

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-CALCITONIN NASAL SPRAY**  
**Solution nasale de calcitonine de saumon**  
**200 UI par vaporisation**

**Régulateur du métabolisme osseux**

**Apotex Inc.**  
**150 Signet Drive**  
**Weston, Ontario**  
**M9L1T9**  
**N° de contrôle : 079397**

**DATE DE PRÉPARATION :**  
**2 septembre 2003**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

APO-CALCITONIN NASAL SPRAY  
Solution nasale de calcitonine de saumon  
200 UI par vaporisation

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Régulateur du métabolisme osseux

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La calcitonine de saumon (calcitonine-s) est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde chez les mammifères et par la glande ultimobranchiale chez les oiseaux et les poissons. Elle joue un rôle physiologique important dans la régulation du métabolisme du calcium chez certaines espèces animales, mais peut également jouer un rôle physiologique important dans certains systèmes et appareils extrasquelettiques (les fonctions gastro-intestinale et rénale, par exemple).

La structure des molécules de calcitonine consiste en une chaîne unique de 32 acides aminés dotée d'un anneau de sept résidus d'acides aminés à l'extrémité N-terminale, dont la séquence varie d'une espèce à l'autre. La solution nasale de calcitonine de saumon est un polypeptide synthétique formé de 32 acides aminés disposés selon la même séquence linéaire que celle de la calcitonine du saumon. Comme la calcitonine de saumon présente une plus grande affinité pour les sites de fixation aux récepteurs que la calcitonine d'origine mammalienne, dont la calcitonine humaine synthétique, la solution de calcitonine (de saumon) pour administration intranasale est plus puissante et agit plus longtemps. Sur le plan de la bioactivité, la puissance de la solution de calcitonine (de saumon) pour administration intranasale s'est révélée environ moitié moindre que celle du médicament administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une raréfaction de la masse osseuse et une détérioration de l'architecture du tissu osseux qui conduisent à une fragilisation des os et, par conséquent, à une augmentation du risque de fracture. La forme la plus courante d'ostéoporose touche les femmes ménopausées. L'ostéoporose résulte d'un déséquilibre entre les taux de résorption et de formation osseuses, qui porte atteinte à l'intégrité structurale de l'os et le rend plus vulnérable aux fractures. Les fractures ostéoporotiques touchent principalement les vertèbres, la hanche et la partie distale de l'avant-bras (fracture de Pouteau-Colles inversée). Les fractures vertébrales sont les plus fréquentes et sont associées à la lombalgie, à la déformation de la colonne vertébrale et à la diminution de la taille.

La solution nasale de calcitonine de saumon réduit considérablement la déplétion de calcium osseux caractéristique des affections qui augmente le taux de résorption osseuse, comme l'ostéoporose. L'activité des ostéoclastes est inhibée tandis que la formation d'ostéoblastes et leur activité semblent stimulées. La solution nasale de calcitonine de saumon inhibe la résorption osseuse, ce qui fait baisser le taux de calcium sérique anormalement élevé. En début de traitement, elle accroît également l'excrétion urinaire de calcium, de phosphore et de sodium en réduisant leur recaptage par les tubules, sans que le calcium sérique diminue en deçà des valeurs normales.

La solution nasale de calcitonine de saumon s'est également révélée efficace dans l'atténuation de la douleur associée aux atteintes ostéolytiques et ostéopéniques, probablement en agissant sur le système nerveux central.

### **Pharmacocinétique**

Les données sur la biodisponibilité de la solution nasale de calcitonine de saumon, recueillies par plusieurs chercheurs au moyen de diverses méthodes, sont très variables; elles indiquent un écart se situant approximativement entre 3 et 50 % par rapport au produit administré par voie intramusculaire. Comme c'est le cas pour les autres hormones polypeptidiques, les concentrations plasmatiques de calcitonine-s ne sont pas représentatives de la réponse thérapeutique, de telle sorte que l'activité de la calcitonine-s doit être évaluée au moyen de paramètres biochimiques ou cliniques. La solution nasale de calcitonine de saumon est rapidement absorbée par la muqueuse nasale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes au cours de l'heure qui suit son administration. Pour l'éventail posologique allant de 100 à 400 UI, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique augmente d'une manière plus ou moins proportionnelle à la dose. Toutefois, l'administration de doses supérieures à 400 UI ne se traduit pas par une nouvelle

augmentation de l'ASC. La demi-vie d'élimination de la calcitonine de saumon est estimée à environ 45 minutes. L'administration répétée du médicament à 10 heures d'intervalle pendant un maximum de 15 jours n'entraîne aucune accumulation dans l'organisme.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes dont la ménopause est terminée depuis plus de cinq ans et dont la masse osseuse est faible comparativement aux femmes en période de préménopause en bonne santé. APO-CALCITONIN Nasal Spray doit être réservé aux patientes qui refusent de suivre une œstrogénothérapie ou qui y sont intolérantes ou chez qui la prise d'œstrogènes est contre-indiquée. Il est recommandé d'utiliser APO-CALCITONIN Nasal Spray parallèlement à un apport suffisant en calcium (au moins 1 000 mg de calcium élémentaire par jour) et de vitamine D (400 UI par jour) pour retarder la perte progressive de masse osseuse.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité connue à la calcitonine de saumon ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du médicament (voir les sections MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **MISES EN GARDE**

#### **Réactions allergiques**

Comme la calcitonine est un polypeptide, elle peut occasionner des réactions allergiques touchant l'organisme tout entier. Aucune réaction indésirable grave de type allergique n'a été observée lors des essais cliniques portant sur la solution nasale de calcitonine de saumon. De rares cas de réactions indésirables graves de type allergique, par exemple, le bronchospasme, le gonflement de la langue ou de la gorge, la tachycardie, l'hypotension, le collapsus et le choc anaphylactique, ont toutefois été signalés dans d'autres pays où le produit est commercialisé. Si une telle réaction se manifeste, il convient de prendre les dispositions habituelles pour administrer le traitement d'urgence. Si la patiente a présenté des antécédents d'hypersensibilité, il faut envisager le recours au traitement d'urgence à

injecter soi-même. Il convient de distinguer les réactions allergiques des bouffées vasomotrices généralisées et de l'hypotension.

Avant d'amorcer le traitement par la solution nasale de calcitonine de saumon, il convient de procéder à des tests cutanés s'il y a lieu de penser que la patiente est hypersensible à la calcitonine. La méthode suggérée est la suivante : préparer une dilution de 10 UI par mL en aspirant 0,05 mL de solution de calcitonine de saumon pour injection disponible dans le commerce dans une seringue à tuberculine et en y ajoutant jusqu'à 1,0 mL de dextrose pour injection à 5 % USP (ou d'une solution saline pour injection USP). Bien mélanger la solution et en jeter 0,9 mL pour n'en injecter que 0,1 mL (environ 1 UI) par voie intracutanée, sur la face interne de l'avant-bras. Examiner le point d'injection 15 minutes après l'injection : la présence d'un érythème d'importance moyenne ou d'une papule indique un résultat positif.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Examen des voies nasales**

Les effets indésirables le plus souvent signalés touchaient les voies nasales; ils sont survenus chez 17 % des patientes ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon et chez 14 % de celles ayant reçu un placebo en vaporisateur nasal au cours d'études menées chez des femmes ménopausées. Il convient donc de procéder à un examen des voies nasales avant d'instaurer le traitement par la calcitonine pour administration intranasale et chaque fois que la patiente se plaint de problèmes de nez. Les effets indésirables touchant les voies nasales le plus souvent signalés chez les patientes ménopausées traitées par la solution nasale de calcitonine de saumon sont la rhinite (8,2 %), la sécheresse nasale (3,9 %), l'épistaxis (2,4 %) et la sinusite (1,6 %). Il a été démontré que le tabagisme ne contribuait pas à la survenue d'effets indésirables nasaux. Au cours d'essais cliniques ayant porté sur une autre affection (maladie osseuse de Paget), 2,8 % des patients ont présenté des ulcérations de la muqueuse nasale.

Il faut cesser le traitement par la solution nasale de calcitonine de saumon en cas d'ulcération grave de la muqueuse nasale, c'est-à-dire en présence d'ulcères de plus de 1,5 mm de diamètre ou pénétrant sous la muqueuse ou encore d'ulcères accompagnés de saignements abondants. Les ulcères plus petits guérissent souvent sans qu'il soit nécessaire de cesser le traitement par la solution nasale de calcitonine de saumon, mais il est conseillé de l'interrompre jusqu'à la guérison.

### **Femmes enceintes**

Il a été démontré que la calcitonine de saumon synthétique entraînait une diminution du poids fœtal à la naissance, mais aucune anomalie du fœtus n'a été rapportée chez les lapines auxquelles on a injecté des doses de 70 à 278 fois supérieures à la dose intranasale recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle. Comme la calcitonine de saumon synthétique ne franchit pas la barrière placentaire, il se peut que ce soit dû à l'action du médicament sur le métabolisme de la mère. Aucune étude adéquate et dûment contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes prenant de la calcitonine-s. L'utilisation de la solution nasale de calcitonine de saumon n'est donc pas indiquée pendant la grossesse.

