

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR} SANDOZ CALCITONIN NS

Calcitonine de saumon synthétique

Vaporisateur nasal

200 UI
par vaporisation

Régulateur du métabolisme osseux

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger street
Boucherville, Québec
J4B-7K8

Date of preparation: 1 mai 2007
Date of Revision: 28 septembre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 140901

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 11 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 12 |
| SURDOSAGE | 13 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 13 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 16 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 16 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 17 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 18 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 18 |
| ESSAIS CLINIQUES | 19 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 24 |
| TOXICOLOGIE | 27 |
| RÉFÉRENCES | 31 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 36 |

Pr SANDOZ CALCITONIN NS

(calcitonine de saumon synthétique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Vaporisateur nasal | 200 UI par vaporisation | Chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau purifiée <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Calcitonin NS (calcitonine de saumon synthétique) en vaporisateur nasal (NS) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes en postménopause depuis plus de 5 ans et qui ont une faible masse osseuse par rapport aux femmes préménopausées saines. Il a été établi que cet agent exerce des effets notables sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire, mais non sur celle de l'avant-bras ni sur celle de la hanche (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

On recommande l'utilisation de Sandoz Calcitonin NS en vaporisateur nasal en association avec un apport adéquat de calcium (au moins 1000 mg de calcium élémentaire par jour) et de vitamine D (400 UI par jour) pour retarder la diminution progressive de la masse osseuse.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les essais cliniques portant sur la calcitonine de saumon synthétique ont mis à contribution des femmes postménopausées dont l'âge atteignait 77 ans. On n'a pas observé d'effets indésirables inhabituels ni d'augmentation de la fréquence des effets indésirables courants chez les patientes de plus de 65 ans.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de la calcitonine de saumon synthétique chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

La calcitonine de saumon synthétique est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à la calcitonine de saumon (calcitonine-s) ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système immunitaire

Réactions allergiques

Comme la calcitonine est un polypeptide, des réactions allergiques générales sont possibles. De rares cas de réactions indésirables graves de type allergique (par exemple, bronchospasme, gonflement de la langue ou de la gorge, tachycardie, hypotension, collapsus et choc anaphylactique) ont été rapportés lors de la surveillance post-commercialisation. En pareil cas, on doit prendre les dispositions habituelles pour que le malade reçoive des soins d'urgence. On doit distinguer les réactions allergiques des bouffées vasomotrices généralisées et de l'hypotension.

Avant de traiter par la calcitonine de saumon synthétique une patiente que l'on croit sensible à la calcitonine, il convient d'effectuer une épreuve cutanée (voir la rubrique Surveillance et épreuves de laboratoire).

Oreille/nez/gorge

Examen des voies nasales

Des effets indésirables touchant les voies nasales sont survenus chez 17 % des patientes qui ont reçu la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal et chez 14 % de celles qui ont reçu un placebo en vaporisateur nasal lors d'études menées chez des femmes postménopausées. Aussi devrait-on effectuer un examen des voies nasales avant le début du traitement au moyen de calcitonine par voie nasale et chaque fois que la patiente se plaint de douleurs au nez.

Chez les patientes postménopausées traitées à l'aide de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal, les effets indésirables touchant les voies nasales le plus souvent évoqués comprenaient les suivants : rhinite (8,2 %), sécheresse du nez (3,9 %), épistaxis (2,4 %) et

sinusite (1,6 %). Lors d'essais cliniques ayant trait à une autre affection (maladie osseuse de Paget), 2,8 % des patients ont présenté des ulcérations de la muqueuse nasale.

On cessera l'emploi de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal en cas d'ulcérations graves de la muqueuse nasale, c'est-à-dire d'ulcères faisant plus de 1,5 mm de diamètre ou pénétrant sous la muqueuse, ou encore d'ulcères associés à des saignements abondants. Les ulcères plus petits guérissent souvent sans qu'il faille cesser d'utiliser la calcitonine de saumon synthétique, mais on conseille d'interrompre le traitement jusqu'à la guérison.

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a pas réalisé d'études adéquates et dûment contrôlées chez des femmes enceintes prenant de la calcitonine-s. L'utilisation de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal n'est donc pas indiquée durant la grossesse. On a montré que la calcitonine de saumon synthétique causait une diminution du poids fœtal à la naissance, mais aucune anomalie du fœtus, chez des lapins à qui on avait injecté des doses de 70 à 278 fois supérieures à la dose intranasale recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle. Comme la calcitonine de saumon synthétique ne traverse pas la barrière placentaire, cet effet peut être imputable à l'action du médicament sur le métabolisme de la mère.

Femmes qui allaitent : On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain, aussi doit-on s'abstenir d'en administrer aux mères qui allaitent. Il a été montré que la calcitonine de saumon synthétique inhibait la lactation chez les animaux, aussi doit-on s'abstenir d'en administrer aux mères qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la calcitonine de saumon synthétique chez les enfants n'ont pas été établies. Son emploi n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques portant sur la calcitonine de saumon synthétique ont mis à contribution des femmes postménopausées dont l'âge atteignait 77 ans. On n'a pas observé d'effets indésirables inhabituels ni d'augmentation de la fréquence des effets indésirables courants chez les patientes de plus de 65 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

Avant de traiter par la calcitonine de saumon synthétique une patiente que l'on croit sensible à la calcitonine, il convient d'effectuer une épreuve cutanée. La méthode suggérée est la suivante : préparer une dilution de 10 UI par mL en prélevant 0,05 mL de solution de calcitonine synthétique de saumon injectable disponible commercialement dans une seringue à tuberculine et compléter le volume jusqu'à 1,0 mL de dextrose injectable à 5 % USP (ou d'une solution saline injectable USP). Après avoir bien mélangé la substance, en jeter 0,9 mL pour n'injecter à la patiente que 0,1 mL (environ 1 UI), par voie intradermique, sur la face interne de l'avant-bras.

Examiner le point d'injection 15 minutes après l'injection : la présence d'une réaction plus sévère qu'un érythème léger ou qu'une papule indique que le sujet présente une hypersensibilité.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Les effets indésirables le plus souvent signalés lors de l'emploi de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal étaient des manifestations locales telles que rhinite, sécheresse du nez avec formation de croûte, épistaxis sans gravité et sinusite.

Chez l'adulte normal, 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. Lorsque la résorption osseuse est plus rapide, la calcitonine provoque une réduction plus marquée du calcium sérique.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal a été évaluée chez plus de 650 patientes traitées contre l'ostéoporose pendant une période ayant pu atteindre 2 ans.

Le tableau 1 a été produit d'après les résultats d'essais contrôlés menés chez des patientes traitées au moyen de la calcitonine de saumon synthétique administré à des doses de 50, 100, 200 ou 400 UI par jour pendant une période maximale de 2 ans. Ce tableau renferme tous les effets indésirables dont la fréquence a été de 1 % ou plus dans le groupe de traitement ayant reçu de la calcitonine de saumon synthétique, toutes doses confondues, indépendamment de toute relation de cause à effet avec le médicament à l'étude.

Chez environ la moitié des patientes examinées 6 mois ou plus après le début du traitement, on a relevé dans la circulation des indications de la présence d'anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon. Chez la plupart des patientes, la présence de ces anticorps ne diminue pas l'efficacité clinique de la calcitonine de saumon exogène.

