

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLASTEON**^{MD}

clodronate disodique

clodronate disodique en capsules, 400 mg

Régulateur du métabolisme osseux

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
6790 Century Ave.
Mississauga, ON
Canada
L5N 2V8

Date de préparation :
12 septembre 2017

Sous licence par ABIOTEN PHARMA S.p.A Italie

N° de contrôle : 194371

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT	27

CLASTEON^{MD}
clodronate disodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsule/400 mg	Gélatine <i>Pour une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CLASTEON (clodronate disodique) est indiqué :

- Comme traitement d'appoint de l'ostéolyse provoquée par des métastases osseuses d'origine tumorale maligne.
- Dans le traitement de l'hypercalcémie néoplasique.

Avant le traitement avec le clodronate disodique, l'excrétion par voie rénale de l'excédent de calcium doit être favorisée par le rétablissement et le maintien de l'équilibre liquidien et d'un débit urinaire appropriés.

Chez les patients qui répondent au traitement, clodronate disodique diminue la perte de calcium des os en inhibant l'activité ostéoclastique et la résorption osseuse, réduisant ainsi le taux de calcium dans le sang.

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance de la fonction rénale lorsque les taux de créatinine sériques dépassent 440 µmol/l (5,0 mg/dl).
- Hypersensibilité au clodronate disodique ou aux autres bisphosphonates, ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit pour la liste complète des ingrédients.

- Inflammation grave du tube digestif.
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il ne faut pas administrer CLASTEON (clodronate disodique) en même temps que d'autres bisphosphonates, puisque les effets combinés de ces agents sont inconnus.

Système endocrinien, métabolisme et équilibre liquidien

L'hypercalcémie entraîne un désordre tubulaire réversible des reins qui se manifeste par l'altération du mécanisme de concentration rénale des liquides et par une polyurie, lesquels favorisent la déshydratation. L'hypovolémie chez les patients atteints d'hypercalcémie peut diminuer le taux de filtration glomérulaire et entraîner une insuffisance rénale progressive.

Puisque la plupart des patients hypercalcémiques sont très déshydratés au moment de leur visite initiale, il est très important de commencer le traitement en restaurant le volume intravasculaire.

La pierre angulaire du traitement initial consiste donc en une hydratation énergique à l'aide d'une solution isotonique saline à 0,9 %. Cette mesure est nécessaire pour l'hydratation afin de restaurer le volume liquidien extracellulaire et de réinstaurer une filtration glomérulaire normale, de même qu'une natriurèse qui favorisera l'excrétion du calcium même une fois le niveau d'hydratation rectifié.

La solution saline isotonique doit être administrée à une vitesse principalement déterminée par la gravité de l'hypercalcémie, le degré de déshydratation et l'état cardiovasculaire du patient. Règle générale, on doit administrer initialement au moins 3 litres/jour et poursuivre le traitement de réhydratation jusqu'à l'atteinte d'une normocalcémie. On doit aussi veiller à maintenir un débit urinaire normal afin d'éviter toute surcharge liquidienne. Puisque de nombreux patients hypercalcémiques présentent aussi initialement d'autres anomalies électrolytiques, on doit surveiller le maintien d'un équilibre électrolytique approprié. Par exemple, dans les cas d'hypokaliémie qui sont souvent aggravés par une diurèse importante, on peut devoir recourir à des suppléments. On a rapporté des cas d'hypernatrémie au cours du processus de réhydratation, particulièrement chez les patients dont la douleur a été diminuée, ce qui peut compliquer la prise en charge.

Hypocalcémie : Le médicament peut provoquer une chélation du calcium sanguin pendant le traitement, ce qui peut entraîner une hypocalcémie.

Dans la plupart des cas, les concentrations de calcium plasmatiques demeurent dans les limites de la normale au cours de l'administration des doses recommandées de clodronate disodique. Le patient peut demeurer asymptomatique même lorsqu'il y a hypocalcémie.

Dans de tels cas, il faut diminuer la dose du médicament. Dans les cas d'hypocalcémie sévère ou symptomatique, on peut devoir avoir recours à un supplément de calcium administré par voie orale ou parentérale.

