

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX

Solution ophtalmique de cromolyn sodique

2 % p/v

USP

Agent antiallergique

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.

6111, avenue Royalmount, bureau 100

Montréal, QC, Canada

H4P 2T4

Date de révision :

14 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252415

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	6
7.1.1 Femmes enceintes	6
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	7
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
9.4 Interactions médicament-médicament	7

9.5	Interactions médicament-aliment	8
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	8
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	8
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
10.1	Mode d'action.....	9
10.2	Pharmacodynamie	9
10.3	Pharmacocinétique	11
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
14	ÉTUDES CLINIQUES	13
15	MICROBIOLOGIE.....	13
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	14
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX (solution ophtalmique de cromolyn sodique) est indiqué pour la prévention des signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière (démangeaisons, larmoiements, congestion, etc.).

1.1 Enfants

Enfants (de 5 à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. (L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de cinq ans n'ont pas été établies.) Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants âgés de cinq ans et plus :

Instiller 1 ou 2 gouttes dans chaque œil quatre fois par jour à intervalles réguliers.

- **Dose unique maximale par œil :** 2 gouttes (1,6 mg).

- **Dose quotidienne totale maximale par œil** : 8 gouttes (6,4 mg).

Chez la plupart des patients, on peut s'attendre à ce que les signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière (larmolements, démangeaisons, congestion, etc.) s'atténuent dans les deux à trois jours suivant le début du traitement. Avec la poursuite du traitement, le patient ne présentera généralement pas de signes ou symptômes ophtalmiques pendant la période de susceptibilité allergique.

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX devrait être utilisé tout au long de la saison habituelle d'allergies du patient, même en l'absence de symptômes. L'utilisation continue peut aider le patient à rester asymptomatique.

4.4 Administration

L'efficacité du traitement avec CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX dépend de son administration à intervalles réguliers. Il est donc important de fournir aux patients des instructions claires sur le nombre de gouttes à administrer chaque jour et quant à l'utilisation régulière du produit.

De plus, il faut indiquer aux patients de remettre le capuchon après utilisation et d'éviter de toucher l'œil ou d'autres surfaces avec l'embout applicateur (pour maintenir la stérilité).

4.5 Dose omise

Il faut prendre la dose oubliée dès que possible. Cette dose doit être sautée s'il est presque l'heure de la dose suivante prévue. Il ne faut pas prendre de médicament supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage lié au cromolyn sodique n'a été signalé. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Table 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
ophtalmique	Une solution stérile à 2 % (p/v) de cromolyn sodique	Chlorure de benzalkonium à 0,01 % (comme agent de conservation), EDTA disodique, eau purifiée

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX est fourni dans des flacons compte-gouttes en plastique contenant 5 mL, 10 mL ou 12,5 mL d'une solution ophtalmique stérile.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX ne doit pas être utilisé pour traiter les blessures ou infections aux yeux. Le patient doit consulter un médecin immédiatement dans les situations suivantes :

- douleur oculaire;
- changements touchant la vision;
- douleur à l'exposition à la lumière;
- rougeur de l'œil;
- écoulement excessif;
- pupilles anormales;
- état qui s'aggrave ou soulagement qui n'est pas obtenu dans les 72 heures.

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX ne doit pas être utilisé avec d'autres traitements des yeux, sauf sur l'avis d'un médecin.

Il ne faut pas porter de verres de contact souples pendant le traitement avec CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

En milieu clinique, il n'y a eu jusqu'à présent aucun signalement d'effets indésirables chez la mère ou le fœtus qui pourraient être attribués à l'utilisation de cromolyn sodique. Toutefois, la

prudence est de mise pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le cromolyn sodique est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

Enfants (de 5 à 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de cinq ans n'ont pas été établies.) Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une sensation de picotement ou de brûlure oculaire transitoire lors de l'instillation a été observée en tant qu'effet indésirable fréquemment signalé chez les patients utilisant du cromolyn sodique.