Tableau 1 : Effets indésirables fréquents survenus chez ≥ 1 % des patientes ayant reçu de la calcitonine de saumon synthétique, toutes doses confondues, pendant une période maximale de 2 ans, par système, appareil ou organe (indépendamment du lien avec le médicament à l'étude)

| Système, appareil ou organe / Effet indésirable | Calcitonine de saumon synthétique (n = 697) % | Placebo (n = 389) % |
|--|--|------------------------------------|
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Rhinite | 8,2 | 5,4 |
| Sécheresse du nez | 3,9 | 3,6 |
| Épistaxis | 2,4 | 2,1 |
| Formation de croûtes nasales | 2,2 | 2,8 |
| Inconfort nasal | 1,6 | 1,0 |
| Sinusite | 1,6 | 0,5 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 1,4 | 2,3 |
| Irritation des voies nasales | 1,4 | 1,5 |
| Pharyngite | 1,0 | 1,0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleurs abdominales | 3,0 | 1,5 |
| Constipation | 1,7 | 1,8 |
| Nausées | 1,7 | 1,0 |
| Dyspepsie | 1,6 | 0,3 |
| Troubles généraux | | |
| Symptômes grippaux | 1,6 | 2,6 |
| Fatigue | 1,1 | 0,3 |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 1,7 | 0,8 |
| Bouffées vasomotrices | 4,6 | 5,1 |
| Troubles du système nerveux central | | |
| Céphalées | 2,7 | 2,8 |
| Dépression | 1,6 | 1,5 |
| Étourdissements | 1,6 | 0,8 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs | | |
| Lombalgie | 2,9 | 0,8 |
| Arthralgie | 2,0 | 1,8 |
| Fractures | 1,4 | 1,5 |
| Arthrose | 1,0 | 1,0 |
| Troubles oculaires | | |
| Anomalies lacrymales | 1,0 | 0,8 |

| Infections et infestations | | |
|-----------------------------------|-----|-----|
| Cystite | 1,1 | 1,0 |
| Infection | 1,4 | 1,0 |

L'innocuité de la calcitonine de saumon synthétique a été évaluée chez plus de 900 patientes, postménopausées depuis au moins 1 an, ayant participé à l'essai P.R.O.O.F. (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) sur une période allant jusqu'à 5 ans. Les effets indésirables signalés au cours de cet essai ont été de nature similaire. Cela dit, la fréquence des effets indésirables lors de cet essai, qui réunissait 942 patientes ayant reçu de la calcitonine de saumon synthétique et 307 patientes ayant reçu un placebo en vaporisateur nasal, était en général plus élevée que lors des essais d'une durée de 2 ans, en raison de la plus longue période d'observation. En outre, ces effets ont été signalés à des fréquences comparables entre le groupe calcitonine de saumon synthétique et le groupe placebo.

Le tableau 2 comprend les effets indésirables survenus lors de l'essai P.R.O.O.F. chez $\geq 1\%$ des patientes ayant reçu de la calcitonine de saumon synthétique et dont le lien avec le médicament à l'étude a été défini par les investigateurs comme certain, probable, possible ou peu probable.

Tableau 2 : Essai P.R.O.O.F. – Effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des patientes ayant reçu de la calcitonine de saumon synthétique, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude

| Système, appareil ou organe / Effet indésirable | Calcitonine de saumon synthétique (n = 942) % | Placebo (n = 307) % |
|--|--|------------------------------------|
| Troubles généraux et réactions au site d'administration | | |
| Œdèmes (par exemple, de la langue, des membres, du visage, de même qu'un œdème généralisé) | 3,1 | 2,6 |
| Traumatisme accidentel* | 1,0 | 1,3 |
| Asthénie* | 1,3 | 1,0 |
| Douleurs thoraciques* | 2,9 | 2,9 |
| Bouffées vasomotrices* | 1,3 | 2,0 |
| Troubles cardiovasculaires | | |
| Arythmie* | 1,0 | 1,6 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Diarrhée | 1,8 | 1,0 |
| Dysgueusie | 1,3 | 1,0 |
| Troubles auditifs et vestibulaires | | |
| Troubles de l'oreille* (par exemple, sensation de plénitude et d'obstruction) | 1,0 | 1,3 |

| | | |
|--|------|------|
| Troubles du système immunitaire | | |
| Allergie | 1,6 | 1,4 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Hypercalcémie* | 1,7 | 1,3 |
| Troubles de l'appareil locomoteur | | |
| Arthropathie* | 5,5 | 5,9 |
| Douleurs dans les jambes* | 2,2 | 2,3 |
| Douleurs* (par exemple, musculosquelettiques, générales) | 4,5 | |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées, dysphonie*, somnolence* | 3,9 | 7,2 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Rhinite (y compris œdème nasal, congestion nasale, éternuements, rhinite allergique) | 30,6 | 20,8 |
| Inconfort nasal (par exemple, odeur, érythème de la muqueuse, excoriations de la muqueuse) | 15,8 | 13,0 |
| Épistaxis | 12,6 | 11,7 |
| Rhinite ulcéralive | 3,4 | 1,6 |
| Bruits thoraciques anormaux* (par exemple, sons basiliaires, crépitations et râles) | 1,2 | 1,0 |
| Troubles cutanés | | |
| Troubles cutanés* (par exemple, fissures, lésions et autres plaies) | 1,6 | 1,1 |
| Sécheresse de la peau* | 0,7 | 0,3 |
| Troubles vasculaires | | |
| Purpura | 1,3 | 0,7 |
| Troubles oculaires | | |
| Cataracte* | 2,8 | 1,3 |
| Anomalies de l'œil* (par exemple, sécheresse, infection et irritation) | 1,2 | 2,0 |
| Glaucome* | 1,0 | 0,0 |

* Autres effets indésirables survenus lors de l'essai P.R.O.O.F. non inclus dans les données des essais de 2 ans.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques,

Troubles gastro-intestinaux: Nausées, vomissements. Ces effets se sont généralement résorbés d'eux-mêmes.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : Étourdissements, bouffées de chaleur et frissons. Ces effets se sont généralement résorbés d'eux-mêmes.

Troubles génito-urinaires : Rarement de la polyurie. Ces effets se sont généralement résorbés d'eux-mêmes.

Troubles immunitaires : La calcitonine de saumon synthétique peut donner lieu à des réactions d'hypersensibilité telles réactions cutanées généralisées, bouffées vasomotrices accompagnées de sensations de chaleur, œdème (du visage, des membres et œdème généralisé), hypertension et arthralgie. On a signalé des cas de réactions allergiques et anaphylactoïdes, mais 1 seul cas de choc anaphylactique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Polypes nasaux, ulcération de la cloison des fosses nasales et déviation nasoseptale. La plupart des effets touchant les voies nasales étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas commandé l'arrêt du traitement. La fréquence des effets indésirables touchant les voies nasales liés à l'emploi de la calcitonine de saumon synthétique se répartissait comme suit : effets légers, 73,5 %; effets modérés, 24,3 %; effets graves, 2,2 % (la fréquence des effets indésirables associés à l'emploi d'un placebo en vaporisateur nasal, elle, se répartissait comme suit : effets légers, 69,5 %; effets modérés, 24,3 %; effets graves, 6,2 %).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon

Chez environ la moitié des patientes examinées 6 mois ou plus après le début du traitement, on a relevé dans la circulation des indications de la présence d'anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon. Chez la plupart des patientes, la présence de ces anticorps ne diminue pas l'efficacité clinique de la calcitonine de saumon exogène.

Sédiments anormaux dans l'urine

On n'a pas signalé de sédiments anormaux dans l'urine des volontaires ambulatoires traités au moyen de la calcitonine de saumon synthétique. Des cylindres granulaires grossiers contenant des cellules épithéliales des tubules rénaux ont été trouvés dans l'urine de jeunes volontaires adultes au repos et alitées à qui on a injecté de la calcitonine de saumon synthétique afin de déterminer l'effet de la

calcitonine de saumon synthétique sur l'ostéoporose d'immobilisation. Aucune autre trace d'anomalie rénale n'a été découverte, et les sédiments urinaires sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement par la calcitonine de saumon.

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Éruptions cutanées généralisées, prurit, toux, réactions de type anaphylactique isolées et réactions anaphylactoïdes, notamment tachycardie, hypotension et collapsus. On a signalé 1 seul cas de choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'emploi concomitant de calcitonine et de lithium est susceptible d'entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de lithium. Il pourrait donc être nécessaire d'ajuster la dose de ce médicament.

On n'a pas réalisé d'études en vue d'évaluer les interactions d'autres médicaments avec la calcitonine de saumon synthétique.

Interactions médicament-aliment

Les interactions entre la calcitonine de saumon synthétique et les aliments n'ont pas fait l'objet d'études

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre la calcitonine de saumon synthétique et les produits ou suppléments à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions entre la calcitonine de saumon synthétique et les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

Effets au médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser de la machinerie: il n'existe aucune étude sur les effets que la calcitonine de saumon synthétique pourrait exercer sur la capacité de conduire ou d'utiliser de la machinerie. La calcitonine de saumon synthétique peut causer de la fatigue, des étourdissements et des troubles visuels, d'où un risque d'altération du temps de réaction de la patiente. Les patientes doivent donc être averties de la possibilité de tels effets et, le cas échéant,

de ne pas conduire ni d'utiliser de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la calcitonine de saumon synthétique chez les enfants n'ont pas été établies. Son emploi n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques portant sur la calcitonine de saumon synthétique ont mis à contribution des femmes postménopausées dont l'âge atteignait 77 ans.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Sandoz Calcitonin NS chez la femme postménopausée est de 1 vaporisation (200 UI ou 0,2 µg) par jour administrée par voie nasale, en changeant de narine chaque jour.