Phosphate sérique : On n'a rapporté aucune hyperphosphatémie au cours de traitements par le clodronate disodique chez les patients hypercalcémiques; cependant, il peut se produire une hypophosphatémie transitoire à la suite des traitements avec l'utilisation du clodronate disodique.

Hyperparathyroïdie : Il n'a pas été démontré que le clodronate disodique affecte la gestion du calcium par les reins et/ou le rôle de la parathormone sérique (PTH) dans ce processus. On a toutefois rapporté une augmentation transitoire des taux de PTH chez certains sujets.

Troubles gastro-intestinaux

Les bisphosphonates à prise orale ont été associés à des cas d'œsophagite, de gastrite, d'ulcères œsophagiens, de perforation œsophagienne et d'ulcères gastroduodénaux. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens ralentissant le transit œsophagien et la vidange gastrique (p. ex., sténose ou achalasie) et chez ceux qui ne peuvent rester en position verticale pendant au moins 30 minutes après la prise de la capsule, dans les cas où le médicament est administré à des patients présentant des troubles évolutifs ou récents touchant l'œsophage ou l'appareil gastro-intestinal supérieur. Les prescripteurs doivent souligner aux patients l'importance de respecter les directives posologiques et de demeurer à l'affût de signes et symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. Il faut dire aux patients d'obtenir rapidement des soins médicaux s'ils présentent des symptômes d'irritation de l'œsophage, comme de la dysphagie, de la douleur à la déglutition, de la douleur rétrosternale ou des brûlures d'estomac d'apparition récente ou qui s'aggravent.

Troubles oculaires

Des troubles oculaires, notamment des cas de conjonctivite, d'uvéïte, d'épisclérite et de sclérite ont été signalés chez des patients traités par des bisphosphonates. Les patients présentant des troubles oculaires autres qu'une conjonctivite non compliquée doivent être dirigés vers un ophtalmologue pour subir une évaluation. Le traitement pourrait devoir être abandonné.

Squelette/muscle

Ostéonécrose de la mâchoire : On a signalé des cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients atteints de cancer qui recevaient des traitements comprenant des bisphosphonates. Un grand nombre de ces patients suivaient également une chimiothérapie et recevaient des corticostéroïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires, telle l'extraction d'une dent. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, incluant des signes d'ostéomyélite.

Chez les patients présentant des facteurs de risque concomitant (p. ex., cancer, chimiothérapie, radiothérapie de la tête et du cou, prise de corticostéroïdes, mauvaise hygiène buccale), on recommande de passer un examen dentaire et de prendre des mesures d'hygiène dentaire préventives avant d'amorcer le traitement aux bisphosphonates.

Au cours du traitement, les patients doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir recours à des interventions dentaires effractives. Une chirurgie dentaire peut exacerber l'état des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours du traitement à l'aide des bisphosphonates. Chez les patients requérant des soins dentaires, aucune donnée ne permet d'affirmer que la cessation des bisphosphonates pourrait réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit donc se fier à son jugement clinique pour établir le plan de traitement de chaque patient en évaluant les risques individuels par rapport aux bienfaits.

Les aspects suivants doivent être pris en compte lorsqu'on évalue le risque de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- Puissance du produit médicamenteux qui inhibe la résorption osseuse (les composés très puissants sont associés à un risque plus élevé)
- Voie d'administration
- Dose cumulative du traitement agissant sur la résorption osseuse
- Comorbidités (p. ex., anémie, coagulopathies) et tabagisme
- Maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire

Une interruption temporaire du traitement par CLASTEON doit être envisagée jusqu'à ce que le problème soit résolu et que les facteurs de risque soient atténués, lorsque c'est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe : On a signalé des cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe chez des patients recevant des bisphosphonates, surtout lorsqu'ils étaient utilisés dans le cadre d'un traitement prolongé. Les possibles facteurs de risque de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes, la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux comme une infection ou un traumatisme. Le risque d'ostéonécrose du conduit auditif externe devrait être pris en compte chez les patients qui reçoivent des bisphosphonates et qui présentent des symptômes auriculaires, y compris des infections de l'oreille chroniques.