### **Femmes qui allaitent**

Il n'a pas encore été établi si ce médicament passe dans le lait humain. Il a été démontré que la calcitonine de saumon synthétique inhibe la lactation chez les animaux; il faut donc s'abstenir d'en administrer aux mères qui allaitent.

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de la solution nasale de calcitonine de saumon n'ont pas été établies chez l'enfant. De rares cas de troubles osseux, communément appelés ostéoporose idiopathique juvénile, ont été observés chez les enfants. Le lien entre ces troubles et l'ostéoporose postménopausique n'a pas été établi. Les données cliniques relatives à l'emploi de la calcitonine dans le cas de cette affection sont très limitées.

### **Gériatrie**

Les essais cliniques menés sur la solution nasale de calcitonine de saumon ont notamment porté sur des femmes ménopausées de 77 ans. Aucun effet indésirable inhabituel et aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables courants n'ont été observés chez les patientes de plus de 65 ans.

### **Essais de laboratoire**

Aucun sédiment anormal n'a été décelé dans l'urine des volontaires sur pied traitées par la solution nasale de calcitonine de saumon. Des cylindres granulaires grossiers contenant des cellules épithéliales provenant des tubules rénaux ont été décelés dans l'urine de jeunes volontaires adultes alitées qui recevaient des injections de calcitonine de saumon synthétique pour déterminer l'effet de la solution nasale de calcitonine de saumon sur l'ostéoporose d'immobilisation. Aucun autre indice d'anomalie rénale n'a été mis en évidence; les sédiments urinaires sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement par la calcitonine de saumon.

### **Directives à l'intention des patientes**

Il convient de donner à la patiente des directives sur la manière d'amorcer la pompe le moment venu de procéder à la première utilisation du dispositif, et sur la manière d'introduire la solution nasale de calcitonine de saumon dans le nez. Des directives à l'intention des patientes accompagnent chaque flacon. Le médecin doit demander aux patientes de lui signaler toute irritation marquée des voies nasales.

Les patientes doivent recevoir les directives suivantes :

- Conserver les nouveaux flacons non ouverts au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C.
- Garder le produit à l'abri du gel.
- Amorcer la pompe seulement lors de la première utilisation. Attendre que le produit ait atteint la température ambiante avant d'amorcer la pompe.
- Après l'amorçage et la première utilisation, conserver le produit à la verticale à la température ambiante. Chaque flacon contient 14 doses.

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude officielle visant à évaluer les interactions entre la calcitonine-s et les autres médicaments n'a été réalisée. À ce jour, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec la calcitonine de saumon synthétique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'innocuité de la solution nasale de calcitonine de saumon a été évaluée chez plus de 650 patientes traitées contre l'ostéoporose pendant une période maximale de deux ans.

Les effets indésirables le plus souvent signalés lors de l'utilisation de la solution nasale de calcitonine de saumon étaient des manifestations locales, telles que la rhinite, la sécheresse nasale avec formation de croûtes, l'épistaxis sans gravité et la sinusite.

L'utilisation de la solution nasale de calcitonine de saumon n'entraîne que rarement des effets touchant l'organisme tout entier, tels que les nausées, les vomissements, les étourdissements et les bouffées vasomotrices accompagnées d'une sensation de chaleur et, plus rarement encore, une polyurie et des frissons. En règle générale, ces effets se résorbent spontanément. De tels effets indésirables généraux surviennent moins

fréquemment avec la solution de calcitonine de saumon administrée par voie nasale qu'avec le même médicament administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Dans de très rares cas, la solution nasale de calcitonine de saumon peut causer des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions cutanées sur tout le corps. Des cas isolés de réactions apparentées au choc anaphylactique, dont la tachycardie, l'hypotension et le collapsus, ont été signalés après la commercialisation du médicament.

Des indices évoquant la présence d'anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon dans la circulation sanguine ont été décelés chez environ la moitié des patientes examinées six mois ou plus après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, la présence de ces anticorps ne diminue pas l'efficacité clinique de la calcitonine de saumon exogène.

Le tableau qui suit repose sur les résultats d'essais contrôlés menés chez des patientes traitées par la solution nasale de calcitonine de saumon à des doses de 50, 100, 200 ou 400 UI par jour pendant une période maximale de deux ans. Ce tableau énumère tous les effets indésirables dont l'incidence a été d'au moins 1 % dans le groupe de traitement ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon, toutes doses confondues et indépendamment du lien de causalité possible avec le médicament à l'étude.

<b>Appareil ou système/Effet indésirable</b>	<b>Solution nasale de calcitonine de saumon (n = 697) (%)</b>	<b>Placebo (n = 389) (%)</b>
<b>Appareil respiratoire (voies nasales ou autres)</b>		
Rhinite	8,2	5,4
Sécheresse nasale	3,9	3,6
Épistaxis	2,4	2,1
Formation de croûtes	2,2	2,8
Gêne nasale	1,6	1,0
Sinusite	1,6	0,5
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	2,3
Irritation nasale	1,4	1,5
Pharyngite	1,0	1,0
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
Douleurs abdominales	3,0	1,5
Constipation	1,7	1,8
Nausées	1,7	1,0
Dyspepsie	1,6	0,3
<b>Organisme en général</b>		
Symptômes grippaux	1,6	2,6
Fatigue	1,1	0,3
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypertension	1,7	0,8
<b>Système nerveux central / troubles mentaux</b>		
Céphalées	2,7	2,8
Dépression	1,6	1,5
Étourdissements	1,6	0,8
<b>Appareil locomoteur</b>		
Lombalgie	2,9	0,8
Arthralgie	2,0	1,8
Fractures	1,4	1,5
Arthrose	1,0	1,0
<b>Troubles de la vision</b>		
Larmoiement anormal	1,0	0,8
<b>Appareil urinaire</b>		
Cystite	1,1	1,0
<b>Autres</b>		
Bouffées vasomotrices	4,6	5,1
Infections	1,4	1,0

L'innocuité de la solution nasale de calcitonine de saumon a été évaluée chez plus de 900 patientes, ménopausées depuis au moins un an et traitées pendant un maximum de cinq ans dans le cadre de l'essai P.R.O.O.F. (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Les réactions indésirables signalées dans cet essai étaient similaires. L'incidence des réactions indésirables dans cet essai, qui réunissait 942 patientes ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon et 307 patientes ayant reçu un placebo en vaporisateur nasal, s'est néanmoins avérée généralement plus élevée que dans les essais d'une durée de deux ans, en raison de la plus longue période d'observation. Ces réactions ont par ailleurs été signalées à des fréquences comparables, tant dans le groupe traité par la solution nasale de calcitonine de saumon que dans le groupe placebo.

Dans l'essai P.R.O.O.F., les effets indésirables touchant les voies nasales que les chercheurs ont catégoriquement, probablement, possiblement ou peu vraisemblablement associés au médicament comprenaient les manifestations suivantes :

<b>Effet indésirable touchant les voies nasales</b>	<b>Solution nasale de calcitonine de saumon (n = 942) (%)</b>	<b>Placebo (n = 307) (%)</b>
Rhinite	30,6	20,8
Symptômes nasaux non précisés	15,8	13,0
Épistaxis	12,6	11,7
Rhinite ulcération	3,4	1,6

Les effets indésirables touchant les voies nasales signalés moins souvent (chez moins de 1 % des patientes), comprenaient les polypes nasaux, l'ulcération de la cloison des fosses nasales et la déviation nasoseptale. La plupart des effets touchant les voies nasales étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. L'incidence des effets indésirables liés à l'utilisation de la solution nasale de calcitonine de saumon se répartissait comme suit : 73,5 % d'effets légers, 24,3 % d'effets modérés et 2,2 % d'effets graves (l'incidence des effets indésirables associés à l'utilisation d'un placebo en vaporisateur nasal se répartissait quant à elle comme suit : 69,5 % d'effets légers, 24,3 % d'effets modérés et 6,2 % d'effets graves).

De plus, pendant l'essai P.R.O.O.F., des œdèmes (œdèmes de la langue, œdèmes des extrémités, du visage et œdèmes généralisés) sont apparus chez 3,1 et 2,6 % des patientes

ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon et un placebo en vaporisateur nasal, respectivement. Des réactions allergiques ont été observées chez 1,6 et 1,4 % des patientes ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon et un placebo en vaporisateur nasal, respectivement.