On peut surveiller l'effet du médicament en mesurant périodiquement la masse osseuse des vertèbres lombaires afin de constater la stabilisation de la masse osseuse ou l'accroissement de la densité osseuse.

Dose oubliée

La patiente qui oublie une dose de Sandoz Calcitonin NS ne doit pas compenser la dose oubliée en augmentant la dose suivante, mais doit plutôt reprendre le traitement de la façon prescrite dès que possible.

Administration

On doit fournir à la patiente des directives sur la façon d'amorcer la pompe au moment de la première utilisation du dispositif de Sandoz Calcitonin NS (calcitonine de saumon synthétique) en vaporisateur nasal ainsi que sur son insertion dans le nez. Des directives à l'intention des patientes accompagnent chaque bouteille. Il faut demander aux patientes d'informer leur médecin de toute irritation marquée des voies nasales.

On donnera aux patientes les conseils que voici :

- Amorcer la pompe seulement avant 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 bouteille contient 14 doses.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Lorsqu'il est administré par voie parentérale, Sandoz Calcitonin NS cause des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices et des étourdissements dont l'intensité est liée à la dose. On peut donc s'attendre à des manifestations semblables en cas de surdosage par Sandoz Calcitonin NS. On amorcera alors un traitement symptomatique.

Des cas isolés de surdosage ont été signalés, mais aucun effet indésirable grave n'a été associé à la prise de fortes doses.

On a étudié l'administration de doses uniques de Sandoz Calcitonin NS allant jusqu'à 1600 UI, d'une dose de 800 UI par jour pendant 3 jours ainsi que l'administration, dans le cadre d'un traitement prolongé, de doses allant jusqu'à 600 UI par jour sans constater d'effets indésirables graves. Une dose de 1000 UI de la 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 la calcitonine de saumon synthétique sous forme de solution injectable de 32 UI par kg par jour pendant 1 ou 2 jours n'a pas causé d'autres effets indésirables apparents.

Aucun cas de tétanie hypocalcémique n'a été signalé. Cependant, les effets pharmacologiques de Sandoz Calcitonin NS suggèrent qu'une surdose du médicament pourrait déclencher un tel syndrome. On se prémunira donc contre d'éventuelles surdoses en faisant provision de calcium pour administration par voie parentérale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 et peut également jouer un rôle physiologique important dans certains systèmes extrasquelettiques (par exemple, les fonctions gastro-intestinale et rénale).

La calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal réduit considérablement la déperdition osseuse de calcium dans des affections marquées par une augmentation du taux de résorption osseuse, comme l'ostéoporose. L'activité des ostéoclastes est inhibée, et la formation

d'ostéoblastes ainsi que leur activité semblent stimulées. La calcitonine de saumon synthétique inhibe la résorption osseuse, abaissant ainsi le taux de calcium sérique anormalement élevé. De plus, en début de traitement, il accroît l'excrétion urinaire de calcium, de phosphore et de sodium en réduisant leur recaptage par les tubules. Le calcium sérique ne diminue toutefois pas en deçà des valeurs normales.

La calcitonine de saumon agit principalement sur les os, mais elle exerce également des effets directs sur les reins et une certaine action sur le tractus gastro-intestinal. Les effets de la calcitonine de saumon synthétique semblent essentiellement identiques à ceux de la calcitonine de mammifères, mais sa puissance par mg 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 provoquent une inhibition transitoire marquée du processus de résorption osseuse. Une 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 peut également entrer en ligne de compte.

En raison de sa composition chimique (peptide de 32 acides aminés), la calcitonine peut être administrée par voie parentérale pour l'obtention d'une absorption maximale. De faibles pourcentages de la dose sont apparemment absorbés après administration par voie buccale, orale ou topique, ou par inhalation; à ce jour, seule l'absorption nasale a fait l'objet d'études approfondies et a produit un effet clinique notable.

Pharmacodynamique

La calcitonine est composée de 32 acides aminés se présentant en une chaîne unique et comprend un anneau de 7 résidus d'acides aminés à l'extrémité N-terminale, éléments dont la séquence varie d'une espèce à l'autre. La calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal (NS) est un polypeptide synthétique formé de 32 acides aminés répartis suivant la même séquence linéaire que dans la calcitonine de saumon. Comme la calcitonine de saumon présente une plus grande affinité pour les sites de fixation aux récepteurs que la calcitonine provenant des mammifères, y compris la calcitonine humaine synthétique, la calcitonine de saumon synthétique est plus puissante et agit plus longtemps. Sur le plan de la bioactivité, la puissance de la calcitonine de saumon synthétique s'est révélée environ la moitié de celle du médicament administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une raréfaction de la masse osseuse et par 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 survient chez les femmes postménopausées. L'ostéoporose découle d'une disproportion du taux

de résorption osseuse par rapport au taux de formation osseuse, phénomène qui altère l'intégrité structurale de l'os, rendant ainsi ce dernier 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 des vertèbres sont les plus fréquentes et sont associées à des lombalgies, à une déformation de la colonne vertébrale et à une diminution de la taille.

La principale action de la calcitonine s'exerce sur les os. Des études ont montré que ce sont les ostéoclastes qui sont le plus uniformément touchés. La calcitonine ralentit la fonction et altère la morphologie de ces cellules, en plus d'en diminuer le nombre. En outre, l'ostéolyse ostéocytaire semble 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 aussi été signalées, il est impossible pour l'instant de tirer des conclusions définitives.

Pharmacocinétique

Absorption : Les données sur la biodisponibilité de la calcitonine de saumon synthétique, recueillies par plusieurs investigateurs au moyen de diverses méthodes, varient beaucoup; elles affichent 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 sorte qu'il faut évaluer l'activité de la calcitonine-s au moyen de paramètres biochimiques ou cliniques. La calcitonine de saumon synthétique est rapidement absorbée par la muqueuse nasale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes au cours de l'heure qui suit son administration (médiane d'environ 10 minutes).

La biodisponibilité absolue de la calcitonine de saumon synthétique après une injection intramusculaire ou sous-cutanée se situe à environ 70 %.

Distribution : Pour l'éventail posologique allant de 100 à 400 UI, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique augmente approximativement en fonction de la dose. Toutefois, l'administration de doses supérieures à 400 UI ne se traduit pas par une nouvelle augmentation de l'ASC.

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 %.

Métabolisme : Les schémas de répartition tissulaire, qui semblent différer pour les 3 catégories d'hormones étudiées à ce jour, correspondent aux points de dégradation. Ainsi, la calcitonine porcine tend à s'accumuler dans le foie de même que dans les reins, et ces 2 tissus la dégradent. Quant à la calcitonine humaine, elle possède des propriétés semblables, mais les reins jouent un rôle relativement plus important dans son métabolisme que dans celui de la calcitonine porcine.

Enfin, la calcitonine de saumon semble s'accumuler et se dégrader presque exclusivement dans les reins.

Excrétion : La calcitonine de saumon semble 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.

Dans le cas de la calcitonine de saumon synthétique, on évalue la demi-vie d'élimination de la calcitonine de saumon synthétique à une vingtaine de minutes. L'administration répétée du médicament à 10 heures d'intervalle pendant un maximum de 15 jours n'entraîne pas d'accumulation dans l'organisme.

Suivant l'injection intramusculaire ou sous-cutanée, 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 %.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de la calcitonine de saumon synthétique chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie : Les essais cliniques portant sur la calcitonine de saumon synthétique ont mis à contribution des femmes postménopausées dont l'âge atteignait 77 ans. On n'a pas observé d'effets indésirables inhabituels ni d'augmentation de la fréquence des effets indésirables courants chez les patientes de plus de 65 ans.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les bouteilles intactes de Sandoz Calcitonin NS en vaporisateur nasal doivent être conservées au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8° C et être gardés à l'abri du gel.