Les larmoiements, les démangeaisons oculaires, l'infection conjonctivale, la sécheresse autour des yeux, les yeux bouffis, l'irritation des yeux et les orgelets ont été signalés comme effets rares. Il n'est pas clair si ces réactions sont dues au médicament.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les données des essais cliniques à partir desquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie. Toutefois, aucune incompatibilité n'a pu être détectée dans l'œil du lapin quand la solution ophtalmique de cromolyn sodique à 4 % a été utilisée avec les médicaments ophtalmiques couramment utilisés suivants (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie particulière, Études des interactions médicamenteuses](#)) :

❖ **Médicaments administrés une fois par jour pendant 5 jours :**

- Topicalamide à 0,5 % (solution ophtalmique Mydriacyl à 0,5 %)
- Chlorhydrate de phényléphrine à 10 % (solution ophtalmique Neo-Syneprine à 10 %)
- Chlorhydrate de cyclopentolate à 0,5 % (solution ophtalmique Cyclogyl à 0,5 %)

❖ **Médicaments administrés une fois par jour pendant 28 jours :**

Vasoconstricteurs

- Chlorhydrate de tétrahydrozoline à 0,05 % (solution ophtalmique Visine)
- Solution ophtalmique murine

Antibiotiques

- Sulfate de gentamycine (solution ophtalmique Garamycin)
- Chloramphénicol à 0,5 % (solution ophtalmique Chloromycetin à 0,5 %)
- Polymyxine B – néomycine – gramicidine (solution ophtalmique Neosporin)
- Sulfacétamide sodique à 30 % (solution ophtalmique Sulamyd sodique à 30 %)

Astringents

- Sulfate de zinc à 9,25 % (solution ophtalmique Zincfrin)

Stéroïdes

- Phosphate sodique de dexaméthasone à 0,1 % (solution ophtalmique Decadron à 0,1 %)
- Acétate de prednisolone à 1 % et phényléphrine à 0,12 % (suspension aqueuse Prednefrin Forte à 1 %).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Lors de la réaction allergique immédiate (type I), l'union de l'antigène avec l'anticorps réaginique conduit à la formation et la libération des médiateurs de la réaction anaphylactique locale. Le cromolyn sodique semble bloquer une étape dans la chaîne des événements déclenchés par cette union. L'action semble être propre aux réactions réagiques (de type immédiat) antigène/anticorps. Aucun effet direct n'a été démontré sur d'autres types de réactions immunitaires (types II, III et IV).

Le cromolyn sodique n'a pas d'activité intrinsèque bronchodilatatrice, antihistaminique ou anti-inflammatoire.

10.2 Pharmacodynamie

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, initiée par l'interaction de l'antigène avec les anticorps réagiques (type II).

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 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 F₂, 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.

10.3 Pharmacocinétique

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 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 a été utilisé pour les études menées chez l'animal, tandis que le médicament marqué au ¹⁴C, le dosage radio-immunologique, la CLHP et les méthodes spectrophotométriques ont été utilisés dans les études menées chez l'homme.

Absorption

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, de 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.

Chez le singe, six heures après l'administration intraveineuse, de 80 % à 90 % de la dose totale avaient été excrétés 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.

Distribution

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.

Métabolisme

Le cromolyn sodique n'est pas métabolisé et est excrété inchangé.

Élimination

Une fois absorbé, le cromolyn sodique est rapidement éliminé par le foie et les reins avant son excrétion dans la bile et les urines.

Chez l'homme, l'administration par voie orale de cromoglycate 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 cromoglycate sodique par le tractus gastro-intestinal est faible.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Jeter le flacon 4 semaines après l'ouverture.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Rapporter les médicaments d'ordonnance inutilisés ou périmés à la pharmacie locale pour qu'ils soient mis au rebut de la façon appropriée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

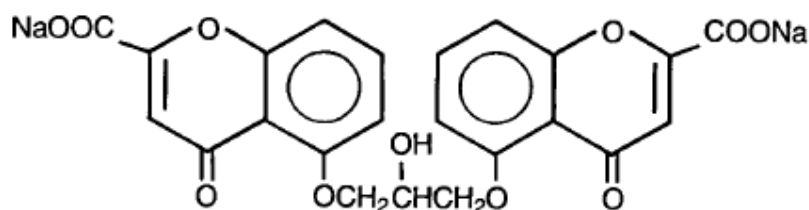
Substance pharmaceutique

Nom propre : Cromolyn sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ / 512,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : 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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication d'origine a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 5 semaines, on n'a observé aucun effet toxique résultant de ce traitement. Une étude toxicologique sur l'inhalation chronique de cromolyn sodique a été menée chez le singe-écureuil. Chacun des 5 groupes expérimentaux était composé de 3 singes mâles et 3 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 cromolyn 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.