Les autres réactions indésirables observées au cours de l'essai P.R.O.O.F. et non comprises dans les résultats des essais de deux ans sont les suivantes : douleurs (musculosquelettiques générales), arthropathie, bouffées vasomotrices, traumatisme accidentel, asthénie, douleurs thoraciques, troubles cutanés (par exemple, fissures, lésions et autres plaies), sécheresse cutanée, douleurs dans les jambes, crampes, bruits thoraciques anormaux (par exemple, sons basilaires, crépitations et râles), arythmie, hypercalcémie, dysphonie, somnolence, troubles de l'oreille (par exemple, sensation de plénitude et d'obstruction), vision anormale, cataracte, anomalies de l'œil (par exemple, sécheresse, infection et irritation), glaucome et purpura.

Aucune différence importante n'a été notée dans le profil des effets indésirables signalés dans les pays où la solution nasale de calcitonine de saumon est commercialisée comparativement à celui observé dans les essais cliniques.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdose de solution nasale de calcitonine de saumon n'a été signalé et aucune réaction indésirable grave n'a été associée à la prise de fortes doses. Aucun risque de consommation abusive connu n'est associé à la calcitonine de saumon synthétique.

L'administration de doses uniques de solution nasale de calcitonine de saumon allant jusqu'à 1 600 UI, d'une dose de 800 UI par jour pendant trois jours et, dans le cadre d'un traitement prolongé, de doses allant jusqu'à 600 UI par jour, n'a entraîné aucun effet indésirable grave. Une dose de 1 000 UI de calcitonine de saumon synthétique sous forme de solution injectable administrée par voie sous-cutanée peut provoquer des nausées et des vomissements. L'administration d'une dose de calcitonine de saumon synthétique sous forme de solution injectable de 32 UI par kg par jour pendant un ou deux jours n'a pas causé d'autres effets indésirables.

Aucun cas de tétanie hypocalcémique n'a été signalé. Cependant, les effets pharmacologiques de solution nasale de calcitonine de saumon donnent à penser qu'une surdose du médicament pourrait déclencher une telle réaction. Il convient donc de faire

provision de calcium pour administration par voie parentérale pour parer à toute situation de surdosage.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

La dose recommandée de APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) chez la femme ménopausée est d'une pulvérisation (200 UI) par jour administrée par voie intranasale, en changeant de narine chaque jour.

Il est possible de surveiller l'effet du médicament en mesurant périodiquement la masse osseuse des vertèbres lombaires pour constater la stabilisation de la masse osseuse ou l'accroissement de la densité osseuse.

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

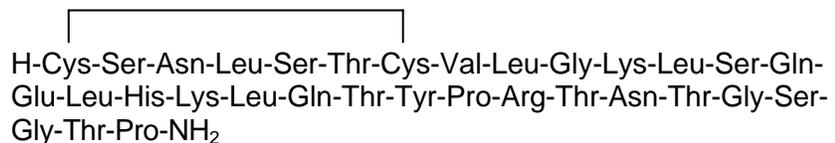
### **SUBSTANCE**

### **MÉDICAMENTEUSE**

**Nom propre :** Calcitonine (de saumon)

**Nom chimique :** L-Cysteinyl-L-seryl-L-asparaginyll-leucyl-L-seryl-L-threonyll-L-cysteinyl-L-valyl-L-leucyl-glycyl-L-lysyll-L-leucyl-L-seryl-L-glutaminyll-L-glutamyl-L-leucyl-L-histidyl-L-lysyll-L-leucyl-L-glutaminyll-L-threonyll-L-tyrosyl-L-prolyll-L-arginyll-L-threonyll-L-asparaginyll-L-threonyll-glycyl-L-seryl-glycyl-L-threonyll-L-proline amide 3,7-3,1 disulfide

### **Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>145</sub> H<sub>240</sub> N<sub>44</sub> O<sub>48</sub> S<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 3431,9

**Description :**

Poudre de couleur blanche ou blanchâtre. Facilement soluble dans l'eau.

**COMPOSITION**

Chaque pulvérisation de APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) contient 200 UI de calcitonine de saumon synthétique, le principe actif, et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), acide chlorhydrique et(ou) hydroxyde de sodium (agent d'ajustement du pH), chlorure de sodium et eau purifiée.

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ – RECOMMANDATIONS**

Les flacons non utilisés de APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) doivent être conservés au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C, à l'abri du gel.

Après amorçage, APO-CALCITONIN Nasal Spray doit être conservé à la température ambiante (à une température inférieure à 25 °C) et être utilisé dans un délai de 4 semaines. Il est recommandé de conserver le flacon à la verticale pour garantir l'exactitude de la dose administrée.

**FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES**

APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) est offert en flacon vaporisateur contenant au moins 14 doses mesurées de 200 unités internationales (UI), une unité correspondant à environ 0,2 ug de calcitonine de saumon synthétique.

Les flacons de solution à vaporiser sont conditionnés par deux. Le dispositif comprend un flacon en verre transparent incolore (verre de type I) et un vaporisateur-doseur nasal doté d'un actionneur et d'un capuchon.

## **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE**

### **APO-CALCITONIN NASAL SPRAY**

#### **Solution nasale de calcitonine de saumon, 200 UI par vaporisation**

Avant d'utiliser APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon), veuillez lire attentivement le présent feuillet, car il renferme des renseignements importants au sujet de ce médicament. Si vous avez d'autres questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

APO-CALCITONIN Nasal Spray est offert en vaporisateurs contenant au moins 14 doses mesurées de 200 unités internationales (UI), chaque unité correspondant à environ 0,2 ug de calcitonine de saumon synthétique.

Votre médecin vous a prescrit APO-CALCITONIN Nasal Spray parce que vous êtes atteinte d'une maladie appelée ostéoporose.

#### **Qu'est-ce que l'ostéoporose?**

L'ostéoporose est un état caractérisé par un amincissement et un affaiblissement des os qu'on observe fréquemment chez les femmes ménopausées. La ménopause survient lorsque les ovaires cessent de produire l'hormone femelle, l'œstrogène, ou lors d'ablation des ovaires (par exemple, au moment d'une hystérectomie). Après la ménopause, la perte de tissu osseux est plus rapide que la formation osseuse, ce qui entraîne une diminution et un affaiblissement des os. Plus la ménopause est précoce et plus le risque d'ostéoporose est élevé. Il importe donc de maintenir la masse osseuse et d'empêcher toute nouvelle perte de tissu osseux si l'on veut préserver la solidité du squelette.

L'ostéoporose ne s'accompagne habituellement d'aucun symptôme, mais si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner des fractures. Bien que les fractures soient en général douloureuses, des fractures des os de la colonne vertébrale peuvent passer inaperçues jusqu'à ce qu'elles causent une réduction de la taille. Une fracture peut se produire pendant l'exécution des activités courantes de la vie quotidienne – par exemple, lors du soulèvement d'un objet –, ou faire suite à une blessure légère qui, normalement, ne fracturerait pas un os sain. Les fractures touchent en général les os de la hanche, de la colonne vertébrale ou du poignet; elles sont non seulement sources de douleur, mais peuvent aussi amener des déformations et des incapacités importantes (par exemple, la position voûtée due à la courbure de la colonne vertébrale et la

perte de mobilité).

### **Quels sont les effets d'APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

On a montré que la solution nasale de calcitonine de saumon retardait la diminution progressive de masse osseuse dans l'ostéoporose postménopausique. APO-CALCITONIN Nasal Spray ne fait pas que retarder la perte osseuse; il favorise également la reconstruction de la substance osseuse qui a pu être perdue et réduit les risques de fracture. Pour mettre toutes les chances de votre côté, votre médecin peut aussi vous prodiguer les conseils que voici:

- **Cessez de fumer.** Il semble que le tabagisme accélère la perte de tissu osseux et peut donc accroître les risques de fracture.
- **Faites de l'exercice.** Tout comme les muscles, les os doivent bouger pour demeurer vigoureux et en bonne santé. Consultez votre médecin avant d'entreprendre un programme d'exercices.
- **Mangez de façon équilibrée.** Votre médecin pourra vous dire si vous devez modifier votre alimentation ou de prendre des suppléments alimentaires.

### **MODE D'EMPLOI D'APO-CALCITONIN NASAL SPRAY**

#### **Quelle dose d'APO-CALCITONIN Nasal Spray dois-je prendre?**

La dose recommandée de APO-CALCITONIN Nasal Spray (solution nasale de calcitonine de saumon) est d'une vaporisation (200 UI) par jour administrée par voie nasale (par le nez), en changeant de narine chaque jour. Votre médecin pourra vous prescrire du calcium et de la vitamine D à prendre avec APO-CALCITONIN Nasal Spray afin de retarder la perte progressive de masse osseuse. Veuillez consulter les directives ci-après concernant la préparation du vaporisateur.

#### **Que se passe-t-il si je saute une dose?**

Prenez APO-CALCITONIN Nasal Spray une fois par jour de la manière prescrite. Si, toutefois, vous sautez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Continuez simplement à faire une vaporisation par jour, comme si de rien n'était.

