

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNALCROM[®]
(capsules de cromoglycate disodique)

Capsules dosées à 100 mg

Agent antiallergique pour administration orale

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
22 décembre 2011

N^o de contrôle de la préparation : 149703

Version s-a 3.0 datée du 22 décembre 2011

TABLE DES MATIÈRES

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
CLASSE THÉRAPEUTIQUE	3
ACTIONS	3
INDICATION	3
CONTRE-INDICATION	4
MISES EN GARDE	4
PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE	6
PRÉSENTATION	6
STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES	7
PHARMACOLOGIE	7
ABSORPTION, DISTRIBUTION ET EXCRÉTION	9
TOXICOLOGIE	10
TÉRATOGENICITÉ	13
CARCINOGENICITÉ	14
CYTOTOXICITÉ	14
EFFETS SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE	15
RÉFÉRENCES	16
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

PrNALCROM®

Capsules de cromoglycate disodique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	capsules dosées à 100 mg	gélatine, oxyde de fer

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antiallergique pour administration orale

ACTIONS

Le cromoglycate disodique exerce un effet stabilisateur sur les mastocytes susceptibles de libérer les médiateurs. Dans la maladie gastro-intestinale, la libération des médiateurs provoque une inflammation locale qui peut se traduire soit par des symptômes gastro-intestinaux, soit par l'absorption de la substance antigénique qui déclenchera des réactions allergiques générales.

Le cromoglycate disodique ne possède ni activité antihistaminique, ni activité anti-inflammatoire.

INDICATION

NALCROM est indiqué pour le traitement des allergies alimentaires (chez les patients qui ont été soumis à des explorations allergologiques appropriées visant à déterminer la sensibilité à un ou à plusieurs allergènes ingérés) en association avec un régime d'éviction des principaux allergènes en cause.

CONTRE-INDICATION

NALCROM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au cromoglycate disodique ou à l'un des excipients du produit (voir le tableau Renseignements sommaires sur le produit).

MISES EN GARDE

L'innocuité des capsules de cromoglycate disodique granulé (100 mg) dans le traitement de la femme enceinte ou de l'enfant de moins de 2 ans n'a pas encore été établie.

La posologie recommandée doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. On a signalé de rares cas de réactions anaphylactiques graves pendant l'administration de cromoglycate disodique.

Arrêt du traitement par NALCROM

Les patients doivent être mis en garde contre l'arrêt brusque du traitement lorsque les symptômes sont partiellement ou totalement maîtrisés.

La dose optimale nécessaire au maintien de la rémission sera déterminée pour chaque patient, mais il est probable qu'elle ne sera pas inférieure à 2 capsules, 4 fois par jour.

PRÉCAUTIONS

Les patients qui ont des antécédents de choc anaphylactique ou de réaction semblable, pouvant mettre la vie en danger, à des aliments ne doivent pas se fier à NALCROM pour se protéger.

L'innocuité du cromoglycate disodique granulé (capsules dosées à 100 mg) pour le traitement de la femme enceinte et de l'enfant de moins de 2 ans n'a pas encore été établie. Le médicament est donc à proscrire chez ces patients à moins que, dans l'opinion du médecin traitant, les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques éventuels.

L'expérience clinique étant restreinte, les patients auxquels sera administré ce médicament feront l'objet d'une étroite surveillance pendant la durée du traitement.

On ne sait pas si le cromoglycate disodique est excrété dans le lait maternel, mais cela est considéré peu probable compte tenu de ses propriétés physicochimiques. On ne dispose d'aucune information donnant lieu de penser que l'emploi de cromoglycate disodique entraîne des effets indésirables chez le nourrisson.

L'effet du cromoglycate disodique a été étudié sur les systèmes d'anticorps intéressant

l'immunité. Aucun effet n'a été observé.

Étant donné que NALCROM est éliminé par les voies biliaires et rénales, il convient d'en réduire la posologie en présence d'insuffisance rénale ou hépatique.