Études de la solution ophtalmique de cromolyn sodique

Un test d'irritation de 28 jours sur des yeux de lapin a été réalisé en utilisant une solution ophtalmique de cromolyn sodique à 4 % appliquée à un seul œil jusqu'à quatre fois par jour.

L'évaluation de la réaction (méthode de Draize) a montré que la solution de cromolyn sodique était non irritante pour la cornée, l'iris ou la conjonctive, et aucun changement macroscopique ou microscopique lié au médicament n'a été observé.

Des études sur la solution ophtalmique de cromolyn sodique à 2 % ont été menées chez le lapin néo-zélandais albinos (3 mois) et chez le singe-écureuil (6 mois). Chaque groupe expérimental était composé de 4 mâles et 4 femelles. Deux gouttes de solution de cromolyn sodique ont été instillées dans les deux yeux de chaque animal à dose élevée, deux à dix fois par jour. Les animaux témoins ont été traités de la même façon avec une solution de placebo uniquement. Aucun changement du fond d'œil n'a été observé. Un examen histopathologique détaillé des yeux et des structures connexes n'a révélé aucune irritation locale ni aucun effet toxique lié au traitement.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à long terme menées chez la souris (traitement intrapéritonéal de 12 mois suivi de six mois d'observation), le hamster (traitement intrapéritonéal de 12 mois suivi de 12 mois d'observation) et le rat (traitement sous-cutané de 18 mois) n'ont montré aucun effet néoplasique du cromolyn sodique. Aucun signe de dommage chromosomique ou de cytotoxicité n'a été observé dans diverses études de mutagenèse.

Immunotoxicité

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, polio (avec antisérum humain ou antisérum de lapin)
- vaccine (avec antisérum de lapin)
- herpès (avec antisérum humain)

Aucun des titres de neutralisation étudiés n'a été affecté par la présence du composé à des concentrations allant jusqu'à 1 000 µg/mL.

Aucun effet n'a été observé relativement à la DL₅₀ chez 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 de *Clostridium welchii* de type A par l'antisérum spécifique, ni sur plusieurs systèmes d'agglutination bactérienne testés. Aucun effet n'a été observé sur le comportement cytotoxique du sérum anti-HeLa de lapin sur les cellules HeLa *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des lapines 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 rates 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.

Toxicologie particulière :

Cytotoxicité

Au niveau cellulaire, aucun effet du cromoglycate 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.

Études des interactions médicamenteuses

Aucune incompatibilité n'a pu être détectée dans l'œil du lapin quand la solution ophtalmique de cromolyn sodique à 4 % a été utilisée avec les médicaments ophtalmiques couramment utilisés suivants :

❖ Médicaments administrés une fois par jour pendant 5 jours :

- Topicalamide à 0,5 % (solution ophtalmique Mydriacyl à 0,5 %)
- Chlorhydrate de phényléphrine à 10 % (solution ophtalmique Neo-Syneprine à 10 %)
- Chlorhydrate de cyclopentolate à 0,5 % (solution ophtalmique Cyclogyl à 0,5 %)

❖ Médicaments administrés une fois par jour pendant 28 jours :

Vasoconstricteurs

- Chlorhydrate de tétrahydrozoline à 0,05 % (solution ophtalmique Visine)
- Solution ophtalmique murine

Antibiotiques

- Sulfate de gentamycine (solution ophtalmique Garamycin)
- Chloramphénicol à 0,5 % (solution ophtalmique Chloromycetin à 0,5 %)
- Polymyxine B – néomycine – gramicidine (solution ophtalmique Neosporin)
- Sulfacétamide sodique à 30 % (solution ophtalmique Sulamyd sodique à 30 %)

Astringents

- Sulfate de zinc à 9,25 % (solution ophtalmique Zincfrin)

Stéroïdes

- Phosphate sodique de dexaméthasone à 0,1 % (solution ophtalmique Decadron à 0,1 %)
- Acétate de prednisolone à 1 % et phényléphrine à 0,12 % (suspension aqueuse Prednefrin Forte à 1 %).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX

Solution ophtalmique de cromolyn sodique, USP (2 % p/v)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX?

- La prévention et le soulagement des symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière.

Comment CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX agit-il?