#### **Préparation d'APO-CALCITONIN Nasal Spray**

Lorsque vous commencez à utiliser un nouveau flacon d'APO-CALCITONIN Nasal Spray, vous devez amorcer la pompe (étape 2). Attendez que le flacon soit à la température ambiante avant d'amorcer la pompe. Une fois le flacon ouvert et amorcé, vous n'avez pas à répéter l'étape 2 tant que vous vous servez du même flacon (qui contient environ 14 vaporisations).

1. Retirer le capuchon en plastique transparent et la bague de sécurité bleu de la chambre de vaporisation (voir illustration 1). La bague de sécurité empêche la vaporisation accidentelle dans votre poche ou votre sac à main.

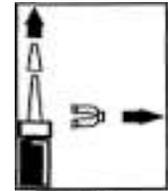


Illustration 1

2. **Première utilisation seulement** : Pour assurer une livraison appropriée du médicament, un flacon nouvellement ouvert doit être amorcé avant que vous l'employez pour la première fois. Tenez le flacon en position verticale, avec votre index et votre majeur sur les épaules de la pompe et votre pouce en-dessous du flacon, appuyez les épaules entièrement, puis relâchez (voir illustration 2). Refaites cette opération trois fois. Maintenant le pulvérisateur nasal est opérationnel.



Illustration 2

**Ne pas amorcer la pompe avant chaque utilisation quotidienne parce que ceci gaspillera votre médicament.**

3. Inclinez légèrement la tête vers l'avant et insérez l'embout dans une de vos narines; assurez-vous qu'il est placé dans l'axe du conduit nasal afin que la solution vaporisée soit diffusée également. Appuyez une fois sur le piston, puis relâchez-le (voir illustration 3).



Illustration 3

4. Après avoir pris une dose, reniflez vigoureusement plusieurs fois pour éviter que la solution ne s'écoule de votre nez. Ne vous mouchez pas immédiatement après l'inhalation d'une dose.
5. Remettez toujours le capuchon en plastique transparent et la bague de sécurité bleu en place pour éviter que le gicleur ne s'obstrue (voir illustration 4). Faites attention à ne pas abaisser la pompe tandis que ceci est fait.

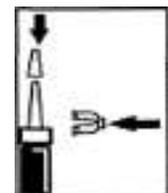


Illustration 4

6. Ne tentez jamais d'agrandir l'orifice du gicleur avec une aiguille ou un autre objet pointu: vous rendriez le mécanisme inopérant. N'essayez pas non plus de démonter la pompe. Pour garantir la libération d'une dose exacte, transportez ou conservez le flacon à la verticale. N'agitez pas le flacon et ne le soumettez pas à des températures extrêmes.
7. Une fois ouvert, le flacon vaporisateur doit être gardé à la température ambiante, et son contenu doit être utilisé dans un délai maximal de 4 semaines.

### **Pourquoi dois-je continuer à prendre APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

Vous devez continuer de prendre APO-CALCITONIN Nasal Spray afin de retarder la perte de tissu osseux et de favoriser la reconstruction de la substance osseuse que vous pouvez avoir perdue. Il est donc important que vous suiviez les consignes de votre médecin et preniez APO-CALCITONIN Nasal Spray sans sauter de doses ni déroger au traitement prescrit. Il importe aussi que vous suiviez assidûment les conseils de votre médecin concernant la modification de vos habitudes de vie.

### **Dans quels cas faut-il s'abstenir de prendre APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

Vous ne devez pas prendre APO-CALCITONIN Nasal Spray si vous êtes allergique au calcitonine de saumon ou à un ingrédient quelconque du médicament (voir la liste des ingrédients ci-après).

### **Que dois-je dire à mon médecin ou à mon pharmacien avant de prendre APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

Informez votre médecin ou votre pharmacien des troubles de santé dont vous souffrez ou dont vous avez souffert: rhinite chronique (inflammation chronique des membranes muqueuses du nez), allergies, etc..

### **Emploi chez les femmes enceintes ou qui allaitent**

Ne prenez pas APO-CALCITONIN Nasal Spray si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Emploi chez les l'enfants**

APO-CALCITONIN Nasal Spray n'est pas indiqué chez les enfants et ne doit donc pas leur être administré.

### **Emploi chez les personnes âgées**

APO-CALCITONIN Nasal Spray affiche la même efficacité et le même profil de tolérabilité chez un sujet de plus ou de moins de 65 ans.

### **Puis-je conduire ou utiliser de la machinerie si je prends APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

APO-CALCITONIN Nasal Spray ne devrait pas influencer sur votre capacité de conduire ou d'utiliser de la machinerie.

### **Quels sont effets secondaires d'APO-CALCITONIN Nasal Spray?**

Chez la plupart de personnes, la prise de solution nasale de calcitonine de saumon n'entraîne aucun effet secondaire; toutefois, comme tout médicament, la solution nasale de calcitonine de saumon peut causer des effets indésirables. Ces effets sont habituellement légers. Les effets indésirables le plus souvent signalés lors de l'emploi de solution nasale de calcitonine de saumon sont de nature locale et revêtent les formes suivantes: rhinite (inflammation des membranes muqueuses du nez), sécheresse du nez avec formation de croûtes, épistaxis (saignement de nez) sans gravité et la sinusite. Dans de rares cas, les patientes peuvent avoir des nausées, souffrir de vomissements ou d'étourdissements. Ces effets s'estompent généralement d'eux-mêmes.

Votre médecin ou votre pharmacien possède une liste plus complète des effets secondaires. Si vous présentez de tels symptômes ou d'autres symptômes inhabituels, faites-le savoir sans tarder à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Combien de temps dois-je conserver mon médicament?**

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

### **Rappel important**

N'oubliez pas de garder APO-CALCITONIN Nasal Spray et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

### **Conservation**

Les flacons intacts d'APO-CALCITONIN Nasal Spray doivent être conservés au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8 °C et être à l'abri du gel.

Après amorçage, APO-CALCITONIN Nasal Spray doit être conservé à la température ambiante (à moins de 25 °C) et être utilisé dans un délai de 4 semaines. On conservera le flacon à la verticale pour faciliter l'expulsion d'une dose exacte du produit.

### **Ingrédients**

Chaque vaporisation contient 200 UI de calcitonine de saumon synthétique, soit l'ingrédient actif, et les ingrédients non médicinaux suivants: chlorure de benzalkonium (employé comme agent de conservation), acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), chlorure de sodium et eau purifiée.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Résumé des points saillants des études expérimentales**

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde chez les mammifères et par la glande ultimobranchiale chez les oiseaux et les poissons. Elle joue un rôle physiologique important dans la régulation du métabolisme du calcium chez certaines espèces animales, mais peut également jouer un rôle physiologique important dans certains systèmes et appareils extrasquelettiques (les fonctions gastro-intestinale et rénale, par exemple).

En raison de sa composition chimique (peptide de 32 acides aminés), la calcitonine est habituellement administrée par voie parentérale pour obtenir une absorption maximale. De faibles pourcentages de la dose sont apparemment absorbés après administration par voie buccale, topique ou par inhalation. À ce jour, seule l'absorption nasale a fait l'objet d'études approfondies et s'est avérée avoir un effet clinique notable.

### **Études chez les animaux**

La calcitonine, et plus particulièrement la calcitonine de saumon, est extrêmement active. Une dose aussi infime qu'un nanogramme administrée par voie sous-cutanée à de jeunes rats fait baisser le taux de calcium sérique de 1 à 2 mg %. La normalisation de la puissance se fonde sur la comparaison de dosages biologiques effectués sur des rats comparativement à des normes établies par le Medical Research Council (MRC), Mill Hill, Londres. Une norme officielle a récemment été établie (unité internationale [UI] = 1 unité MRC).

Après une administration par voie parentérale, la calcitonine est rapidement absorbée dans le sang. Sa demi-vie dans la circulation se mesure, comme celle d'autres hormones peptidiques, en minute plutôt qu'en heure. La demi-vie de la calcitonine de saumon est toutefois relativement plus longue que celle de la calcitonine porcine ou humaine. Immédiatement après avoir pénétré dans la circulation, la calcitonine se présente sous forme libre. Plus tard, elle se fixe abondamment aux protéines, mais cette fixation ne semble pas entraver son activité biologique ni son activité immunologique.

La principale action de la calcitonine s'exerce sur les os. Des études ont montré que ce sont les ostéoclastes qui sont le plus touchés. La calcitonine ralentit la fonction et altère la morphologie de ces cellules, en plus d'en diminuer le nombre. L'ostéolyse ostéocytaire semble également être atténuée par cette hormone. Ces effets entraînent l'inhibition de la résorption osseuse par la calcitonine. La calcitonine peut également stimuler la formation osseuse

ostéoblastique, mais comme des diminutions de la fonction ostéoblastique ont également été signalées, il est impossible pour l'instant de tirer des conclusions définitives.

Parce qu'elle inhibe la résorption osseuse, la calcitonine réduit le flux de calcium passant des os au sang et a donc tendance à faire baisser le taux de calcium sanguin. C'est lorsque le cycle de renouvellement osseux est rapide que l'effet hypocalcémique de la calcitonine est le plus marqué. Par conséquent, les diminutions du taux de calcium sérique sont plus prononcées chez les jeunes animaux que chez les animaux adultes.

