 jours chez des rats :** Lors d'un test effectué chez des rats, on a injecté par voie sous-cutanée des doses quotidiennes de 30, 78 et 198 mg/kg de cromoglycate disodique (tétrahydraté) pendant 90 jours à des groupes de 12 rats des deux sexes. Chez ceux qui avaient reçu les doses élevée et intermédiaire, certains ont présenté une hémorragie au point d'injection ou une atteinte des tubules rénaux. Les seuls autres signes de toxicité ont été observés chez les rats mâles recevant la dose élevée, à savoir une réduction du taux de croissance et une augmentation importante du poids relatif moyen du cœur et des glandes surrénales. Ces effets étaient probablement consécutifs à l'atteinte rénale, qui était plus marquée dans ce groupe. Aucun effet n'a été décelé dans le groupe recevant la dose de 30 mg/kg.

**Injection intraveineuse – Test de 180 jours chez des singes :** Lors d'un test effectué chez des singes, on a administré quotidiennement du cromoglycate disodique par voie intraveineuse à des groupes (4 mâles et 4 femelles) de singes rhésus pendant 180 jours aux doses suivantes : 2, 10 et 50 mg/kg. Aucun effet attribuable au composé n'a été observé.

**Artériopathie proliférante chez les macaques :** Dans quatre études sur sept portant sur la toxicité du cromoglycate disodique, on a observé chez certains singes macaques traités et non traités (témoins) des lésions artérielles prolifératives n'ayant pas été signalées auparavant. Dans ces quatre études, les lésions artérielles prolifératives se trouvaient principalement dans les reins, mais des lésions ont été également trouvées dans d'autres organes. Dans l'une de ces études menées sur les macaques, une fréquence accrue de ces lésions a été observée dans le groupe traité par le médicament. Ces lésions ont par la suite été observées dans des laboratoires où le cromoglycate disodique n'avait pas été utilisé.

<b>Artérite proliférante chez les macaques dans des études sur le cromoglycate disodique</b>				
<b>Voie d'adm.</b>	<b>Durée</b>	<b>Total</b>	<b>Témoins</b>	<b>Animaux traités</b>
Inhalation	3 mois	0 sur 18	0 sur 6	0 sur 12
Inhalation	4 mois	5 sur 30	1 sur 18	4 sur 12
Inhalation	4 mois	2 sur 45	1 sur 18	1 sur 27
Inhalation	3 mois	1 sur 25	0 sur 17	1 sur 8
Intraveineuse	Traitement aigu (7 jours)	0 sur 16	Aucun	0 sur 16
Intraveineuse	Traitement aigu (7 jours)	1 sur 8	0 sur 2	1 sur 16
Intraveineuse	6 mois	0 sur 30	0 sur 6	0 sur 24
<b>TOTAL</b>		<b>9 sur 172</b>	<b>2 sur 67</b>	<b>7 sur 105</b>

Ces lésions n'ont pas été observées dans des études chroniques chez des primates tels que les babouins ou les singes-écureuils, traités pendant six mois ou plus par le cromoglycate disodique, ni dans des études de toxicité chez les rongeurs.

Il a été déduit que ces lésions peuvent refléter une maladie spontanée touchant les macaques. La possibilité que la fréquence accrue de ces lésions chez les singes traités soit due à l'administration de cromoglycate disodique ne peut pas être confirmée ou rejetée.

#### Tératogénicité

Au cours de tests effectués chez des rates, aucune anomalie fœtale n'a été décelée après l'injection sous-cutanée de cromoglycate disodique administré à raison de 90 mg/kg par jour durant la gestation, avec ou sans l'ajout de 0,05 mg de sulfate d'isoprotérénol; ces doses des deux médicaments étaient suffisantes pour mettre en évidence une toxicité chez les mères. Même à une dose considérablement plus élevée (185 mg/kg de cromoglycate disodique administré seul), un seul cas de malformation importante (raccourcissement de l'humérus) a été constaté parmi plus de 270 fœtus examinés. L'administration de cette dose durant toute la période d'allaitement n'a eu aucun effet indésirable sur les petits. Le traitement des mâles à raison de 200 mg/kg pendant 85 jours avant l'accouplement n'a pas eu d'effet sur leur fertilité.

Aucune malformation fœtale n'a été observée chez des souris auxquelles on avait administré par voie sous-cutanée des doses quotidiennes  $\leq$  540 mg/kg de cromoglycate disodique durant la gestation.

De même, aucun effet tératogène n'a été décelé chez des lapines auxquelles on avait administré par voie intraveineuse des doses quotidiennes de 250 mg/kg de cromoglycate disodique durant les 24 premiers jours de la gestation. En doublant ces doses, on a observé des courbures des membres chez 2 fœtus partiellement résorbés. Cependant, tous les 124 fœtus menés à terme étaient normaux. Ces doses étaient suffisantes pour provoquer une dégénérescence tubulaire notable dans les reins des mères.

Chez des animaux de laboratoire, l'administration sous-cutanée ou intraveineuse de doses subtoxiques du cromoglycate disodique n'a pas nuit à leur capacité de reproduction, ni n'a permis d'observer des effets tératogènes.