Pendant une réaction allergique, diverses substances sont libérées par certaines cellules dans vos yeux. Ces cellules sont appelées mastocytes. Ces substances affectent vos yeux de différentes façons. Par exemple, elles affectent les vaisseaux sanguins, les nerfs et les glandes – causant rougeur, démangeaisons et larmoiement. CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX agit sur les mastocytes pour les empêcher de libérer les substances qui occasionnent ces problèmes.

Quels sont les ingrédients de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX?

Ingrédients médicinaux : Cromolyn sodique

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), EDTA disodique, eau purifiée

CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique stérile fournie dans un flacon avec compte-gouttes en plastique.

N'utilisez pas CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au cromolyn sodique ou à l'un des autres ingrédients de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX;

- vous développez une réaction allergique grave (hypersensibilité) à CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX;
- vous avez une blessure ou une infection à l'œil. Une infection à l'œil est causée par un virus ou une bactérie qui peut se multiplier et produire une inflammation, une douleur, un écoulement laiteux, une altération de la vision et une douleur lors de l'exposition à la lumière.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous utilisez des verres de contact souples.

Autres mises en garde :

- CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX ne doit être utilisé que pour les allergies touchant les yeux, comme la conjonctivite 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/ou les squames d'animaux.
- La rougeur ou l'irritation peuvent être dues à un trouble grave de l'œil, par exemple une infection, un corps étranger dans l'œil, ou une autre blessure de la cornée d'origine mécanique ou chimique requérant les soins du médecin.
- Ne portez pas de verres de contact souples durant le traitement avec CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX.
- N'utilisez pas CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX avec un autre traitement pour l'œil, sauf sur l'avis de votre professionnel de la santé.
- Si vous avez des doutes quant à la gravité de votre état, ou si vous ressentez ces symptômes de l'œil pour la première fois, vous devriez communiquer avec votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX s'administre-t-il?

Dose habituelle :

Adultes et enfants de 5 ans et plus.

- À l'aide du compte-gouttes, mettez **1 ou 2 gouttes dans chaque œil 4 fois par jour** à intervalles réguliers.

- **Dose unique maximale par œil** : 2 gouttes (1,6 mg).
- **Dose quotidienne totale maximale par œil** : 8 gouttes (6,4 mg).
- Il est important que CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX soit administré à intervalles réguliers. Ne dépassez pas la dose recommandée.
- Pour éviter la contamination de ce produit, évitez de toucher l'œil ou d'autres surfaces avec l'embout du compte-gouttes. Remettez le capuchon après utilisation.
- Lavez-vous les mains avant et après l'utilisation de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX.
- Demandez l'avis d'un professionnel de la santé si vous avez des doutes quant à la façon d'appliquer les gouttes dans votre œil, ou de les verser dans les yeux d'un enfant.
- CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX devrait être utilisé tout au long de votre saison habituelle d'allergies, même si vous n'en ressentez plus les symptômes. L'utilisation continue peut vous aider à rester à l'abri des symptômes.
- Jetez le flacon 4 semaines après l'ouverture.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Prenez la dose oubliée dès que possible. Cette dose doit être sautée s'il est presque l'heure de la dose suivante prévue. Ne prenez pas de médicament supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX?

Lorsque vous prenez ou recevez CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
sensation de brûlure ou de picotement dans l'œil immédiatement après l'application des gouttes	✓		
PEU FRÉQUENT			
larmoiements, démangeaisons oculaires		✓	
sécheresse autour des yeux		✓	
yeux bouffis		✓	
infection bactérienne d'une glande sébacée dans la paupière (« orgelet »)		✓	
infection conjonctivale (inflammation de la membrane recouvrant la surface du globe oculaire)		✓	
RARE			
douleur à l'œil			✓
changements dans la vision			✓
douleur à l'exposition à la lumière			✓
rougeur ou irritation de l'œil			✓
écoulement excessif ou blanchâtre			✓
pupilles anormales			✓
aggravation des symptômes			✓
aucun soulagement des symptômes après 3 jours			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Jetez le flacon 4 semaines après l'ouverture.

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

Pour en savoir plus sur CROMOLYN GOUTTES POUR LES YEUX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pendopharm.com, ou peut être obtenu en composant le 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par :

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.
Montréal (Québec) Canada
H4P 2T4

Dernière révision : 14 septembre 2021