La baisse du taux de calcium sérique due à la calcitonine peut atteindre, dans certaines circonstances, de 3 à 4 mg %. On en a déduit que l'hormone pouvait déclencher une tétanie hypocalcémique. Un sujet recevant de la calcitonine humaine a présenté des symptômes de tétanie hypocalcémique. L'administration de sels calciques a permis d'enrayer ces symptômes.

Comme il n'existe pas de modèle physiopathologique fiable dans les affections du métabolisme osseux chez l'être humain, les recherches sont limitées. La calcitonine de saumon prévient ou réduit efficacement la perte osseuse provoquée de manière expérimentale dans plusieurs modèles animaux (autrement dit, la calcitonine inhibe la résorption osseuse et accroît la masse et la densité osseuses).

D'autres études ont montré que la calcitonine réduisait la résorption osseuse stimulée par la vitamine D, la vitamine A ou l'hormone parathyroïdienne. Les études animales ont montré l'utilité possible de la calcitonine dans la promotion de la guérison des fractures. Des études plus approfondies sont néanmoins nécessaires pour en tirer des conclusions.

L'action de la calcitonine sur la fonction gastro-intestinale a été clairement établie, bien qu'elle ne soit pas encore complètement élucidée. Des effets variables sur l'absorption du calcium par le tractus gastro-intestinal ont été signalés, l'effet observé le plus fréquemment étant une augmentation de l'absorption. La calcitonine pourrait en l'occurrence agir directement, ou encore provoquer un accroissement de la formation du 1,25-dihydroxycholécalférol qui, à son tour, intensifierait l'absorption du calcium. Enfin, l'effet pourrait être déclenché par un mécanisme parathyroïdien secondaire qui ferait en sorte que l'hormone parathyroïdienne, directement ou par l'intermédiaire de la vitamine D, augmenterait l'absorption du calcium.

Les autres effets de la calcitonine sur la fonction gastro-intestinale comprennent sa capacité à réduire le volume et l'acidité des sécrétions gastriques et à inhiber le volume de la glande exocrine et la sécrétion d'enzymes pancréatiques. Dans deux études, les chercheurs sont

parvenus à empêcher la formation d'ulcères chez des animaux en réduisant la sécrétion gastrique au moyen de la calcitonine.

Les effets de la calcitonine sur les reins sont bien étayés. Il semble que la calcitonine diminue la réabsorption tubulaire du calcium, provoquant ainsi une excrétion accrue de cet ion (si d'autres facteurs n'entrent pas en jeu). La calcitonine exerce un effet analogue sur le magnésium, mais le mécanisme par lequel elle exerce cet effet est moins évident que dans le cas du calcium. La réabsorption tubulaire du sodium et du phosphore se trouve également réduite par la calcitonine. Dans le cas de ces ions, les tubules proximaux semblent être en cause. L'action de la calcitonine sur la clairance rénale du calcium et du sodium semble distincte. Dans des études menées chez les animaux, la calcitonine de saumon semble nettement plus natriurétique que la calcitonine porcine ou humaine, bien que les effets de ces hormones de différentes espèces sur l'excrétion du calcium soient relativement semblables. Parfois, la calcitonine accroît l'excrétion de potassium et, parfois, elle ne la modifie pas. Une augmentation de l'excrétion hydrique est également observée. La calcitonine semble n'exercer qu'un effet minime sur le taux de filtration glomérulaire.

Lorsqu'on examine les effets de la calcitonine sur la fonction rénale, deux facteurs revêtent une importance particulière. Le premier a trait à une réduction de la charge de calcium filtrée, imputable à l'effet hypocalcémique de l'hormone. Dans les états aigus surtout, la réduction de la réabsorption tubulaire de cet ion entraîne une diminution plutôt qu'une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium. Le second facteur est l'accroissement de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, consécutif à l'effet hypocalcémique de la calcitonine. L'hormone parathyroïdienne agit directement sur les reins pour accroître la réabsorption tubulaire du calcium et du magnésium et réduire la réabsorption du phosphore. Les deux premiers effets de l'hormone parathyroïdienne s'opposent à ceux de la calcitonine, tandis que l'effet produit sur le phosphore vient compléter l'action de la calcitonine. Les effets globaux de la calcitonine sur l'excrétion urinaire dépendent de plusieurs facteurs, si bien que les résultats peuvent varier d'un cas à l'autre.

La dose de calcitonine peut également influencer sur l'excrétion rénale, à tout le moins en ce qui a trait au calcium. L'effet de la calcitonine sur la résorption osseuse semble plus marqué que son effet sur la réabsorption du calcium par les tubules rénaux. Par conséquent, la calcitonine peut parfois, à faibles doses, réduire l'excrétion urinaire de calcium en raison de son effet sur la charge filtrée. À fortes doses, l'effet direct sur les reins tend à prédominer, ce qui se traduit par une excrétion urinaire accrue de calcium.

La sécrétion d'hormone parathyroïdienne est directement régie par le taux de calcium sérique, et une réduction notable de ce taux, imputable à la calcitonine, provoque immédiatement une augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne circulante. Il est donc concevable qu'un traitement prolongé par la calcitonine entraîne une hyperplasie des parathyroïdes et augmente le taux de sécrétion basale d'hormone parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire). Certaines données provenant d'études chez les animaux viennent à l'appui de cette hypothèse. Il y a également lieu de croire que l'augmentation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne pendant l'administration de calcitonine modifie les effets qui, autrement, se produiraient. Dans certains cas, l'hormone parathyroïdienne peut avoir tendance à s'opposer aux effets de la calcitonine ou à les réduire. Dans d'autres cas, chez le même animal, l'hormone parathyroïdienne et la calcitonine peuvent avoir des effets synergiques.

À titre d'exemple, tel qu'expliqué ci-dessus, la calcitonine et l'hormone parathyroïdienne ont des effets opposés sur la réabsorption tubulaire du calcium, mais leurs effets sur l'excrétion du phosphate sont synergiques. L'interaction entre l'hormone parathyroïdienne et la calcitonine au niveau des os est peut-être plus importante, mais moins bien comprise. L'augmentation des concentrations d'hormone parathyroïdienne entraîne un accroissement de l'activité ostéoclastique, tandis que la calcitonine produit l'effet opposé. On ne connaît pas exactement l'effet que peuvent avoir ces hormones lorsqu'elles sont présentes simultanément, à des taux qui demeurent élevés. On connaît encore moins les interactions de ces hormones avec les autres cellules osseuses. Des concentrations élevées d'hormone parathyroïdienne ont été mises en cause dans l'augmentation de la formation et de la résorption osseuses; ces deux facteurs peuvent se révéler importants pour ce qui est des effets à long terme sur le squelette d'un traitement de longue durée par la calcitonine. Selon des données probantes indirectes, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne semble revenir à son taux antérieur au traitement avec l'arrêt du traitement par la calcitonine.

Chez les animaux, le traitement répété au moyen de très fortes doses de calcitonine s'est traduit par plusieurs changements inexplicables. Dans une étude d'une durée d'un mois menée chez des lapins, des modifications histologiques évocatrices d'une hypersécrétion ont été observées dans les cellules folliculaires de la thyroïde. Des modifications ont également été observées au niveau des cellules parafolliculaires. Dans des études menées chez de jeunes rats, un traitement de sept jours s'est invariablement soldé par une diminution du poids de la thyroïde et du cœur, et par une augmentation du nombre de globules rouges.

## **Métabolisme**

Les schémas de répartition tissulaire semblent différer pour les trois catégories d'hormones étudiées à ce jour et correspondent aux points de dégradation. Ainsi, la calcitonine porcine tend à s'accumuler dans le foie et les reins, qui la dégradent. La calcitonine humaine possède des propriétés semblables, mais les reins jouent un rôle relativement plus important dans son métabolisme que dans celui de la calcitonine porcine. La calcitonine de saumon semble quant à elle s'accumuler et se dégrader presque exclusivement dans les reins. Toutes les formes de calcitonine se dégradent par la scission de la molécule en petits fragments, inactifs tant du point de vue biologique qu'immunologique. L'excrétion rénale de la molécule de calcitonine intacte est très faible. Il semble que la calcitonine de saumon ne franchisse pas la barrière placentaire.

## **Études pharmacocinétiques chez l'être humain**

La biodisponibilité absolue de la calcitonine de saumon synthétique après injection intramusculaire ou sous-cutanée est d'environ 70 %. Le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure. La demi-vie d'élimination est de 70 à 90 minutes. La calcitonine de saumon synthétique et ses métabolites sont excrétés par les reins dans une proportion pouvant atteindre 95 %, la fraction de la molécule mère s'établissant à 2 %. Le volume de distribution apparent est de 0,15 à 0,3 L/kg, et la fixation aux protéines est de l'ordre de 30 à 40 %.