Après amorçage, Sandoz Calcitonin NS en vaporisateur nasal doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30° C) et être utilisé dans un délai de 4 semaines. On conservera la bouteille à la verticale pour assurer la libération d'une dose exacte du produit.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On conservera la bouteille à la verticale pour assurer la libération d'une dose exacte du produit.

Amorcer la pompe seulement avant la première utilisation. Attendre que le produit ait atteint la température ambiante avant d'amorcer la pompe.

Enlever le capuchon de protection, tenir la bouteille à la verticale et appuyer sur la partie supérieure jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. Répéter cette dernière opération 2 fois. Après la première activation, la fenêtre du compteur affiche des rayures rouges et blanches, après la deuxième, elle passe au blanc et après la troisième, au vert. La pompe est alors prête à l'emploi.

Après l'amorçage de la pompe et la première utilisation, il faut conserver la bouteille à la température ambiante et à la verticale. Chaque bouteille contient au moins 14 doses.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Sandoz Calcitonin NS (calcitonine de saumon synthétique) en vaporisateur nasal est offert en bouteilles contenant au moins 14 doses mesurées de 200 unités internationales (UI), chaque unité correspondant à environ 0,2 mcg de calcitonine de saumon synthétique. Sandoz Calcitonin NS contient également les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau purifiée.

Chaque emballage renferme 2 bouteilles de solution à vaporiser. Le nécessaire d'administration se compose de 2 bouteilles en verre transparent incolore (verre de type I) et de 2 dispositifs de vaporisation contenant chacun un compteur de doses automatique intégré et une butée mécanique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : salcatonine ; calcitonine de saumon

Nom chimique : L-Hémicystinyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-leucyl-L-séryl-L-thréonyl-L-hémicystinyl-L-valyl-L-leucyl-glycyl-L-lysyl-L-leucyl-L-seryl-L-glutaminyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-histidyl-L-lysyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-thréonyl-L-tyrosyl-L-propyl-L-arginyl-L-thréonyl-L-asparaginyll-L-thréonyl-glycyl-L-séryl-glycyl-L-thréonyl-L-prolinamic-polyacétate-polyhydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2 + X CH_3COOH + Y H_2O$
3 431,88 + X 60,1 + Y 18,0

Formule développée :

H-Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys
1 2 3 4 5 6 7

Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-
8 9 10 11 12 13 14

Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-
15 16 17 18 19 20

Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-
21 22 23 24 25 26 27

Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH₂ . X CH₃COOH . YH₂O
28 29 30 31 32

Propriétés physicochimiques : Poudre légère blanche ou blanchâtre, facilement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Données démographiques et modalités des essais

Deux essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire ont été menés chez 325 femmes postménopausées.

Tableau 3 : Résumé des données démographiques des essais cliniques menés chez des femmes postménopausées (effet sur la DMO)

| N° de l'essai | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujets (n = 325) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|--|--|---|---------------------|--------|
| SMC 522 | Essai à double insu, contrôlé par placebo avec répartition aléatoire | Calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal 50 UI, 1 f.p.j. 100 UI, 1 f.p.j. 200 UI, 1 f.p.j. + 500 mg/jour de calcium par voie orale 2 ans | Ménopause établie [†] 52 sujets 52 sujets 52 sujets | De 68 à 72 ans | Femmes |
| | | Vaporisateur nasal placebo, 1 f.p.j. + 500 mg/jour de calcium par voie orale 2 ans | 52 sujets | | |
| SMC 514 | Essai à double insu, contrôlé par placebo avec répartition aléatoire | Calcitonine de saumon synthétique 200 UI, 1 f.p.j. | 36 sujets | De 48 à 64 ans | Femmes |
| | | Calcitonine de saumon synthétique 200 UI, 3 f.p.sem. (lundi, mercredi, vendredi) | 35 sujets | | |

| | | | | | |
|--|--|--|-----------|--|--|
| | | Vaporisateur nasal placebo, 1 f.p.j. ou 3 f.p.sem. (lundi, mercredi, vendredi) | 46 sujets | | |
|--|--|--|-----------|--|--|

† Femmes postménopausées depuis plus de 5 ans

Les 2 essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire ont été menés chez 325 femmes postménopausées dont la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale, de l'avant-bras ou du fémur présentait au moins 1 écart standard sous la normale par rapport aux femmes préménopausées saines.

Résultats

Tableau 4 : Résultats des essais menés chez des femmes postménopausées (effet sur la DMO)

| N° de l'essai | Pourcentage de variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire par rapport à la valeur de départ chez les sujets ayant terminé l'essai et admissibles à l'analyse pour les groupes calcitonine de saumon synthétique et placebo | | | | | |
|---------------|--|--|--|--|----------------------------------|--|
| SMC 522 | Groupe de traitement | Valeur de départ Moyenne ± É.-T.¹ | 6 mois % Δ² (valeur de p) | Paramètre d'évaluation/ 12 mois % Δ (valeur de p) | 18 mois % Δ (valeur de p) | Paramètre d'évaluation/ 24 mois % Δ (valeur de p) |
| | 50 UI, 1 f.p.j. | 0,778 ± 0,142 | 1,08 (0,294) | 2,25 (0,029) | 1,55 (0,046) | 1,55 (0,042) |
| | 100 UI, 1 f.p.j. | 0,795 ± 0,124 | 1,30 (0,169) | 1,33 (0,254) | 1,90 (0,013) | 1,45 (0,053) |
| | 200 UI, 1 f.p.j. | 0,806 ± 0,135 | 1,78 (0,042) | 2,44 (0,015) | 1,76 (0,022) | 2,05 (0,007) |
| | Placebo | 0,788 ± 0,142 | 0,34 | 0,45 | 0,13 | 0,004 |
| SMC 514 | | Postménopause établie % Δ² (valeur de p) | Ménopause récente % Δ² (valeur de p) | | | |
| | 200 UI, 1 f.p.j. | 1,38 (0,007) | -2,06 (0,322) | | | |
| | 200 UI, lundi, mercredi, vendredi | -1,14 (0,582) | -3,16 (0,952) | | | |
| | Placebo | -1,73 | -3,10 | | | |

¹ Écart-type

² Pourcentage de variation moyenne par rapport à la valeur de départ

Ces études, réalisées pendant une période de 2 ans, ont démontré que la prise quotidienne de 200 UI de calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal augmentait la densité minérale

osseuse des vertèbres lombaires par rapport aux valeurs de départ et à celles du placebo chez les femmes atteintes d'ostéoporose ou d'ostéopénie postménopausées depuis plus de 5 ans. L'emploi de la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal a amené un accroissement statistiquement significatif de la densité minérale osseuse des vertèbres lombaires par rapport au placebo à peine 6 mois après le début du traitement, et, dans certains cas, cette valeur est demeurée à ce niveau pendant les 2 années qu'a duré la période d'observation.

La calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal n'a semblé produire aucun effet sur la substance corticale de l'os de l'avant-bras ou de la hanche. Toutefois, lors d'une étude, on a noté une hausse statistiquement significative de la densité minérale osseuse de la hanche par rapport au placebo dans une région composée principalement d'os trabéculaire après 1 an de traitement. Après 2 ans de traitement, la densité minérale affichait une tendance vers la hausse qui n'était plus significative du point de vue statistique.