Interactions médicamenteuses

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Conduite d'un véhicule ou réalisation d'autres tâches dangereuses

NALCROM n'a pas d'effet connu sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Nausées, vomissements, diarrhée, gêne abdominale, maux de tête, insomnie, éruptions cutanées, étournements, toux, dysgueusie et douleurs articulaires ont été signalés. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées rarement.

Des altérations immunologiques possibles entraînant des réactions telles que polymyosite, pneumonie inflammatoire et insuffisance cardiaque, urticaire et anaphylaxie ont été signalées.

Des cas d'érythème, d'urticaire ou d'éruptions maculopapuleuses ont été signalés et ces manifestations se sont dissipées en quelques jours après l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Allergie alimentaire :

Dose d'attaque :

Adultes :

2 capsules, 4 fois par jour, de 15 à 20 minutes avant les repas.

Enfants (de 2 à 14 ans) :

1 capsule, 4 fois par jour, de 15 à 20 minutes avant les repas.

Dose maximale :

Si les symptômes ne sont pas maîtrisés de façon satisfaisante en l'espace de 2 à 3 semaines, la dose pourra être doublée sans toutefois dépasser 40 mg/kg/jour.

Dose d'entretien :

Une fois la réponse thérapeutique obtenue, la dose pourra être réduite au minimum nécessaire pour prévenir la réapparition des symptômes.

Prévention :

Les patients qui, dans certaines circonstances, se trouvent dans l'impossibilité d'éviter les aliments allergènes (p. ex., repas à l'école ou au restaurant) pourront prévenir les effets perturbateurs de ces aliments en prenant une dose unique de NALCROM 15 minutes avant le repas. La dose optimale devra être déterminée pour chaque patient et, on pourra entreprendre le traitement par une dose d'attaque de l'ordre de 200 mg chez l'adulte et de 100 mg chez l'enfant.

Dose oubliée :

Les patients qui oublient une dose doivent la prendre dès qu'ils constatent leur oubli. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, ils doivent sauter la dose oubliée afin d'éviter de prendre une double dose.

Administration :

L'administration sous forme de solution constitue la méthode à privilégier.

- Ouvrir la (les) capsule(s) et en verser le contenu dans une tasse, ajouter 1 cuillerée à thé d'eau très chaude, puis 4 cuillerées à thé d'eau froide pour dissoudre la poudre.
- On peut également avaler les capsules entières.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

NALCROM n'étant absorbé que dans une très faible mesure, aucun moyen unique ne s'impose autre que l'observation médicale et le traitement des symptômes, s'il y a lieu.

En présence d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

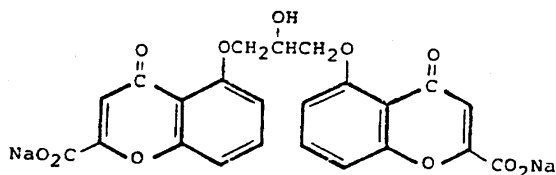
PRÉSENTATION

NALCROM est constitué de cromoglycate disodique pour administration orale. Il se présente sous forme de capsules rigides en gélatine transparente portant la mention « Sodium Cromoglycate 100 mg » en noir. Chaque capsule contient 100 mg de cromoglycate disodique sous forme de poudre blanche. Ne contient pas de tartrazine. Flacons de 100 capsules.

Ingrédients non médicinaux : gélatine et oxyde de fer.

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Structure chimique :



Formule brute : $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$

Masse moléculaire : 512

Dénomination chimique : 5,5'-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy)]bis(4-oxo-4H-chromène-2-carboxylate) de disodium

Description : Poudre blanche ou blanc crémeux peu odorante et hygroscopique. D'abord insipide, elle laisse un arrière-goût légèrement amer. Soluble dans l'eau (1:10), elle donne une solution neutre.

Conservation : Conserver à une température variant entre 15 et 30 °C.

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.