Les données sur la biodisponibilité de la solution nasale de calcitonine de saumon, recueillies par plusieurs chercheurs au moyen de diverses méthodes, sont très variables; elles indiquent un écart se situant approximativement entre 3 et 50 % par rapport au produit administré par voie intramusculaire. Comme c'est le cas des autres hormones polypeptidiques, les concentrations plasmatiques de calcitonine de saumon synthétique ne sont pas représentatives de la réponse thérapeutique, de sorte qu'il faut évaluer l'activité de la calcitonine-s au moyen de paramètres biochimiques ou cliniques. La solution nasale de calcitonine de saumon est rapidement absorbée par la muqueuse nasale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes au cours de l'heure qui suit son administration. Pour l'éventail posologique allant de 100 à 400 UI, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique augmente d'une manière plus ou moins proportionnelle à la dose. Toutefois, l'administration de doses supérieures à 400 UI ne se traduit pas par une nouvelle augmentation de l'ASC. La demi-vie d'élimination de la calcitonine de saumon synthétique est évaluée à environ 45 minutes. L'administration répétée du médicament à 10 heures d'intervalle pendant un maximum de 15 jours n'entraîne aucune accumulation dans l'organisme.

## **Expérience clinique**

La calcitonine de saumon agit principalement sur les os, mais elle a également des effets directs sur les reins et agit sur le tractus gastro-intestinal. Les effets de la calcitonine de saumon semblent essentiellement identiques à ceux de la calcitonine d'origine mammalienne, mais sa puissance par milligramme est plus grande et sa durée d'action, plus longue. L'action de la calcitonine sur les os et son rôle dans la physiologie osseuse de l'humain ne sont pas encore entièrement élucidés.

Des injections uniques de calcitonine de saumon synthétique provoquent une inhibition transitoire marquée du processus de résorption osseuse. L'utilisation prolongée entraîne une réduction moins importante, mais persistante, du taux de résorption osseuse. Sur le plan histologique, ce phénomène est associé à une diminution du nombre des ostéoclastes et à une réduction apparente de leur activité de résorption. Une diminution de la résorption ostéocytaire pourrait également entrer en ligne de compte.

Des études chez les animaux indiquent que la calcitonine endogène, principalement en raison de son action sur les os, participe, avec l'hormone parathyroïdienne, à la régulation homéostatique du calcium sanguin. Ainsi, un taux élevé de calcium sanguin provoque une hausse de la sécrétion de calcitonine qui, à son tour, inhibe la résorption osseuse. Le flux de calcium passant des os au sang s'en trouve réduit, et le taux de calcium sanguin a tendance à revenir à la normale. L'importance de ce processus chez l'être humain n'a pas été déterminée. Chez l'adulte en santé, le taux de résorption osseuse est relativement faible, si bien que l'administration de calcitonine exogène n'entraîne qu'une légère diminution du calcium sérique. Chez l'enfant en santé et le patient atteint de la maladie osseuse de Paget généralisée, la résorption osseuse est plus rapide, et la calcitonine provoque une réduction plus marquée du calcium sérique.

## **Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

### **Effet sur la densité minérale osseuse**

Deux essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire ont été menés chez 325 femmes ménopausées (227 ont reçu la solution nasale de calcitonine de saumon et 98, un placebo) dont la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale, de l'avant-bras ou du fémur présentait au moins un écart standard sous la normale par rapport aux femmes en période de préménopause en bonne santé. Ces études d'une durée de deux ans ont montré que la prise quotidienne de 200 UI de solution nasale de calcitonine de saumon augmentait la densité minérale osseuse des vertèbres lombaires par rapport aux valeurs de départ et au placebo chez les femmes

ostéoporotiques ménopausées depuis plus de cinq ans. L'emploi de la solution nasale de calcitonine de saumon s'est traduit par un accroissement statistiquement significatif de la densité minérale osseuse des vertèbres lombaires par rapport au placebo à peine six mois après l'instauration du traitement, pour se maintenir, dans certains cas, les deux années qu'a duré la période d'observation.

La solution nasale de calcitonine de saumon n'a produit aucun effet observable sur la masse osseuse corticale de l'avant-bras ou de la hanche. Dans une étude, une augmentation statistiquement significative de la densité minérale osseuse a néanmoins été observée par rapport au placebo dans une région principalement constituée d'os trabéculaire, après une année de traitement. Après deux ans de traitement, la densité minérale affichait une tendance à la hausse qui n'était plus significative du point de vue statistique.

### **Effet sur l'incidence des fractures**

L'essai P.R.O.O.F. (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) est une étude d'une durée de cinq ans ayant réuni les résultats obtenus auprès de 1 255 patientes ménopausées depuis au moins un an dont la densité minérale osseuse de la colonne lombaire présentait au moins deux écarts standard en deçà de la moyenne par rapport à celle de jeunes femmes adultes, et qui présentaient de 1 à 5 fractures par tassement des vertèbres thoraciques ou lombaires au moment de leur admission à l'étude. Toutes les patientes ont reçu un supplément quotidien de 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D. Selon un protocole prévoyant l'analyse de toutes les données recueillies pendant trois ans, une réduction significative d'un point de vue statistique et clinique de la proportion de patientes subissant de nouvelles fractures vertébrales a été observée chez celles qui prenaient chaque jour 200 UI de solution nasale de calcitonine de saumon comparativement au groupe prenant un placebo. Le risque de nouvelles fractures vertébrales était 36 % ( $p = 0,020$ ) plus faible dans le groupe recevant une dose quotidienne de 200 UI de solution nasale de calcitonine de saumon comparativement au groupe recevant le placebo. La solution nasale de calcitonine de saumon a réduit de 28 % ( $p = 0,064$ ) le risque de nouvelles fractures vertébrales ou le risque d'aggravation de telles fractures par rapport au placebo. La solution nasale de calcitonine de saumon administrée à raison de 200 UI par jour a de plus réduit de 35 % (soit 25/286 dans le groupe recevant 200 UI de la solution et 36/269 dans le groupe placebo) la proportion de patientes victimes de nouvelles fractures multiples ou d'une aggravation des fractures vertébrales.

Lors d'une étude complémentaire d'une durée de deux ans (étude 522 ; Overgaard), les résultats recueillis auprès de 208 patientes ayant reçu un supplément quotidien de 500 mg de calcium et qui étaient ménopausées depuis plus de cinq ans et n'avaient jamais subi de fractures ont été

pris en compte. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été deux tiers moins élevée chez les patientes ayant reçu la solution nasale de calcitonine de saumon que chez celles ayant reçu un placebo.

Des anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon ont été décelés après une période de traitement par la solution nasale de calcitonine de saumon à raison de 200 UI pouvant aller jusqu'à 60 mois chez à peu près la moitié des patientes atteintes d'ostéoporose soumises à des épreuves de détection des anticorps. La présence de tels anticorps dans la circulation ne diminue nullement l'efficacité clinique du médicament. Il a par ailleurs été avancé que la fixation à l'anticorps pouvait prolonger l'activité de la calcitonine de saumon, peut-être en raison d'un ralentissement du catabolisme de ce polypeptide.

### **Reins**

La calcitonine de saumon augmente l'excrétion de phosphate, de calcium et de sodium filtrés en diminuant leur réabsorption tubulaire. Chez certaines patientes, l'inhibition de la résorption osseuse par la calcitonine de saumon est telle que la réduction de la charge de calcium filtrée qui en résulte fait plus que compenser la diminution de sa réabsorption tubulaire, si bien que le calcium urinaire diminue au lieu d'augmenter.

Une augmentation passagère de l'excrétion du sodium et de l'eau peut survenir après l'injection initiale de calcitonine de saumon. Chez la plupart des patientes, les taux reviennent aux valeurs antérieures à l'administration du médicament au cours du traitement.

### **Tractus gastro-intestinal**

Des données indiquent que la calcitonine de saumon injectable peut avoir des effets notables sur le tractus gastro-intestinal. L'administration de calcitonine injectable pendant une courte période entraîne des diminutions transitoires marquées du volume et de l'acidité des sécrétions gastriques, ainsi que du volume et de la teneur en trypsine et en amylase des sécrétions pancréatiques. On ne dispose d'aucune étude permettant de vérifier si ces effets continuent à se manifester après chaque injection de calcitonine de saumon pratiquée dans le cadre d'un traitement prolongé. De telles études n'ont pas été menées sur la solution nasale de calcitonine de saumon.

### **Analgésie**

Des études cliniques montrent que la calcitonine de saumon possède des propriétés analgésiques. Des sites de fixation spécifiques de la calcitonine de saumon ont été mis en évidence dans certaines régions du système nerveux central.