Effet sur la fréquence des fractures

Données démographiques et modalités de l'essai

L'essai P.R.O.O.F. (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) est une étude qui a réuni des résultats provenant de 1255 patientes postménopausées depuis au moins 1 an et dont la densité minérale osseuse de la colonne lombaire présentait au moins 2 écarts standard en deçà de la moyenne par rapport à de jeunes femmes adultes, et qui avaient de 1 à 5 fractures par tassement des vertèbres thoraciques ou lombaires au moment de leur admission à l'essai. Toutes les patientes ont reçu un supplément quotidien de 1000 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques d'un essai clinique mené chez des femmes postménopausées (effet sur la fréquence des fractures)

| N° de l'essai | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujets (n = 325) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|--------------------|---|---|--|---|--------|
| 320 P.R.O.O.F.† | Essai multicentrique et multinational à double insu | Calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal 100 UI, 1 f.p.j. 200 UI, 1 f.p.j. 400 UI, 1 f.p.j. + 1000 mg de calcium par voie orale, 1 f.p.j. + 400 UI de vitamine D, 1 f.p.j. 5 ans | 316 sujets 316 sujets 312 sujets | Femmes postménopausées depuis au moins 1 an | Femmes |
| | | Vaporisateur nasal placebo + 1000 mg de calcium par voie orale, 1 f.p.j. + 400 UI de vitamine D, 1 f.p.j. 5 ans | 311 sujets | | |

† Essai intitulé Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures

Résultats

Tableau 6 : Résultats d'un essai mené chez des femmes postménopausées (effet sur la fréquence des fractures)

| N° de l'essai | Risque de nouvelles fractures vertébrales associé à la calcitonine de saumon synthétique vs placebo (valeur de <i>p</i>) | Risque de nouvelles fractures vertébrales ou d'aggravation de telles fractures associé à la calcitonine de saumon synthétique vs placebo (valeur de <i>p</i>) |
|------------------|---|--|
| Essai P.R.O.O.F. | 36 % plus faible dans le groupe recevant une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine de saumon synthétique au lieu d'un placebo (<i>p</i> = 0,020) | 28 % plus faible dans le groupe recevant une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine de saumon synthétique au lieu d'un placebo (<i>p</i> = 0,064) |

Selon un protocole prévoyant l'analyse de toutes les données recueillies pendant 3 ans, on a observé une réduction significative d'un point de vue statistique et clinique de la proportion de patientes subissant de nouvelles fractures vertébrales lorsqu'elles prenaient chaque jour 200 UI de calcitonine de saumon synthétique plutôt qu'un placebo.

En outre, la calcitonine de saumon synthétique administré à raison de 200 UI par jour a réduit de 35 % (soit 25/286 dans le groupe 200 UI contre 36/269 dans le groupe placebo) la proportion de patientes victimes de nouveaux incidents multiples ou d'une aggravation des fractures vertébrales.

Dans une étude supplétive d'une durée de 2 ans (étude 522; Overgaard), on a pris en compte les résultats recueillis chez 208 patientes qui ont reçu un supplément quotidien de 500 mg de calcium et qui étaient postménopausées depuis plus de 5 ans sans histoire de fractures antérieures. La fréquence des nouvelles fractures vertébrales était environ les 2 tiers moins élevée chez les patientes qui ont reçu de la calcitonine de saumon synthétique (doses variant de 50 à 200 UI par jour) que chez celles qui ont pris un placebo.

On a signalé des anticorps dirigés contre la calcitonine de saumon synthétique après une période pouvant atteindre 60 mois de traitement à l'aide de la calcitonine de saumon synthétique à raison de 200 UI chez à peu près la moitié des patientes souffrant d'ostéoporose qui avaient été soumises à des épreuves de détection des anticorps. Cependant, la présence de tels anticorps dans la circulation ne diminue nullement l'efficacité clinique du médicament; de plus, on a avancé que la fixation de l'anticorps pouvait prolonger l'activité de la calcitonine de saumon, peut-être en raison d'un ralentissement du catabolisme de ce polypeptide.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez les animaux

La calcitonine, notamment celle qui provient du saumon, est extrêmement active. Une dose infime de 1 nanogramme, administrée par voie sous-cutanée à de jeunes rats, abaisse 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 avec des solutions standard préparées par le *Medical Research Council* (MRC). Récemment, on a établi l'étalon officiel (préparation étalon internationale de la calcitonine de saumon pour dosage biologique); 1 unité internationale (UI) = 1 unité MRC.

Après 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 minutes plutôt qu'en heures. Cependant, la demi-vie de la calcitonine de saumon est 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 est abondamment liée aux protéines, mais cette liaison ne semble pas entraver son activité biologique ni son activité immunologique.

Parce qu'elle inhibe la résorption osseuse, la calcitonine réduit le flux de calcium passant des os au sang et a donc tendance à abaisser le taux de calcium sanguin. C'est lorsque le cycle 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 réduction du taux de calcium sérique provoquée par la calcitonine peut, dans certaines circonstances, atteindre 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 déperdition osseuse provoquée de manière expérimentale dans plusieurs modèles animaux (c'est-à-dire que 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 (HPT). Son utilité éventuelle dans la guérison de fractures a été constatée dans le cadre d'études portant sur des animaux. On devra toutefois approfondir les recherches avant de 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 ici 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'HPT, directement ou par l'intermédiaire de la vitamine D, augmenterait l'absorption du calcium.

Parmi les autres effets de la calcitonine sur la fonction gastro-intestinale, citons la capacité de réduire le volume et l'acidité des sécrétions gastriques, de même que d'inhiber le volume exocrine et la sécrétion enzymatique du pancréas. Des essais au cours desquels on a voulu inhiber la formation d'ulcères chez des animaux grâce à la réduction de la sécrétion gastrique par la calcitonine ont été couronnés de succès lors de 2 études.

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). Des effets analogues sont entraînés par la calcitonine en ce qui a trait au magnésium, bien que le mécanisme de ces effets soit quelque peu moins clair que pour le calcium. La réabsorption tubulaire du sodium et du phosphore est 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. Selon des études menées chez les animaux, la calcitonine de saumon semble nettement plus natriurétique que la calcitonine porcine ou humaine, bien que les effets des différentes espèces de l'hormone sur l'excrétion du calcium soient relativement semblables. Parfois, la calcitonine accroît l'excrétion de potassium et, parfois, elle ne la modifie pas. Par ailleurs, il y a augmentation de l'excrétion hydrique. La calcitonine semble n'avoir que peu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire.

Lorsqu'on examine les effets de la calcitonine sur la fonction rénale, 2 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'HPT, consécutif à l'effet hypocalcémique de la calcitonine. L'HPT agit directement sur les reins : elle accroît la réabsorption tubulaire du calcium et du magnésium tout en réduisant la réabsorption du phosphore. Les 2 premiers effets de l'HPT 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, tout au 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'HPT 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'HPT en circulation. Il est donc concevable qu'un traitement prolongé par la calcitonine puisse entraîner une hyperplasie des parathyroïdes et élever le taux de sécrétion basale d'HPT (hyperparathyroïdie secondaire). Certaines données provenant d'études chez les animaux semblent renforcer cette possibilité. Il y a également lieu de croire que l'augmentation de la sécrétion d'HPT pendant l'administration de calcitonine modifie les effets qui, autrement, se produiraient. Dans certains cas, l'HPT peut avoir tendance à s'opposer aux effets de la calcitonine ou à les réduire. Dans d'autres cas, chez le même animal, l'HPT et la calcitonine peuvent avoir des effets synergiques.

Par exemple, comme on l'explique ci-dessus, la calcitonine et l'HPT ont des effets opposés sur la réabsorption tubulaire du calcium, mais leurs effets sur l'excrétion du phosphate sont synergiques. Sur les os, l'interaction entre l'HPT et la calcitonine est peut-être plus importante, mais moins bien comprise. L'augmentation des concentrations d'HPT 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'HPT ont été mises en cause dans l'augmentation de la formation et de la résorption osseuses; ces 2 facteurs peuvent se révéler importants pour ce qui est des effets squelettiques à long terme d'un traitement de longue durée au moyen de la calcitonine. Selon des données indirectes, la sécrétion d'HPT semble revenir au taux antérieur au traitement lorsqu'on cesse l'administration de la calcitonine.

Chez les animaux, le traitement répété au moyen de très fortes doses de calcitonine a provoqué plusieurs changements inexplicables. Lors d'une étude d'une durée de 1 mois menée chez des lapins, on a noté des modifications histologiques dans les cellules folliculaires de la thyroïde, indiquant une hypersécrétion; des modifications des cellules parafolliculaires ont également été observées. Lors des études effectuées chez de jeunes rats, un traitement de 7 jours s'est invariablement soldé par une diminution du poids de la thyroïde et du cœur ainsi que par une augmentation du nombre des hématies.

Études chez les humains

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 consécutive de la charge de calcium filtrée fait plus que compenser la diminution de sa réabsorption tubulaire. Résultat : 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, en cours de traitement, aux valeurs antérieures à l'administration du médicament.

Tractus gastro-intestinal

De plus en plus de données indiquent que la calcitonine de saumon a 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 faite dans le cadre d'un traitement prolongé. De telles études n'ont pas été réalisées sur la calcitonine de saumon synthétique.