Le composé a inhibé les réactions anaphylactiques cutanées passives chez les singes (*Macaca speciosa*) sensibilisés par le sérum réaginique humain lorsque le composé avait été administré par voie intradermique avec l'antigène. Il n'a pas modifié les réactions cutanées à l'histamine, à la sérotonine ou à la bradykinine intradermiques. La bronchoconstriction induite par l'antigène chez les ouistitis anesthésiés (*Hepalo jacchus*) sensibilisés par voie intraveineuse par le sérum réaginique humain s'est trouvée considérablement réduite par le cromoglycate disodique comparativement aux animaux témoins non traités.

Chez les rats, on a constaté que le cromoglycate disodique inhibait les réactions anaphylactiques cutanées passives engendrées par l'excitation antigénique chez les animaux préalablement

sensibilisés par des sérums contenant des anticorps pseudo-réaginique soit de blanc d'œuf combiné à *B. pertussis*, soit d'helminthe *Nippostrongylus brasiliensis*. La dégranulation locale des mastocytes et la libération d'histamine causées par ces anticorps étaient aussi inhibées par le cromoglycate disodique, mais celui-ci n'a pu inhiber les réactions anaphylactiques cutanées passives déclenchées chez les rats par du sérum de lapin contenant des anticorps non réaginique (ne dépendant pas de la dégranulation des mastocytes), ni les réactions cutanées engendrées par le composé 48/80 (connu pour sa dégranulation des mastocytes). Ces résultats semblent suggérer que le cromoglycate disodique n'inhibe sélectivement que les réactions dans lesquelles interviennent les anticorps réaginique et les mastocytes.

Chez les cobayes, par contre, les réactions homologues à l'anaphylaxie cutanée passive provoquées par l'anticorps précipitant n'ont pas été modifiées, comme l'ont été le bronchospasme provoqué par l'antigène administré sous forme d'aérosol ou par voie intraveineuse ainsi que par 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 de sections de poumon humain frais passivement sensibilisé par le sérum réaginique humain a été mesurée après exposition *in vitro* à des antigènes spécifiques. L'inhibition par le cromoglycate disodique s'est produite pour une marge étroite de concentrations.

Des sections pesées de poumon humain sensibilisé passivement ont été soumises à un choc dans un bain à organe contenant des anneaux bronchiques humains non sensibilisés qui se sont contractés sous l'influence des substances spasmogènes libérées. Des contractions reproductibles ont été obtenues à l'aide de fragments frais de tissu pulmonaire sensibilisé de même poids. Le cromoglycate disodique a provoqué une réduction significative (40 %) de la contraction comparativement aux réactions témoins antérieures.

Une série d'expériences ultérieures effectuées sur l'iléon isolé de cobaye a confirmé que le cromoglycate disodique ne s'oppose pas aux 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 ne s'est pas non plus opposé à la réaction à l'histamine, à la SRS-A, à l'acétylcholine ou à la prostaglandine F_{2α}.

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 ne s'y oppose pas directement.

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 inhibe spécifiquement le processus anaphylactique déclenché par les réactions réagine/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 chémorécepteurs des circulations pulmonaire et coronarienne – la médiation étant assurée par les nerfs pneumogastriques – ce qui a entraîné bradycardie, hypotension, bradypnée et, quelques fois, apnée.

Chez le ouistiti anesthésié, le cromoglycate disodique a provoqué une augmentation de la tension artérielle et une accélération de la fréquence cardiaque à cause de la stimulation des fibres postganglionnaires sympathiques.

Il est ressorti de plusieurs tests que le composé ne possède pas de propriété anti-inflammatoire.

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

On a utilisé de fortes concentrations de cromoglycate disodique sur des œsophages isolés de grenouille, des épithéliums bronchiques humains *in vitro* et des trachées de chats vivants *in vivo*. Rien n'a démontré que le composé nuisait à la clairance pulmonaire. Des travaux relatifs à cet aspect du médicament font actuellement l'objet d'études approfondies.