## Innocuité pendant la grossesse

Une étude de dix ans, terminée en 1982, a été réalisée au Sri Lanka en vue d'évaluer l'innocuité du cromoglycate disodique pendant la grossesse. Elle a porté sur 296 femmes enceintes, asthmatiques et âgées de 18 à 44 ans, qui ont reçu une capsule de 20 mg de cromoglycate disodique 2 ou 3 fois par jour pendant une partie ou toute la durée de leur grossesse. Pour 292 grossesses dont l'issue a été la naissance d'un enfant normal, 4 bébés (1,35 %) sont nés avec des malformations, soit un pied bot, un septum non fusionné, un bec de lièvre sans fente palatine et la persistance du canal artériel.

On ne dispose pas de données sur la fréquence des malformations congénitales dans la population du Sri Lanka. Selon des études épidémiologiques, la fréquence des anomalies serait de 2 à 3 % pour l'ensemble de la population humaine.

## Cytotoxicité

Les effets du cromoglycate disodique ont été étudiés à l'échelle cellulaire. Après incubation de divers types de cellules soumises à différentes concentrations du médicament pendant plusieurs jours, aucun effet n'a été observé à des concentrations ayant atteint 1 000 µg/ml relativement à ce qui suit :

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

Les tests sur l'épithélium respiratoire humain ont été inclus dans les études pour déceler une interférence potentielle dans les mécanismes de la clairance pulmonaire.

## Effets sur le système immunitaire

Le mécanisme précis par lequel le cromoglycate disodique entrave la libération de substances spasmogènes est encore mal compris. L'effet du médicament a été étudié sur les anticorps ayant trait à l'immunité.

Dans ce contexte, aucun effet n'a été observé sur :

- les divers systèmes de neutralisation ou d'agglutination d'anticorps;
- 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/antisérum humain ou antisérum de lapin;
- vaccine/antisérum de lapin;
- herpès/antisérum humain.

Aucun effet n'a été observé quant à la DL<sub>50</sub> chez la souris, ni 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 perfringens* de type A par l'antisérum spécifique, ni sur le comportement cytotoxique de l'antisérum de lapin HeLa sur des cellules HeLa *in vitro*.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Altounyan REG. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate. Clin Allergy 1980; 10(Suppl): 481-489.
2. Assem ESK, Mongar JL. Inhibition of allergic reactions in man and other species by cromoglycate. Int Arch Allergy 1970; 38: 68-77.
3. Auty RM, Brown K, Neale MG, Snashall PD. Respiratory tract deposition of sodium cromoglycate is highly dependent upon technique of inhalation using the spinhaler. Br J Dis Chest 1987; 81: 371-380.
4. Beach JE, Blair AMJN, Clarke AJ, Bonfield CT. Cromolyn sodium toxicity studies in primates. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 57: 367-400.
5. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium cromoglycate (cromolyn sodium): A review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. Drugs 1974; 7: 164-282.
6. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 31st edition, 1996.
7. Cox JSG. Disodium cromoglycate (FPL 670) (Intal): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. Nature 1967; 216: 1328-1329.
8. Cox JSG. Review of chemistry, pharmacology, toxicity, metabolism, specific side-effects, anti-allergic properties *in vitro* and *in vivo* of disodium cromoglycate. IN: Pepys J, Frankland AW eds., Disodium cromoglycate in allergic airways disease. Butterworth, London, 1970; 13-25.
9. Cox JSG, Altounyan REG. Nature and modes of action of disodium cromoglycate (Lomudal®). Respiration 1970, 27(Suppl): 292-309.
10. Cox JSG, Beach JE, Blair AMJN, et al. Disodium cromoglycate (Intal®). Adv Drug Res 1970; 5: 115-196.
11. Crawford WA, Franks HM, Hensley VR, et al. The effect of disodium cromoglycate on human performance, alone and in combination with ethanol. Med J Aust 1976; 1: 997-999.
12. Dykes MHM. Evaluation of an antiasthmatic agent sodium cromoglycate (Aarane, Intal). Am Med Assoc J 1974; 227: 1061-1062.
13. Fisons. Intal Inhaler, Intal Synchronizer. In: Krogh CME, Gillis MC, Welbanks L, et al., eds. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties 29th Edition. Ottawa, Canadian Pharmaceutical Association, 1994; 620-621.
14. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH, et al, eds. AHFS Drug Information. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 1992: 2263-2267.
15. Moss GF, Richie JT. The absorption and clearance of disodium cromoglycate from the lung in rat, rabbit, monkey. Toxicol Appl Pharmacol 1970; 17: 699-707.
16. Murphy S, Kelly HW. Cromolyn sodium: A review of mechanisms and clinical use in asthma. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 22-35.
17. Neale MG, Brown K, Hodder RW, Auty RM. The pharmacokinetics of sodium cromoglycate in man after intravenous and inhalation administration. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 373-382.
18. Shapiro GG, Konig P. Cromolyn sodium: A review. Pharmacotherapy 1985; 5: 156-170.
19. USA-FDA Summary Basis of Approval for Cromolyn Sodium 4% Nasal Solution by Fisons Corp. NDA 18-306.
20. USP DI, Drug Information for the Health Care Professional, 16th edition, 1996.
21. United States Pharmacopeia XXIII, 1995.
22. Walker DM, Dolby AE. Effect of disodium cromoglycate on lymphocyte response to antigen and mitogen. Int Arch Allergy Appl Immunol 1975; 49: 303-309.
23. Walker SR, Evans ME, Richards AJ, Paterson JW. The fate of [<sup>14</sup>C] disodium cromoglycate in man. J Pharm Pharmacol 1972; 24: 525-531.