TOXICOLOGIE

On a administré la calcitonine de saumon synthétique à des animaux par voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire afin d'évaluer la toxicité aiguë, sous-chronique et chronique. Les études ont été menées chez des rats, des lapins et des chiens. Des études tératologiques, périnatales et postnatales ont été réalisées, selon des protocoles standard, chez des rats et des lapins. En raison de la nature chimique de la calcitonine, des cobayes ont fait l'objet d'une étude de sensibilisation.

Toxicité chronique

Des chiens ayant reçu, pendant 6 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.

Lors d'une étude périnatale et postnatale, on a administré de la calcitonine de saumon synthétique par voie sous-cutanée, à des doses de 20 à 80 unités/kg/jour, à compter du 15^e jour de la gestation et pendant la lactation. Chez certaines femelles traitées, il semble que la lactation se soit révélée partiellement ou totalement défailante. Dans chacun des groupes traités, la cachexie s'est installée graduellement au sein d'une portée avant le 9^e jour de lactation, et les animaux sont morts. À l'examen macroscopique, les reins de plusieurs rats des 2 groupes traités semblaient tachetés. Au microscope, on a observé 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 ont été touchés : le poids après 24 heures, 4 jours et 21 jours, de même que l'indice de lactation.

Lors d'une deuxième étude périnatale et postnatale menée chez des rats, le poids corporel des ratons des groupes traités était inférieur à celui des ratons témoins, et le taux de mortalité était 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 traitées au moyen de doses de 5 unités/kg/jour.

Lors d'une troisième étude périnatale et postnatale effectuée chez des rats, l'administration de doses de 320 unités/kg/jour à compter du 15^e jour de gestation et pendant la lactation a entraîné une dilatation des tubules rénaux et la formation consécutive 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

On a évalué la tolérabilité de la calcitonine de saumon synthétique chez le macaque de Buffon après l'administration par voie nasale de 0 (groupe témoin), 400, 800 et 1600 UI par jour pendant 26 semaines. On n'a observé aucun effet lié au traitement aux chapitres des signes cliniques, du poids corporel, des yeux (d'après l'ophtalmoscopie) et des données biologiques. 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, et une 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 étaient apparents, mais les changements observés étaient en général faibles et n'établissaient pas de lien manifeste avec la dose. Ces changements peuvent être prévus, car on a indiqué que la calcitonine pouvait produire un effet sur les reins, quoiqu'on ignore par quel mécanisme au juste. On a conclu que la calcitonine de saumon synthétique était tolérée chez le singe à des doses pouvant atteindre 1600 UI par jour. Les effets sur les paramètres urinaires et sur 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

De la calcitonine de saumon synthétique en vaporisateur nasal (200 UI) a été administrée par voie nasale 6 fois par jour pendant 4 semaines à 8 beagles (4 mâles et 4 femelles). On n'a relevé aucun signe de réaction au traitement dans la cavité nasale et dans les voies respiratoires supérieures, et aucun des animaux n'est mort. La consommation de nourriture et le poids corporel étaient normaux. L'examen physique effectué après 3 semaines n'a révélé aucune anomalie. Enfin, l'autopsie n'a montré aucune lésion imputable au traitement ni aucune différence dans le poids des organes.

Dans le cadre d'une étude semblable portant sur des cobayes, on a évalué la fréquence du battement ciliaire après l'administration par voie nasale d'une solution de calcitonine de saumon synthétique pendant 4 semaines. Trente cobayes ont reçu quotidiennement 2 x 0,01 mL (400 UI) d'une solution de calcitonine de saumon durant 4 semaines. La fréquence du battement ciliaire a été mesurée immédiatement après l'administration du médicament, 24 heures plus tard, puis après 15 jours dans divers groupes traités. On a conclu que le traitement ne produisait aucun effet indésirable sur l'activité ciliaire.

Tolérabilité locale

De la calcitonine de saumon synthétique (200 UI/0,01 mL) a été administrée par instillation unique dans le sac oculaire de 6 lapins blancs albinos de Nouvelle-Zélande (3 mâles et 3 femelles). Les animaux ont été examinés après 1 heure et après 24 heures, puis 2, 3, 4 et 7 jours après le traitement. On n'a noté aucun effet évident sur la cornée, l'iris ou la conjonctive des lapins.

Cancérogénicité

Études à long terme

De la calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée (1,25 à 80 UI/kg/jour) à 153 rats Sprague-Dawley, mâles et femelles. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs hypophysaires 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.

Lors de 2 autres études, la calcitonine de saumon synthétique n'a pas entraîné de processus hyperplasique ou néoplasique, puisque la fréquence des lésions prolifératives totales observées dans le groupe témoin et dans le groupe traité (80 UI/kg/jour) était semblable. Toutefois, le temps de latence avant l'apparition d'adénomes hypophysaires était réduit, peut-être en raison de la perturbation du processus physiologique mis en cause dans l'évolution de ce type de lésion endocrinienne, particulièrement fréquente chez le rat.

L'administration continue de 80 UI/kg/jour de calcitonine de saumon synthétique au moyen de pompes osmotiques a semblé réduire le temps de latence avant l'apparition de foyers

hyperplasiques, comparativement à l'administration de la même dose par injection sous-cutanée.

Études à court terme

De la calcitonine de saumon synthétique a été administrée par voie sous-cutanée (20 UI/kg/jour) à des rats, pendant 8 semaines, soit seule, soit avec du diéthylstilbœstrol ou de la bromocriptine. Les résultats laissent entrevoir que la calcitonine de saumon n'agit pas, que ce soit directement ou indirectement, sur les cellules lactotropes afin de stimuler une réaction proliférative dans l'hypophyse. Une étude d'une durée de 3 mois effectuée par voie sous-cutanée au moyen de calcitonine (5 ou 160 UI/kg/jour) et d'EDTA disodique (150 mg/kg/jour) a révélé que ce n'est pas l'action hypocalcémiant du médicament qui entraîne l'augmentation de la fréquence des lésions hypophysaires chez le rat. Une combinaison d'analyses sériques et immuno-histochimiques et de buvardage de northern 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). De plus, l'histomorphologie des lésions prolifératives non sécrétantes correspondait à celle des lésions qui apparaissent spontanément chez les rats de laboratoire âgés.

Les résultats permettent de penser que la réaction proliférative hypophysaire du rat est propre à l'espèce. On n'a pas observé de résultats similaires chez des souris recevant, par voie sous-cutanée, des doses de calcitonine de saumon synthétique allant de 0,625 à 160 UI/kg/jour pendant des périodes de 13 semaines à 18 mois, ni chez des chiens auxquels des doses de calcitonine de saumon synthétique allant de 5 à 80 UI/kg/jour ont été administrées par voie sous-cutanée pendant 16 semaines.

Tératologie

Dans le cadre d'une étude tératologique, on a administré de la calcitonine de saumon synthétique à des rates du 6e au 20e jour de la gestation, à raison de 20 à 80 unités/kg/jour, par voie sous-cutanée. Les reins de 2 des 20 femelles ayant reçu la plus forte dose présentaient de petites taches grossières de couleur brun clair. Lors d'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.

Au cours d'une étude tératologique menée chez des lapins, le poids fœtal moyen a baissé à des doses de 80 et 20 unités/kg/jour et le poids placentaire moyen a diminué à une 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, J. P., Jacquet, A. F., Azria, M., Attinger, M., Gomez, F., et al. The effect of rectal and nasal administration of salmon calcitonin in normal subjects. *Calcif. Tissue Int.* 41: 252-258, 1987.
3. Christiansen, C., Riis, B. J., Hohansen, J. S., et al. 1987. The effect of nasal calcitonin on postmenopausal osteoporosis. *Int. Symp. on Osteoporosis.* 27 sept. - 2 oct.
4. Copp, D. H., et al. Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962; 70: 638.
5. Copp, D. H., et al. Calcitonin and ultimobranchial function of lower vertebrates. *Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium*; William Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1970; p. 281.
6. DeVernejoul, M. C., Pointillart, A., Bourdeau, A., Morieux, C. Modrowski, D., Miravet, L., and F. Caulin. 1990. Effect of calcitonin administration on young pig trabecular bone remodeling. *Bone.* 11: 29-33.
7. Doepfner, W. E. H. Pharmacological effects of calcitonin. 1983; *Triangle* 22: 57-67.
8. Fournié, 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. 1983; *Triangle* 22: 156-163.
10. Gennari, C., Gonnelli, S., Chierichetti, S. M., Piolini, M., Francini, G., Montagnani, M., Marbach, P. Antibody problem in calcitonin administration. *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects.* A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam; 1985; pp. 457-468.
11. Geusens, P., Boonen, S., Nijs, J., Jiang, Y., Lowet, G., VanAuderkercke, R., et al. 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. *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1985; pp. 245-252.