ABSORPTION, DISTRIBUTION ET EXCRÉTION

Le métabolisme et la répartition tissulaire du cromoglycate disodique ont été étudiés chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chat, le chien, le singe (*Macaca speciosa*) et l'homme. Le cromoglycate disodique marqué avec un isotope radioactif, le tritium (^3H), a été employé lors des études expérimentales sur les animaux, tandis que des méthodes chimiques et spectrofluorométriques ont servi pour les estimations lors des expériences réalisées chez l'être humain.

(a) Études sur l'inhalation

Une dose connue de cromoglycate disodique, marqué au tritium, a été introduite 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, inchangé, 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 10 minutes. Ce pic a été suivi d'une chute de la concentration semblable à celle obtenue au cours des expériences effectuées sur les animaux. Après l'inhalation, de 3 % à 5 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine sur une période de 6 heures. En supposant que l'excrétion biliaire est approximativement la même, on peut conclure que 10 % de la dose administrée est, par conséquent, absorbée par les poumons.

(b) Autres voies d'administration

Après l'administration intraveineuse et intramusculaire du médicament, la clairance plasmatique du composé est survenue 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 la bile. L'administration intramusculaire s'est traduite par une absorption rapide et une excrétion dont le schéma était semblable à celui consécutif à 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, 6 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 composé dans les tissus dont la concentration est 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

L'administration clinique du médicament se fait par voie orale, sous forme de capsules de cromoglycate disodique granulé.

Les effets toxiques attribuables au cromoglycate disodique n'ont été constatés qu'à de très fortes doses.

Toxicité aiguë

Le cromoglycate disodique a été administré à une grande variété d'animaux par voie intrapéritonéale ou intraveineuse : souris, rats (nouveau-nés et adultes), cobayes, lapins, hamsters

et singes. Dans la plupart des cas, la LD₅₀ se situait entre 2 000 mg/kg et 4 000 mg/kg, mais aux doses inférieures à 1 000 mg/kg, l'effet apparent n'était que minime chez ces espèces. La dose la plus élevée qu'il a été possible d'administrer par voie orale aux rats et aux souris était de 8 000 mg/kg, et aucun cas de décès n'est survenu consécutivement.

Études de toxicité à long terme

Injection sous-cutanée – Test de 90 jours chez les rats

Dans un groupe de rats à qui on a administré des injections sous-cutanées de cromoglycate disodique pendant 90 jours consécutifs, la plus forte dose de 198 mg/kg n'a causé que 1 décès dans le groupe de 24 animaux. À l'exception de 3 rats, tous les autres ayant reçu cette dose présentaient des troubles rénaux assez graves dans la plupart des cas. À la dose de 78 mg/kg, un quart des rats était touché, mais à la dose de 30 mg/kg, l'examen histologique n'a révélé aucune anomalie. Aucune modification histologique n'a été trouvée dans les autres organes étudiés (peu importe la dose utilisée), et les dosages de la biochimie sanguine n'ont rien montré pour ce qui est des fonctions rénale ou hépatique. La principale lésion chez les rats atteints de troubles rénaux était une dégénérescence tubulaire prenant naissance dans les tubes proximaux contournés. Aux doses létales, une nécrose diffuse a été constatée et la mort semblait imputable à une insuffisance rénale aiguë.

Injection intraveineuse – Test de 180 jours chez les singes

Dans ce test, des singes rhésus ont reçu par voie intraveineuse, pendant 180 jours, des doses de cromoglycate disodique allant jusqu'à 50 mg/kg. Aucun effet attribuable au composé n'a été observé.

L'artérite proliférante chez les macaques

Chez des macaques, des lésions artérielles avaient été décrites au cours des études sur la toxicité du cromoglycate disodique. Ces lésions affectaient principalement les artères rénales de moyen calibre et se caractérisaient par des gonflements excentriques de la tunique moyenne où le muscle lisse était remplacé par des cellules proliférant irrégulièrement. Aucune thrombose ni nécrose fibrinoïde n'a été observée dans ces lésions, ni aucun effet indésirable tel un infarctus ou une dégénérescence glomérulaire ou tubulaire.