## **TOXICOLOGIE**

La calcitonine de saumon synthétique a été administrée à des animaux par voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire afin d'en évaluer la toxicité aiguë, sous-chronique et chronique. Les études ont été menées chez des rats, des lapins et des chiens. Les études de tératogénicité, de même que périnatales et postnatales, ont été menées sur des rats et des lapins. Ces études ont été réalisées selon des protocoles standard. En raison de la nature chimique de la calcitonine, une étude de sensibilisation a été menée chez des cobayes.

### **Toxicité chronique**

Des chiens ayant reçu, pendant six mois et par voie sous-cutanée, des doses de calcitonine de saumon allant de 20 à 80 unités/kg/jour ont présenté une anorexie partielle ou totale accompagnée d'une perte pondérale au cours des premières semaines de l'étude. Par la suite, la consommation alimentaire du groupe traité s'est révélée semblable à celle du groupe témoin.

Dans une étude périnatale et postnatale, la calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 20 et 80 unités/kg/jour, à compter du 15<sup>e</sup> jour de gestation et pendant la lactation. Chez certaines femelles traitées, il semble que la lactation ait abouti à un échec partiel ou complet. La cachexie s'est installée graduellement au sein d'une portée dans chacun des groupes traités avant le 9<sup>e</sup> jour de lactation. Les animaux sont morts. L'examen macroscopique a mis en évidence la présence de taches à la surface des reins de plusieurs rats des deux groupes traités. L'examen microscopique a révélé des cylindres hyalins dans la moelle et le cortex, une dilatation des tubules corticaux, une néphrite interstitielle (non associée à la formation des cylindres) ainsi que des gouttelettes de graisse et une pigmentation brune dans les cellules des tubules corticaux. Chez les petits des femelles traitées, les paramètres suivants se sont trouvés modifiés : le poids après 24 heures, 4 jours et 21 jours et l'indice de lactation.

Lors d'une deuxième étude périnatale et postnatale menée chez des rats, le poids corporel des ratons des groupes traités s'est révélé inférieur à celui des ratons témoins. Le taux de mortalité a par ailleurs été plus élevé chez les ratons des femelles traitées que chez les ratons témoins. Aucune modification macroscopique des reins n'a été constatée chez les femelles. À l'examen microscopique, les reins de plusieurs femelles recevant des doses de 20 ou de 80 unités/kg/jour présentaient une dilatation du tube collecteur et des cylindres homogènes. Ces modifications rénales n'ont pas été observées chez les femelles ayant reçu des doses de 5 unités/kg/jour.

Dans une troisième étude périnatale et postnatale effectuée chez des rats, l'administration de doses de 320 unités/kg/jour à compter du 15<sup>e</sup> jour de gestation et pendant la lactation a entraîné une dilatation des tubules rénaux et la formation de cylindres hyalins chez 3 femelles sur 10. Aucun effet notable n'a été observé chez les ratons.

L'étude de sensibilisation a révélé que la calcitonine de saumon ne possédait pas de potentiel sensibilisant chez les cobayes.

### **Tolérabilité nasale**

#### **Études à long terme**

La tolérabilité de la solution nasale de calcitonine de saumon a été évaluée chez le macaque de Buffon après l'administration par voie nasale de 0 (groupe témoin), 400, 800 et 1 600 UI par jour pendant 26 semaines. Aucun effet lié au traitement aux chapitres des signes cliniques, du poids corporel, des yeux (d'après l'ophtalmoscopie) et des données biologiques n'a été observé. L'examen macroscopique et microscopique des voies respiratoires et d'autres tissus n'a mis en évidence aucun changement associé au traitement. Il n'y a eu aucun effet sur la masse osseuse. L'histomorphométrie osseuse n'a révélé aucune différence entre les indices mesurés chez les animaux du groupe traité et les animaux du groupe témoin.

Des effets probablement liés au traitement sur les paramètres urinaires et le poids rénal ont été observés, mais les changements étaient en général faibles et n'ont pas permis d'établir un lien manifeste avec la dose. Ces changements peuvent être prévus, car il a été rapporté que la calcitonine pouvait exercer un effet sur les reins, quoiqu'on ignore par quel mécanisme précis. Il a été conclu que la solution nasale de calcitonine de saumon était tolérée chez le singe à des doses allant jusqu'à 1 600 UI par jour. Les effets sur les paramètres urinaires et le poids rénal ont été considérés comme un effet fonctionnel plutôt que comme un effet indésirable imputable au traitement, car aucune modification macroscopique ou microscopique n'a été observée dans le rein.

#### **Études à court terme**

La calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur (200 UI) a été administrée par voie nasale six fois par jour pendant quatre semaines à huit beagles (quatre mâles et quatre femelles). Aucun signe de réaction au traitement dans la cavité nasale et dans les voies respiratoires supérieures n'a été observé, et aucun des animaux n'est mort. La consommation de nourriture et le poids corporel sont demeurés normaux. L'examen physique effectué après trois semaines n'a révélé aucune anomalie. L'autopsie n'a révélé aucune lésion imputable au traitement ni aucune différence dans le poids des organes.

Une étude semblable menée sur des cobayes a évalué la fréquence du battement ciliaire après administration, par voie intranasale, d'une solution de calcitonine de saumon synthétique pendant quatre semaines. Trente cobayes ont reçu quotidiennement 2 x 0,01 mL (400 UI) de solution de calcitonine de saumon pendant quatre semaines. La fréquence du battement ciliaire a été mesurée immédiatement après l'administration du médicament, 24 heures plus tard, puis après 15 jours dans les divers groupes traités. Il a été conclu que le traitement ne produisait aucun effet indésirable sur l'activité ciliaire.

### **Tolérabilité locale**

La calcitonine de saumon synthétique (200 UI/0,01 mL) a été administrée par instillation unique dans le sac oculaire de six lapins blancs albinos de Nouvelle-Zélande (trois mâles et trois femelles). Les animaux ont été examinés après une heure et après 24 heures, puis 2, 3, 4 et 7 jours après le traitement. Aucun effet évident n'a été observé sur la cornée, l'iris ou la conjonctive des lapins.

### **Action carcinogène**

#### **Études à long terme**

La calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée (de 1,25 à 80 UI/kg/jour) à 153 rats Sprague-Dawley, mâles et femelles. Une augmentation de l'incidence de tumeurs hypophysaires a été observée, surtout chez les mâles et, dans une moindre mesure, chez les femelles. L'histopathologie hypophysaire a révélé une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) des adénomes à cellules chromophobes chez les mâles recevant 20 UI/kg/jour ou plus.

Dans deux autres études, la calcitonine de saumon synthétique n'a pas entraîné de processus hyperplasique ou néoplasique, puisque l'incidence des lésions prolifératives totales observées dans le groupe témoin et dans le groupe traité (80 UI/kg/jour) était semblable. Elle a cependant permis de réduire la période de latence avant l'apparition d'adénomes hypophysaires, un type de lésion endocrinienne particulièrement fréquent chez le rat. La réduction de la période de latence peut être attribuée à la perturbation du processus physiologique normal associée à l'apparition de ces lésions endocriniennes chez le rat.

L'administration continue de 80 UI/kg/jour de calcitonine de saumon synthétique au moyen de pompes osmotiques a semblé réduire la période de latence avant l'apparition de foyers hyperplasiques, comparativement à l'administration de la même dose par injection sous-cutanée.

## **Études à court terme**

La calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée (20 UI/kg/jour) à des rats, pendant huit semaines, seule ou en association avec du diéthylstilbœstrol ou de la bromocriptine. Les résultats de cette étude donnent à penser que la calcitonine de saumon n'exerce aucun effet, direct ou indirect, sur les cellules lactotropes afin de stimuler une réaction proliférative dans l'hypophyse. Une étude d'une durée de trois mois dans le cadre de laquelle de la calcitonine (5 ou 160 UI/kg/jour) et de l'EDTA disodique (150 mg/kg/jour) ont été administrés par voie sous-cutanée a révélé que l'augmentation de l'incidence des lésions hypophysaires chez le rat n'est pas imputable à l'action hypocalcémiante du médicament. Une combinaison d'analyses sériques, immunohistochimiques et Northern blot a montré que la majorité des lésions prolifératives chez le rat sont non sécrétantes et composées de cellules qui produisent une sous-unité alpha commune aux hormones glycoprotéiniques (LH, TSH, FSH). L'histomorphologie des lésions prolifératives non sécrétantes correspondait par ailleurs à celle des lésions qui apparaissent spontanément chez les rats de laboratoire âgés.

Ces résultats donnent à penser que la réaction proliférative hypophysaire du rat est propre à l'espèce. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez des souris ayant reçu des doses de calcitonine de saumon synthétique comprises entre 0,625 et 160 UI/kg/jour par voie sous-cutanée pendant une période de 13 semaines à 18 mois, ni chez des chiens ayant reçu des doses de calcitonine de saumon synthétique comprises entre 5 et 80 UI/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 16 semaines.