13. Gruber, H. E., Ivey J. L., et al. 1984. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 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, D. A., et al. Abnormal urinary sediment during therapy with synthetic salmon calcitonin. *J. Clin. Endocr.* 1971; 33: 564.

16. Hywyler, R., Born, W., OhnHaus, E. E. 1979. Plasma kinetics and urinary excretion of exogenous human and salmon calcitonin in man. *Amer. J. of Physiology* 239(1):E15-E19.

17. Ichikawa, Masaki, Nakamuta, Hiromichi, Hoshino, Takashi, Ogawa, Yasunao and Masao Koida. 1994. Anti-osteopenic effect of nasal salmon calcitonin in Type 1 osteoporotic rats: Comparison with subcutaneous dosing. *Biol. Pharm. Bull.* 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, K. W., DeLuca, P. P., Mehta, R. C., Baumann, B. D., and T. J. Wronski. 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, J. C., et al. 1988. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 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, C. Christian, and J. Gasser. 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, H. D., et al. Amino acid sequence of salmon ultimobranchial calcitonin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1969; 64: 771.

24. Nuesch, E., Schmidt, R. Comparative pharmacokinetics of calcitonins. *Calcitonin 1980:*

Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam, 1981; pp. 352-364.

25. Overgaard, K., Riis, B. J., 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, C. O., et al. Purification of calcitonin from salmon ultimobranchial glands. *Fed. Proc.* 1969; 28: 413.
28. Reginster, J. Y., Albert, A., Lecart, M. P., Lambelin, P., Denis, D., Deroisy, R., Fontaine, M. A., Franchimont, P. One-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 8574: 1481-1483.
29. Reginster, J. Y., Deroisy, R., Denis, D., Lecart, M. P., 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, J. Y., Denis, D., Albert, A. 1987. First Biochemical and clinical results on the use of nasal salmon calcitonin in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Int. Symp. on Osteoporosis.* 27 sept. - 2 oct.
31. Riggs, B. L. 1990. A new option for treating osteoporosis. *New Eng J Med* 323:124-125.
32. Shen, Y., Li, M., and T.J. Wronski. 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, L. V., Baylink, D. J., et al. for the PROOF Study Group. A multicentered, double-blind, randomized study to investigate the efficacy of Miacalcin (calcitonin-salmon) nasal spray in reducing the incidence of new vertebral fractures: three-year results (résumé). *American Soc. of Bone Mineral Research Meeting.* 10 sept. 1997.
34. Thamsborg, G., Storm, T. L., 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, T. L., 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, T. L., 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, M. L., Mavilia, C., Zonefrati, R. Biological effects of salmon calcitonin in osteoblast-like cells. *Calcitonin 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam. pp. 197-204, 1985.

38. Wallach, Stanley, Farley, John R., Baylink, David, J., and Leona Brenner-Gati. Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. *Calcif. Tissue Int.* 1993; 52:335-3.

39. Wronski, T. J., Yen, C. F., Buron, K. W., Mehta, R. C., Newman, P. S., Soltis, E. E., et al. 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. *Calcitonin, 1984: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects*. A. Pecile, ed., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 379-388, 1985.

41. Ziegler, R. Calcitonin: analgesic effects. *Cancer Res.* 1984; 89: 178-184.

42. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Miacalcin NS, Monographie, No. de contrôle : 113496, Date de révision : 14 février 2008.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Sandoz Calcitonin NS
Calcitonine de saumon synthétique
en vaporisateur nasal

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Calcitonin NS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Sandoz Calcitonin NS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Calcitonin NS est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, en association avec l'exercice et avec un apport suffisant de calcium et de vitamine D.

Les effets de ce médicament :

Sandoz Calcitonin NS réduit la perte osseuse de calcium dans des affections marquées par une augmentation du taux de résorption osseuse, comme l'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 postménopausées. La ménopause survient lorsque les ovaires cessent de produire l'hormone femelle, l'œstrogène, ou lors de l'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).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Sandoz Calcitonin NS si vous êtes allergique à la calcitonine de saumon ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Sandoz Calcitonin NS.

Si vous pensez être allergique à la solution Sandoz Calcitonin NS, demandez l'avis de votre médecin. Il vous fera peut-être subir un test cutané avant de commencer le traitement.

L'ingrédient médicinal est :

La calcitonine de saumon synthétique.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le chlorure de benzalkonium, l'acide chlorhydrique, le chlorure de sodium et eau purifiée.

Les formes posologiques sont :

Sandoz Calcitonin NS est offert en vaporisateur nasal contenant au moins 14 doses mesurées de 200 UI de calcitonine de saumon synthétique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Calcitonin NS si :

- vous souffrez de rhinite chronique;
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez.

Sandoz Calcitonin NS peut causer de graves réactions allergiques. Sandoz Calcitonin NS ne doit pas être utilisé par des enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits vendus sans ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez des médicaments qui contiennent du lithium.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle : 1 vaporisation nasale (200 UI), 1 fois par jour, en changeant de narine chaque jour. Vous devez changer de narine chaque fois que vous utilisez Sandoz Calcitonin NS. Votre médecin pourra vous prescrire du calcium et de la vitamine D à prendre avec Sandoz Calcitonin NS afin de retarder la perte progressive de substance osseuse. Veuillez consulter les directives ci-après concernant la préparation du vaporisateur.

Emploi chez les femmes enceintes ou qui allaitent

Ne prenez pas Sandoz Calcitonin NS si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Emploi chez les enfants

Sandoz Calcitonin NS n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans et ne doit donc pas leur être administré.

Emploi chez les personnes âgées

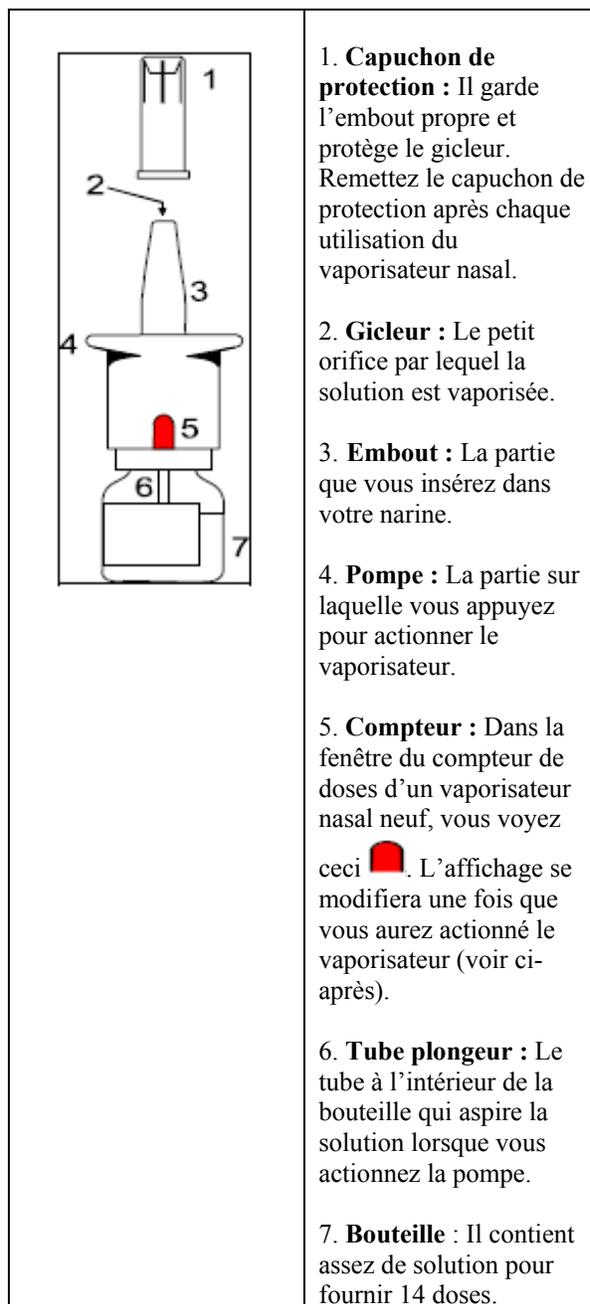
Sandoz Calcitonin NS affiche la même efficacité et le même profil de tolérabilité chez les personnes de plus de 65 ans et chez les personnes plus jeunes.