L'artérite proliférante chez les macaques dans les études sur le cromoglycate disodique

VOIE	DURÉE	ENSEMBLE	TÉMOINS	ANIMAUX TRAITÉS
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	--	0 sur 16
Intraveineuse	Traitement aigu (7 jours)	1 sur 8	0 sur 2	1 sur 6
Intraveineuse	6 mois	0 sur 30	0 sur 6	0 sur 24
TOTAL		9 sur 172	2 sur 67	7 sur 105

Bien que cette affection ait été observée d'abord pendant les études sur la toxicité du cromoglycate disodique, sa présence a été par la suite constatée chez les macaques n'ayant pas reçu ce médicament. Les examens histologiques des tissus rénaux de sources diverses (y compris de singes non traités et de singes ayant reçu du cromoglycate disodique par diverses voies) ont montré que les lésions étaient spontanées et sans rapport avec l'administration du médicament. Bien que la cause de cette artériopathie n'ait pas été élucidée, il semble qu'il s'agisse d'une manifestation restreinte aux macaques.

Études sur le cromoglycate disodique après administration orale

Du cromoglycate disodique a été administré par voie orale à des rats à des doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg/jour pendant 6 mois.

Aucun effet pouvant être attribué à l'administration du médicament n'a été observé quant au poids corporel ou à la consommation de nourriture ou d'eau.

Les analyses hématologiques, l'examen des urines et des valeurs de la biochimie sanguine, l'électrophorèse des protéines sériques et les ophtalmoscopies n'ont fait ressortir aucune différence entre les animaux traités et les animaux témoins.

Le poids des organes n'a pas été modifié par le traitement.

Aucun changement morphologique toxique dans les tissus de rats n'a été constaté dans le groupe témoin ni dans les groupes traités à de fortes doses. Un examen détaillé de préparations de moelle osseuse n'a rien révélé qui puisse être attribué à l'administration quotidienne de cromoglycate disodique.

Un examen histopathologique détaillé de chaque segment du tractus gastro-intestinal a mis au jour des altérations distinctes dans la muqueuse gastrique des rats traités à raison de 300 et 1 000 mg/kg. Parmi ces changements, mentionnons la fréquence plus élevée d'une augmentation de la kératinisation de la muqueuse stomacale antérieure et une prolifération des cellules basales dans le cardia. De plus, un autre changement survenu dans le cardia a été signalé comme étant un kyste mucineux de très petite taille. Au bout d'une période de sevrage de 30 jours, cette lésion de l'estomac n'a été observée chez aucun des animaux ayant reçu la plus forte dose et semble, par conséquent, entièrement réversible.

Un test a été pratiqué sur des rats nouveau-nés qui ont reçu des doses orales quotidiennes de cromoglycate disodique à compter de leur cinquième jour d'existence jusqu'au sevrage à 22 jours. Ce traitement, de 17 jours consécutifs, n'a pas eu d'effet apparent sur ces nouveau-nés.

On a administré à des jeunes rats des doses orales de 100, 400 et 1 600 mg/kg de cromoglycate disodique pendant 56 jours consécutifs pour étudier les effets possibles sur la fonction endocrinienne en général. Les rats avaient 26 jours au début de la période d'administration du médicament.

Ces 3 doses de cromoglycate disodique ne semblent pas avoir eu d'effet indésirable sur le développement endocrinien en général.

TÉRATOGENICITÉ

Des études sur les effets du cromoglycate disodique à divers stades du cycle reproducteur ont été réalisées sur des lapines, des rats et des souris. Chez les lapines, aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration intraveineuse quotidienne de 500 mg/kg de cromoglycate disodique pendant toute la période de gestation. Bien que la dose se soit révélée létale pour certaines lapines et qu'elle ait entraîné des lésions rénales chez toutes les survivantes, aucune déformation n'a été relevée sur les 80 fœtus prélevés par césarienne au terme de la gestation. Aucune augmentation notable du taux de résorption n'a été constatée, mais 2 fœtus partiellement résorbés présentaient des anomalies de la croissance (courbures des membres). Chez les rats traités à raison d'une dose quotidienne de 185 mg/kg par voie sous-cutanée pendant toute la gestation, 1 fœtus (sur 272) présentait un raccourcissement considérable de l'humérus, mais aucune anomalie n'a été observée aux doses quotidiennes de 90 mg/kg de cromoglycate disodique administré en association ou non avec 0,05 mg/kg d'isoprénaline.