## **Tératologie**

Dans une étude de tératogénicité, la calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée à des rats, du 6<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation, à raison de 20 à 80 unités/kg/jour. Les reins de deux des 20 femelles ayant reçu la plus forte dose présentaient de petites taches grossières de couleur brun clair. Dans une deuxième étude réalisée chez la même souche de rates, l'examen macroscopique n'a pas révélé la présence de telles altérations rénales, et aucun changement pathologique rénal lié à la calcitonine de saumon n'a été décelé lors de l'examen microscopique.

Dans une étude de tératogénicité menée chez le lapin, le poids fœtal moyen a baissé avec les doses de 80 et 20 unités/kg/jour. Le poids placentaire moyen a quant à lui diminué avec la dose de 80 unités/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

- 1) Accardo G, Aleotti A, Ricci D, Pazza A. Support for the clinical use of calcitonin: electron microscope study of the functional state of bone cells of rats after chronic treatment with calcitonin. *Curr Ther Res* 1982; 31: 422-433.
- 2) Buclin T, Randin JP, Jacquet AF, Azria M, Attinger M, Gomez F, Burckhardt P. The effect of rectal and nasal administration of salmon calcitonin in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 252-258.
- 3) Christiansen C, Riis BJ, Hohansen JS *et al.* The effect of nasal calcitonin on postmenopausal osteoporosis. *Int Symp on Osteoporosis* 1987; 27 sept.–2 oct.
- 4) Copp DH *et al.* Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962; 70: 638.
- 5) Copp DH *et al.* Calcitonin and ultimobranchial function of lower vertebrates. *Calcitonin* 1969. Proceedings of the Second International Symposium; William Heinemann Medical Books Ltd, Londres 1970; p. 281.
- 6) DeVemejoul MC, Pointillart A, Bourdeau A, Morieux C, Modrowski D, Miravet L, Caulin F. Effect of calcitonin administration on young pig trabecular bone remodelling. *Bone* 1990; 11:29-33.
- 7) Doepfner WEH. Pharmacological effects of calcitonin. *Triangle* 1983; 22: 57-67.
- 8) Fournie A, Valverde C, Tap G, Bazerque J-J, Ayrolles C. Test d'hypocalcémie aiguë à la calcitonine de porc et de saumon. *Rev Rhum* 1977; 44: 91-98.
- 9) Gennari C. Clinical aspects of calcitonin in pain. *Triangle* 1983; 22: 156-163.
- 10) Gennari C, Gonnelli S, Chierichetti SM, Piolini M, Francini G, Montagnani M, Marbach P. Antibody problem in calcitonin administration. In: *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A Pecile ed, Excerpta Medica, Amsterdam 1985; p. 457-468.
- 11) Geusens P, Boonen S, Nijs J, Jiang Y, Lowet G, VanAuderkercke R, Huyghe C, Caulin F, Very JM, Dequeker J, VanderPerre G. Effect of salmon calcitonin on femoral bone quality in adult ovariectomised ewes. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 315-320.
- 12) Goltzman D, Mitchell J. Calcitonin and calcitonin gene-related peptide: analysis of discrete and overlapping interactions at receptor sites. In: *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A Pecile ed, Excerpta Medica, Amsterdam 1985; p. 245-252.
- 13) Gruber HE, Ivey JL *et al.* Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33: 295-303.

- 14) Guttman S *et al.* Synthesis of salmon calcitonin, a highly active hypocalcemic hormone. *Helv Chim Acta* 1969; 52: 1789.
- 15) Hartman DA *et al.* Abnormal urinary sediment during therapy with synthetic salmon calcitonin. *J Clin Endocr* 1971; 33: 564.
- 16) Hywyler R, Born W, Ohnhaus EE. Plasma kinetics and urinary excretion of exogenous human and salmon calcitonin in man. *Amer J of Physiology* 1979; 239(1): E15-E19.
- 17) Ichikawa, Masaki, Nakamuta, Hiromichi, Hoshino, Takashi, Ogawa, Yasunao, Masao Koida. Anti-osteopenic effect of nasal salmon calcitonin in Type 1 osteoporotic rats: Comparison with subcutaneous dosing. *Biol Pharm Bull* 1994; 17(7): 911-913.
- 18) Kurose H, Seino Y, Shima M, Tanaka H, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H. Intranasal absorption of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 249-251.
- 19) Li M, Shen Y, Buron KW, DeLuca PP, Mehta RC, Baumann BD, Wronski TJ. A comparison of the skeletal effects of intermittent and continuous administration of calcitonin in ovariectomised rats. 1996; 18(4): 375-380.
- 20) MacIntyre I, Stevenson JC *et al.* Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; ii: 1481-1483.
- 21) Mosekilde L. Assessing bone quality: Animal models in preclinical osteoporosis research. *Bone* 1995; 17(4 Suppl): 343S-352S.
- 22) Mosekilde, Lis, Danielsen, Christian C, Gasser J. The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone (1-38) and combination therapy, assessed in aged ovariectomised rats. *Endocrinol* 1994; 134(5): 2126-2134.
- 23) Niall HD *et al.* Amino acid sequence of salmon ultimobranchial calcitonin. *Proc Nat AcadSci* 1969;64:771.
- 24) Nuesch E, Schmidt R. Comparative pharmacokinetics of calcitonins. In: Calcitonin 1980: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. A. Pecile ed, Excerpta Medica, Amsterdam 1981; p. 352-364.
- 25) Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C *et al.* Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989; 299:477.
- 26) Paillard F *et al.* Renal effects of salmon calcitonin in man. *J Lab Clin Med* 1972; 80(2): 200.
- 27) Parkes CO *et al.* Purification of calcitonin from salmon ultimobranchial glands. *Fed Proc* 1969; 28: 413.

- 28) Reginster JY, Albert A, Lecart MP, Lambelin P, Denis D, Deriosy R, Fontaine MA, Franchimont P. One-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 8574: 1481-1483.
- 29) Reginster JY, Deroisy R, Denis D, Lecart MP, Sarlet N, Franchimont P. Is there any place for salmon calcitonin in prevention of postmenopausal bone loss? *Gynecol. Endocrinol* 1988; 2: 195-204.
- 30) Reginster JY, Denis D, Albert A. First Biochemical and clinical results on the use of nasal salmon calcitonin in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Int Symp on Osteoporosis* 1987; 27 sept.-2 oct.
- 31) Riggs BL. A new option for treating osteoporosis. *New Eng J Med* 1990; 323:124-125.
- 32) Shen Y, Li M, Wronski TJ. Calcitonin provides complete protection against cancellous bone loss in the femoral neck of ovariectomised rats. *Calcif Tissue Int* 1997; 60; 457-461.
- 33) Stock J, Avioli LV, Baylink DJ *et al.* For the PROOF Study Group. A multicentered, double-blind, randomised study to investigate the efficacy of Miacalcin (calcitonin-salmon) nasal spray in reducing the incidence of new vertebral fractures: three-year results (Abstract). American Soc of Bone Mineral Research Meeting. 10 sept. 1997.
- 34) Thamsborg G, Storm TL, Brinch E *et al.* The effect of different doses of nasal salmon calcitonin on plasma cyclic AMP and serum calcium. *Calcif Tiss Int* 1990; 46: 5-8.
- 35) Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R *et al.* Effect of different doses of nasal calcitonin on bone mass. *Calcif Tiss Int* 1991; 48: 302-307.
- 36) Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R *et al.* Treatment with intranasal salmon calcitonin increases bone mass in postmenopausal females (résumé). *World congress of Gynecology and Obstetrics*; oct. 1988.
- 37) Toccafondi R, Brandi ML, Mavilla C, Zonefrati R. Biological effects of salmon calcitonin in osteoblast-like cells. In: *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A. Pecile ed, Excerpta Medica, Amsterdam 1985; p. 197-204.
- 38) Wallach, Stanley, Farley, John R, Baylink, David, J, Leona Brenner-Gati. Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 335-339.
- 39) Wronski TJ, Yen CF, Buron KW, Mehta RC, Newman PS, Soltis EE and DeLuca PP. Skeletal effects of calcitonin in ovariectomised rats. *Endocrinol* 1991; 129(4): 2246-2250.
- 40) Zanussi C, Marini U, Rossi Ferinni P L, Scaltrini G, Visca U, Motta P, Piolini M. Calcitonin in multiple myeloma: a double-blind controlled clinical trial. In: *Calcitonin, 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1985; p. 379-388

- 41) Ziegler R. Calcitonin: analgesic effects. *Cancer Res* 1984; 89: 178-184.
- 42) Monographie de produit. Miacalcin<sup>®</sup> NS, calcitonine de saumon synthétique, vaporisateur nasal, 200 UI par vaporisation. Régulateur du métabolisme osseux. Novartis Pharma Canada Inc. Date de préparation : 26 août 1999.
- 43) Renseignements posologiques. Miacalcin<sup>®</sup> NS, calcitonine de saumon synthétique, vaporisateur nasal, 200 UI par vaporisation. Régulateur du métabolisme osseux. Novartis Pharma Canada Inc. Date de révision : 1<sup>er</sup> août 2000.