Fractures provoquées par un faible impact : Des fractures de la diaphyse fémorale sous-trochantérienne et proximale provoquées par un faible impact ont été signalées chez des sujets traités par des bisphosphonates. Ces fractures peuvent se produire tout le long de la diaphyse fémorale, de la base du petit trochanter jusqu'à la portion supérieure de l'apophyse sus-épitrochléenne. Leur orientation est transverse ou oblique courte, sans signe de comminution. Dans la plupart des cas, les fractures atypiques du fémur se produisent sous l'effet d'un traumatisme léger, voire nul, de la région touchée. Ces fractures peuvent être bilatérales, et bon nombre de patients se plaignent d'une douleur prodromique dans la région touchée (habituellement une douleur sourde et persistante dans la cuisse) au cours des semaines ou des mois qui précèdent la survenue d'une fracture complète. Des cas de consolidation médiocre de ce type de fracture ont également été signalés. On doit soupçonner l'existence d'une fracture atypique chez tout patient ayant déjà pris des bisphosphonates qui signale une douleur à la cuisse ou à l'aîne et procéder à une évaluation afin d'écarter la possibilité d'une fracture partielle du fémur. Dans cette dernière éventualité, il faut également vérifier la présence de signes et de

symptômes de fracture du membre contralatéral. On doit envisager d'abandonner le traitement par le bisphosphonate si le rapport des risques et des bienfaits est défavorable au patient.

Fonction rénale

L'administration de clodronate disodique peut détériorer le fonctionnement rénal chez certains patients. L'effet du médicament sur la fonction rénale des patients dont la créatinine sérique dépasse 220 µmol/l (2,5 mg/dl) n'a pas été étudié dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Dans de tels cas, il est conseillé de réduire la dose ou même d'éviter d'administrer le médicament (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Respiratoire

CLASTEON doit être utilisé avec prudence chez les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique. Une altération de la fonction respiratoire a été signalée chez ces patients lors du traitement par CLASTEON.

CLASTEON peut provoquer des réactions d'hypersensibilité se manifestant par de la dyspnée et d'autres troubles respiratoires.

Populations spéciales

Femmes enceintes : L'innocuité et l'efficacité de CLASTEON pendant la grossesse n'ont pas été établies (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : On ne dispose d'aucune expérience clinique portant sur CLASTEON chez la mère qui allaite et on ignore si CLASTEON est excrété dans le lait maternel (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de CLASTEON chez les enfants n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit surveiller les taux de calcium sanguins tout au long du traitement au clodronate disodique.

Les valeurs de calcium sérique corrigées (ajustées) peuvent être calculées à l'aide d'algorithmes définis, tels que :

$$Ca_{adj} = Ca_t - 0,71 (A - A_m)$$

$$Ca_{adj} = \text{concentration calcique ajustée (mg/100 ml)}$$

$$Ca_t = \text{concentration calcique totale (mg/100 ml)}$$

$$A = \text{concentration d'albumine (g/100 ml)}$$

$$A_m = \text{concentration d'albumine moyenne normale pour un laboratoire donné (g/100 ml)}$$

$$\text{Autre méthode : calcium corrigé (mg/dl) = calcium mesuré + [4,0-albumine (g/dl)] x 0,8}$$

On préconise aussi une surveillance appropriée de la fonction hépatique et des paramètres hématologiques incluant une numération des leucocytes.

Pour les patients chez qui on soupçonne une insuffisance rénale et pour ceux atteints d'une insuffisance rénale avérée, on recommande de surveiller les taux de créatinine et d'azote uréique sériques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les symptômes d'ordre gastro-intestinal tels la nausée, l'anorexie et la diarrhée sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement au clodronate disodique. Une réduction de la posologie ou encore une interruption temporaire du traitement peut aider la prise en charge des patients qui présentent ce type de symptômes.