De même, aucun effet tératogène n'a été observé chez les souris après l'administration de doses quotidiennes sous-cutanées allant jusqu'à 540 mg/kg, mais les doses de plus de 60 mg/kg ont augmenté d'une façon marquée la fréquence et la gravité des anomalies fœtales occasionnées par les doses d'isoprénaline de 0,9 mg/kg et plus. Toutefois, lorsque la posologie quotidienne de l'association médicamenteuse a été réduite à 20 mg/kg de cromoglycate disodique et à 0,1 mg/kg d'isoprénaline, les effets tératogènes ont disparu.

Aucun effet sur l'accouplement ni sur la fécondité ne s'est produit après l'administration quotidienne d'une dose de 100 mg/kg de cromoglycate disodique à des rats mâles pendant une période de 80 jours, et à des rats femelles pendant les 14 jours précédant l'accouplement.

CARCINOGENICITÉ

Des études à long terme réalisées sur des hamsters et des souris n'ont fait ressortir aucun signe de néoplasie imputable au médicament. Il semble donc que le cromoglycate disodique soit dépourvu de potentiel carcinogène, même aux doses suffisamment élevées pour provoquer des lésions rénales prévisibles.

Les hamsters ont reçu soit 52,6 mg/kg, soit 17,5 mg/kg, 3 fois par semaine, par voie intrapéritonéale pendant 15 semaines, et un tiers de cette dose pendant le restant d'une période de 1 an. L'incidence globale des tumeurs était de 15 %, sans différence notable entre les groupes traités et les groupes témoins.

Deux études, l'une d'une durée de 18 mois et l'autre d'une durée de 12 mois, ont été réalisées chez des souris. Dans l'étude de 18 mois, les animaux ont reçu 150 ou 50 mg/kg de cromoglycate disodique par voie intrapéritonéale, 3 fois par semaine pendant 12 mois, puis ont été sacrifiés au bout de 18 mois. Tous les animaux traités, non traités et témoins (ayant reçu des injections de soluté) ont été examinés tous les jours. Ceux qui sont morts avant la fin de l'étude, de même que les survivants sacrifiés, ont fait l'objet d'une autopsie détaillée. Bien que ces fortes doses administrées sur une période de 1 an étaient suffisantes pour causer des lésions rénales, elles n'ont pas eu d'effet visible sur la néoplasie. Elles n'ont pas non plus influé défavorablement sur la survie.

Pendant l'étude de 12 mois, aucune différence notable n'a pu être décelée entre les animaux témoins et les animaux traités.

CYTOTOXICITÉ

Les effets du cromoglycate disodique ont été étudiés au niveau cellulaire. Après incubation de divers types de cellules dans des concentrations variées du médicament pendant plusieurs jours, aucun effet n'a été constaté aux concentrations allant jusqu'à 100 µg/mL sur :

- les caractéristiques migratoires des macrophages de cobaye;
- la morphologie des fibroblastes de l'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

L'effet du cromoglycate disodique a été étudié sur les anticorps ayant trait à l'immunité. Dans ce contexte, 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/antisérum humain ou antisérum de lapin;
vaccin/antisérum de lapin;
herpès/antisérum humain.

Aucun effet n'a été observé relativement à la LD₅₀ 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 α 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*.