Comment utiliser ou manipuler Sandoz Calcitonin NS

Veillez lire les instructions avec attention pour savoir comment utiliser le vaporisateur nasal.

- Si le mécanisme du vaporisateur se bloque, appuyez fermement sur la pompe pour le dégager; ne tentez pas de le dégager à l'aide d'un objet pointu car vous risqueriez d'endommager votre vaporisateur. Si vous croyez que votre vaporisateur nasal ne fonctionne pas comme il le devrait, rappelez-le à votre pharmacien. Ne tentez jamais de le réparer vous-même ni de le démonter, car cela pourrait modifier la dose libérée.
- Suivez toujours à la lettre les directives de votre médecin quant à la dose que vous devez prendre.
- Conservez ce dépliant pour pouvoir vous y reporter au besoin.

Les différents éléments de votre vaporisateur nasal



1. Capuchon de protection : Il garde l'embout propre et protège le gicleur. Remettez le capuchon de protection après chaque utilisation du vaporisateur nasal.

2. Gicleur : Le petit orifice par lequel la solution est vaporisée.

3. Embout : La partie que vous insérez dans votre narine.

4. Pompe : La partie sur laquelle vous appuyez pour actionner le vaporisateur.

5. Compteur : Dans la fenêtre du compteur de doses d'un vaporisateur nasal neuf, vous voyez ceci . L'affichage se modifiera une fois que vous aurez actionné le vaporisateur (voir ci-après).

6. Tube plongeur : Le tube à l'intérieur de la bouteille qui aspire la solution lorsque vous actionnez la pompe.

7. Bouteille : Il contient assez de solution pour fournir 14 doses.

Préparation de Sandoz Calcitonin NS

Lorsque vous commencez une nouvelle bouteille de Sandoz Calcitonin NS, vous devez amorcer la pompe (étape 2). Attendez que la bouteille soit à la température ambiante avant d'amorcer la pompe. Une fois la bouteille ouverte et amorcée, vous n'avez pas à répéter l'étape 2 tant que vous vous servez de la même bouteille (qui contient environ 14 vaporisations).

N'agitez **JAMAIS** le vaporisateur nasal car des bulles d'air risquent de se former et de modifier la dose.

La fenêtre du compteur de doses d'un vaporisateur nasal neuf est rouge , comme dans cette illustration.

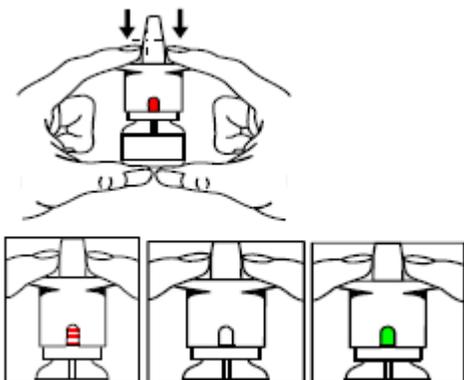
1 Enlevez le capuchon de protection.



2 Première utilisation seulement :

Tenez le vaporisateur nasal à la verticale, à 1 ou 2 mains, puis appuyez fermement sur la pompe à **3 reprises**. Cela enlèvera l'air dans le tube plongeur et amorcera votre vaporisateur. Vous devez faire cette opération seulement avant de commencer un vaporisateur neuf.

Il est normal qu'un peu de solution sorte du vaporisateur lorsque vous l'amorcez.



Pendant que vous appuyez sur la pompe, surveillez les changements de couleur dans la fenêtre du compteur de doses.



Lorsque la fenêtre passe au vert, votre vaporisateur est prêt à l'emploi.

Utilisez votre vaporisateur en suivant le *Mode d'emploi du vaporisateur nasal*.

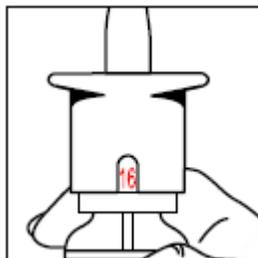
Mode d'emploi du vaporisateur nasal

1. Une fois le capuchon de protection retiré, 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 1 fois sur le piston, puis relâchez-le (voir l'illustration). Le compteur indique alors « 1 ».



2. 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.
3. Après usage, nettoyez l'embout à l'aide d'un papier mouchoir sec. Remettez toujours le capuchon de protection en place pour éviter que le gicleur ne s'obstrue.
4. Vérification du compteur : Chaque fois que vous utilisez le vaporisateur, le chiffre affiché dans la fenêtre du compteur augmente. Ce chiffre vous indique combien de doses vous avez déjà pris. Vous êtes assurée d'obtenir 14 doses mesurées, mais il est possible que vous en obteniez 2 de plus.

Lorsque la fenêtre du compteur de doses affiche en rouge le chiffre , comme dans cette illustration, cela signifie que le vaporisateur a libéré 16 doses et qu'il est vide. Il est normal qu'il reste alors un peu de liquide dans le fond de la bouteille.



5. 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 la bouteille à la verticale. N'agitez pas la bouteille et ne le soumettez pas à des températures extrêmes.

6. Une fois ouvert, la bouteille vaporisateur doit être gardé à la température ambiante, et son contenu doit être utilisé dans un délai maximal de 4 semaines.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris plus que votre dose habituelle de Sandoz Calcitonin NS, appelez votre médecin ou le centre antipoison le plus proche.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre dose de Sandoz Calcitonin NS, ne doublez pas la prochaine dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, Sandoz Calcitonin NS peut causer des effets secondaires.

Les effets indésirables le plus souvent signalés lors de l'emploi de Sandoz Calcitonin NS sont de nature locale et revêtent les formes suivantes : douleur dans le nez, écoulement nasal et congestion nasale (rhinite), sécheresse du nez avec formation de croûte, épistaxis sans gravité, inflammation des sinus (sensation de pression ou douleur dans le nez, les joues et derrière les yeux), éternuements, allergie nasale, irritation du nez, odeur nasale, enflure, rougeur et lésions de la muqueuse du nez.

Dans de rares cas, les patientes peuvent avoir des nausées et souffrir de vomissements ou d'étourdissements. Ces effets s'estompent généralement d'eux-mêmes.

Sandoz Calcitonin NS peut causer de la fatigue, des étourdissements et des troubles visuels, ce qui risque de modifier votre temps de réaction. Le cas échéant, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie.

Si vous avez des effets secondaires qui ne sont pas décrits dans ce dépliant ou si l'un des effets décrits ci-dessus persiste ou s'aggrave, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|--|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Très Rare | Réaction allergique grave pouvant prendre les formes suivantes : urticaire, pouls rapide, difficulté à respirer, sensation de gonflement de la gorge ou serrement dans la poitrine | | | ✓ |
| | Réaction allergique subite menaçant la vie causant, entre autres, une chute de la tension artérielle et parfois un choc | | | ✓ |
| Peu fréquent | Gonflement du visage, des membres ou de tout le corps | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Calcitonin NS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les bouteilles intactes de Sandoz Calcitonin NS doivent être conservés au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8° C et être gardés à l'abri du gel.

- Après amorçage, Sandoz Calcitonin NS doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30° C) et être utilisé dans un délai de 4 semaines.
- Conservez toujours la bouteille à la verticale pour faciliter l'expulsion d'une dose exacte du produit et réduire le risque de formation de bulles d'air dans le tube plongeur.
- Conservez le produit dans son emballage original.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette.
- N'oubliez pas de garder Sandoz Calcitonin NS et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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 à 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
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, 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 MedEffetMC Canada [ww.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou par demande écrite au:

145, rue Jules-Léger
Boucherville, (QC), Canada
J4B 7K8

Ou par courriel:
medinfo@sandoz.com

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: septembre 2010