Effets indésirables survenus pendant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence de survenue des effets indésirables observée pendant les essais cliniques peut ne pas correspondre aux fréquences observées dans la pratique et ne doit pas être comparée aux fréquences constatées dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables du médicament fournie par les essais cliniques est utile pour déterminer les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

On trouve, dans le tableau 1, les taux d'incidence bruts des effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec les capsules de 400 mg de CLASTEON (clodronate disodique).

EFFET INDÉSIRABLE	ORAL (n = 390) % (N)
Système digestif	
Nausées	3,1 (12)
Diarrhée	1,8 (7)
Anorexie	1,0 (4)
Métabolisme et nutrition	
Hypocalcémie	1,5 (6)
Élévation de la créatinine	1,3 (5)
Élévation de la SGPT	0,3 (1)
Système cardiovasculaire	
Insuffisance cardiaque	1,3 (5)
Système respiratoire	
Pneumonie	1,3 (5)
Système musculosquelettique	
Fracture spontanée	1,0 (4)

Cardiovasculaire : Tous les effets indésirables affectant le système cardiovasculaire ont été évalués comme n'étant pas liés au traitement par le clodronate disodique, puisque d'autres causes possibles du problème étaient évidentes (p. ex., une insuffisance cardiaque présente avant le traitement au clodronate disodique).

Endocrinien et métabolisme : Tous les effets indésirables relatifs à l'homéostasie calcique entraînant une hypocalcémie ont été considérés possibles et probables puisqu'ils reflètent les propriétés du clodronate disodique, soit sa capacité d'abaisser les taux de calcium.

Immunité : Un programme de surveillance portant sur quelque 2 700 patients-années recevant du clodronate disodique a permis de relever cinq cas de leucémie non lymphoblastique aiguë ou de myélodysplasie chez des patients qui ne présentaient pas de myélomes multiples et deux cas chez des patients atteints de myélomes multiples (deux patients présentant des myélomes multiples ont aussi développé une leucémie non lymphoblastique alors qu'ils recevaient le placebo). On n'a pas pu établir le lien de causalité avec le clodronate disodique ou avec la maladie sous-jacente. On recommande toutefois de procéder à une surveillance appropriée des paramètres hématologiques incluant une numération des leucocytes.

On a rapporté, chez deux patients, des réactions d'hypersensibilité, soit un angio-oedème, une urticaire, un érythème et/ou un prurit après l'administration orale ou parentérale de clodronate disodique.

Musculosquelettique : Les effets indésirables rapportés, soit des fractures spontanées, ont tous été jugés sans lien avec l'administration de clodronate disodique, puisque d'autres causes possibles du problème étaient évidentes (p. ex., déficience du système immunitaire chez des patients atteints de cancers avancés).

Respiratoire : Les effets indésirables rapportés relativement au système respiratoire ont tous été jugés sans lien avec l'administration de clodronate disodique, puisque d'autres causes possibles du problème étaient évidentes (p. ex., pneumonie).

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

L'hypercalcémie néoplasique est fréquemment associée avec une élévation anormale des taux de créatinine et d'azote uréique sériques. Des augmentations transitoires de la créatinine sérique ont été observées au cours du traitement avec le clodronate disodique. Bien qu'on ne puisse pas, dans certains cas, écarter avec certitude tout lien de causalité, il est difficile d'évaluer l'existence de ce dernier puisqu'on peut raisonnablement s'attendre à une dysfonction rénale due à une néphrocalcinose dans les cas d'hypercalcémie à long terme. Une surveillance étroite de la fonction rénale est donc conseillée.

Il est également difficile d'évaluer le lien de causalité entre le traitement au clodronate disodique et les anomalies de la fonction hépatique (c.-à-d. une augmentation des enzymes hépatiques, SGPT, AP, LDH). Des métastases préexistantes au foie et des anomalies de la fonction hépatique sont souvent présentes avant le traitement par le clodronate disodique. On ne peut toutefois complètement exclure tout lien de causalité chez certains patients. On suggère donc de procéder à une surveillance étroite de la fonction hépatique.