RÉFÉRENCES

1. Andre C, et al. Gastritis varioliformis, allergy and disodium cromoglycate. *The Lancet*. 1976;1:964-965.
2. Dolovich J, et al. Systemic mastocytosis: control of lifelong diarrhoea by ingested disodium cromoglycate. *CMA Journal*. 1974;Vol.III;684-685.
3. Katz J, et al. Eosinophilic gastroenteritis in childhood: Basis for allergic etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;61(3):157.
4. Freier S et Berger H. Disodium cromoglycate in gastrointestinal protein intolerance. *The Lancet*. April 28, 1973:913-915.
5. Heatley RV, et al. Disodium cromoglycate in the treatment of chronic proctitis. *Gut*. 1975;16:559-563.
6. Heatley RV, et al. Immunoglobulin E in rectal mucosa of patients with proctitis. *The Lancet*. 1975;2:1010-1012.
7. Kingsley PJ. Oral sodium cromoglycate in gastrointestinal allergy. *The Lancet*. October 26, 1974:1011.
8. Mani V, et al. Treatment of ulcerative colitis with oral disodium cromoglycate. *The Lancet*. 1976;1:439-441.
9. Giuliana Della Cella et al. Ulcerative colitis and disodium cromoglycate. *The Lancet*. 1976;1:1129.
10. Dannaeus A, et al. The effect of orally administered sodium cromoglycate on symptoms of food allergy. *Clinical Allergy*. 1977;7:109-115.
11. Mani V, et al. Morphological changes in the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis treated with disodium cromoglycate. *Gastroenterology*. 1977;72:1093.
12. Szmigiel Z, et al. An attempt to use INTAL/disodium cromoglycate to treat Crohn's disease. *Przegl Lek*. 1977;34:513. (Article publié en polonais)
13. Nizami RM, et al. Oral cromolyn therapy in patients with food allergy: A preliminary report. *Ann Allergy*. 1977;39:102-105.
14. Dronfield MW & Langman MJS. Controlled comparison of sodium cromoglycate and sulphasalazine in the maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 1977;18(11):A973.
15. Henderson A et Hishon S. Crohn's disease responding to oral disodium cromoglycate. *The Lancet*. 1978;1:109-110.
16. Esteban M, et al. Oral disodium cromoglycate in food allergy - An open trial in four patients. *Acta Allergologica*. 1977;32:413-425.
17. Elkon KB, et al. Immunological studies of eosinophilic gastroenteritis and treatment with

- disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate. S Afr Med J. 1977;52:838-841.
18. Szmigiel Z, et al. Disodium cromoglycate (INTAL) in the treatment of ulcerative colitis and the Lesniowski-Crohn disease. Przegl Lek. 1977;34(9):743-746. (Article publié en polonais)
 19. Gerrard JW, et al. Oral cromoglycate in treatment of adverse reactions to foods. The Lancet. May 20, 1978:1066-1068.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**
PrNALCROM®

(capsules de cromoglycate disodique)

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NALCROM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

NALCROM est utilisé pour le traitement des réactions allergiques à certains aliments.

Vous ne devez utiliser NALCROM que si vous avez passé un test dont les résultats ont confirmé que vous êtes allergique à certains aliments. Dans le cadre de votre traitement, votre médecin vous conseillera de ne pas consommer certains aliments susceptibles de provoquer une réaction allergique.

Si vous avez déjà eu une réaction qui aurait pu mettre votre vie en danger après avoir consommé certains aliments, NE VOUS FIEZ PAS À NALCROM, car ce médicament ne permet pas de vous protéger contre ces réactions graves

Effets de ce médicament :

NALCROM est un médicament qui appartient à la classe des antiallergiques. Il agit en bloquant la libération de diverses substances qui se trouvent naturellement dans votre corps et qui peuvent provoquer une réaction allergique.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre NALCROM :

- Si vous êtes allergique au cromoglycate disodique, l'ingrédient actif de NALCROM, ou à l'un des ingrédients de NALCROM (voir la section **Ingrédients non médicinaux**).

NALCROM ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Ingrédient actif :

Cromoglycate disodique.

Ingrédients non médicinaux :

Gélatine et oxyde de fer.

Formes posologiques :

Capsules dosées à 100 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous avez déjà eu une réaction qui aurait pu mettre votre vie en danger après avoir consommé certains aliments, NE VOUS FIEZ PAS À NALCROM, car ce médicament ne permet pas de vous protéger contre ces réactions graves.