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Troubles oculaires : Des cas d'uvéïte ont été signalés après la commercialisation de CLASTEON (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles gastro-intestinaux : Les bisphosphonates à prise orale ont été associés à des cas d'œsophagite, de gastrite, d'ulcères œsophagiens, de perforation œsophagienne et d'ulcères gastroduodénaux.

Infections et infestations : Des cas de conjonctivite ont été signalés après la commercialisation de CLASTEON (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles : De rares cas de fractures fémorales diaphysaires et sous-trochantériennes atypiques (effets indésirables associés à la classe des bisphosphonates) ont été signalés après la commercialisation.

Troubles du système immunitaire : Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par de la dyspnée et d'autres troubles respiratoires ont également été signalées.

Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif : Des cas d'ostéonécrose (de la mâchoire, principalement) ont été signalés chez des patients traités par des bisphosphonates, comme le zolédronate et le pamidronate. La plupart des cas rapportés avaient trait à des patients cancéreux ayant subi une intervention dentaire. Il existe de nombreux facteurs de risque bien documentés d'ostéonécrose de la mâchoire, soit notamment un diagnostic de

cancer, des traitements concomitants (p. ex., chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes) et des comorbidités (p. ex., anémie, coagulopathies, infection ou maladie buccale préexistante).

De graves cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été signalés chez des patients traités par CLASTEON. Les symptômes apparaissent de quelques jours à plusieurs mois après l'instauration du traitement par CLASTEON.

Même s'il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité, il est prudent d'éviter toute chirurgie buccale, puisque le rétablissement pourrait être plus long que prévu (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Squelette/muscle**).

On a signalé de très rares cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable lié à la classe des bisphosphonates).

Troubles rénaux et urinaires : Une altération de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine sérique et protéinurie) et de graves lésions rénales ont été signalées, particulièrement après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate disodique. Des cas isolés d'insuffisance rénale, rarement d'issue fatale, ont été signalés, en particulier chez des patients recevant des AINS en concomitance, surtout le diclofénac.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Une altération de la fonction respiratoire a été signalée chez des patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique traités par CLASTEON (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation de clodronate disodique en concomitance avec d'autres médicaments indiqués dans la réduction du calcium tels que les corticostéroïdes, le phosphate, la calcitonine, la mithramycine ou les diurétiques de l'anse, peut entraîner l'exacerbation de l'effet hypocalcémique selon le type de tumeur ou l'état physiologique.

L'administration concomitante d'antiacides ou de tout médicament contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium peut inhiber l'absorption du clodronate disodique.

L'usage concomitant de clodronate disodique avec la mithramycine et les thiazidiques est déconseillé.

L'usage concomitant du clodronate disodique avec des AINS peut entraîner une dysfonction rénale. L'action synergique de ces deux composés n'a toutefois pas été établie.

On a signalé que l'administration concomitante de phosphate d'estramustine et de clodronate disodique accroît la concentration sérique de phosphate d'estramustine de 80 % au maximum.

Interactions avec des aliments

La survenue d'interactions avec des aliments n'a pas été établie.

Interactions avec des herbes médicinales

La survenue d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Interactions avec les produits utilisés durant les épreuves de laboratoire

Puisque le clodronate disodique se lie aux tissus osseux, CLASTEON (clodronate disodique) peut nuire aux examens faisant appel à la scintigraphie osseuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée : La posologie d'entretien recommandée varie entre 1600 mg (4 capsules) et 2400 mg (6 capsules) et peut être administrée en une seule dose ou en deux doses séparées. La dose maximale quotidienne recommandée est de 3200 mg (8 capsules).

L'administration d'une dose supérieure à 3200 mg par jour n'a pas été étudiée, mais on estime qu'au-delà de cette dose on risquerait d'accroître la fréquence des effets indésirables intestinaux.

On doit réduire la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Administration

CLASTEON (clodronate disodique) à 400 mg est une capsule de gélatine bleue et blanche qui doit être prise en entier avec une grande quantité de liquide, mais pas avec du lait. Le patient ne doit pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de CLASTEON et tant qu'il n'a pas mangé pour la première fois de la journée. CLASTEON doit être pris au moins une heure avant ou après l'ingestion de nourriture.