Vous ne devez pas cesser de prendre NALCROM sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien
AVANT d'utiliser NALCROM :**

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez de le devenir;
- si vous allaitez ou si vous envisagez de le faire;
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein, car la dose de NALCROM pourrait devoir être modifiée dans votre cas.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines, les minéraux, les produits à base d'herbes médicinales et les médicaments prescrits par d'autres médecins. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en avoir parlé à votre médecin.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE
MÉDICAMENT**

Vous devez toujours prendre NALCROM exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose d'attaque

Adultes : 2 capsules, 4 fois par jour, de 15 à 20 minutes avant les repas.

Enfants (de 2 à 14 ans) : 1 capsule, 4 fois par jour, de 15 à 20 minutes avant les repas.

Dose d'entretien :

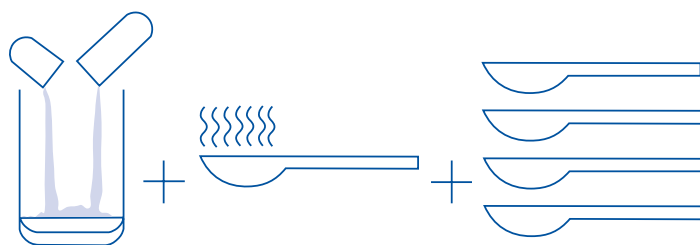
- Votre médecin pourrait décider de réduire votre dose lorsque vos symptômes se seront atténués. N'essayez pas de modifier vous-même votre dose. Vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de la dose de médicament que vous devez prendre.
- Si vos symptômes d'allergie ne sont pas maîtrisés de façon satisfaisante en l'espace de 2 à 3 semaines, votre médecin pourrait doubler la dose de médicament, mais celle-ci ne devra pas dépasser 40 mg par kilogramme de poids corporel chaque jour.

Prévention :

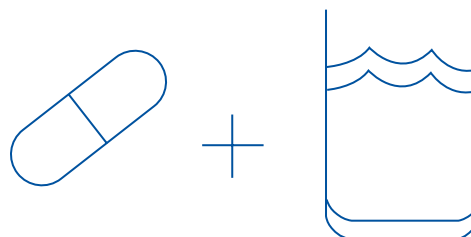
Les patients qui se trouvent dans l'impossibilité d'éviter les aliments allergènes dans certaines circonstances (p. ex., repas à l'école ou au restaurant) pourraient prévenir les effets perturbateurs de ces aliments en prenant une dose unique de NALCROM 15 minutes avant le repas. Votre médecin déterminera la dose optimale indiquée dans votre cas. Le traitement pourrait être amorcé par une dose d'attaque de 200 mg (2 capsules) chez l'adulte et de 100 mg (1 capsule) chez l'enfant.

Comment utiliser NALCROM

La méthode d'administration privilégiée de NALCROM consiste à ouvrir la (les) capsule(s), à en verser le contenu dans une tasse, à ajouter 1 cuillerée à thé d'eau très chaude, puis 4 cuillerées à thé d'eau froide pour dissoudre la poudre.



Vous pouvez également prendre les capsules en les avalant entières avec un verre d'eau.



Surdose :

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires signalés à la suite de l'utilisation de NALCROM comprennent : vomissements, maux de tête, insomnie, urticaire, éruptions cutanées, éternuements, toux, mauvais goût dans la bouche et douleurs articulaires.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Nausées, diarrhée, gêne abdominale	√		
Insuffisance cardiaque : essoufflement, toux, enflure des jambes et fatigue			√
Polymyosite : faiblesse musculaire progressive			√
Pneumonie inflammatoire : difficulté à respirer			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, et difficulté à avaler ou à respirer.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de NALCROM, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez NALCROM et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Les capsules doivent être conservées dans leur contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne, au

www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais :
1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais
1-866-678-6789, ou

- par la poste, à l'adresse :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada au

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.sanofi-aventis.ca> ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été préparé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 22 décembre 2011