Le traitement est habituellement d'une durée de six mois. Il peut toutefois être prolongé au-delà de cette période en fonction du cours de la maladie. Il peut aussi parfois être nécessaire de reprendre le traitement après son interruption.

Reprise du traitement :

Aucune étude formelle portant sur un second traitement au clodronate disodique n'a été effectuée. L'expérience clinique démontre toutefois que les patients qui présentent une hypercalcémie après la fin du traitement par le clodronate disodique ou durant l'administration orale peuvent être traités de nouveau au moyen d'une dose orale plus élevée (jusqu'à 3200 mg/jour)

Au cours du traitement, il est recommandé de surveiller de façon appropriée la fonction rénale à l'aide des taux de créatinine et/ou d'azote uréique sériques. On doit aussi vérifier périodiquement les taux de calcium et de phosphate sériques. Enfin, on recommande une surveillance appropriée de la fonction hépatique et des paramètres hématologiques incluant une numération des leucocytes.

SURDOSAGE

On manque de documentation sur le surdosage aigu par le clodronate disodique. Un cas d'insuffisance rénale totale, d'atteinte hépatique et de perte de connaissance a été signalé après l'ingestion accidentelle de 20 000 mg (50 capsules à 400 mg) de clodronate. Un surdosage peut provoquer une hypocalcémie. Une surveillance étroite, pendant plusieurs jours, des signes et symptômes de l'hypocalcémie est recommandée dans les cas où la dose administrée était trop élevée par rapport au taux de calcium sérique initial (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Un supplément de calcium oral ou parentéral peut être nécessaire au rétablissement des taux de calcium plasmatiques.

À la suite d'un surdosage aigu, on peut effectuer un lavage d'estomac afin d'éliminer le médicament qui n'a pas encore été absorbé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CLASTEON (clodronate disodique) appartient à la classe des bisphosphonates, qui agissent principalement sur les tissus osseux. Cette spécificité tissulaire est due à la forte affinité des bisphosphonates pour les cristaux de phosphate de calcium. Le clodronate disodique se lie à l'hydroxyapatite des os, en altérant la structure cristalline de telle façon que la dissolution des cristaux s'en trouve inhibée.

Le clodronate disodique a pour effet principal d'inhiber l'activité ostéoclastique qui entraîne la résorption osseuse sans diminuer la minéralisation. Chez les patients qui répondent bien au traitement, l'inhibition de la résorption osseuse anormale par le clodronate disodique permet de contrer les métastases osseuses ostéolytiques et, le cas échéant, de réduire l'hypercalcémie.

Pharmacodynamie

Chez les patients présentant des métastases osseuses, le clodronate prévient la progression de la destruction osseuse. La prévention de la progression et de la dissémination des métastases existantes ainsi que de la formation de nouvelles métastases squelettiques ont été démontrées par scintigraphie et par radiographie. Chez les patients normocalcémiques, l'action antiostéolytique du clodronate disodique est également clairement prouvée par la réduction de l'excrétion urinaire du calcium et d'hydroxyproline.

Diverses variables empêchent d'évaluer précisément la durée de l'effet du traitement. Les variations de la charge tumorale, de la quantité et du type de médiateurs ostéolytiques produits par les cellules tumorales, le traitement anticancéreux administré en concomitance ainsi que la gestion rénale du calcium peuvent tous influencer sur la durée d'action du traitement.

Les patients hypercalcémiques qui répondent bien au traitement demeurent normocalcémiques pendant une période variant de quelques jours à quelques semaines. En général, l'hypercalcémie réapparaît entre deux et trois semaines suivant la fin du traitement au clodronate disodique.

Le clodronate disodique n'est pas métabolisé et il est excrété inchangé par les reins. Ces derniers jouent un rôle important dans l'homéostasie calcique. En plus de l'ostéolyse squelettique, un dysfonctionnement rénal contribue à la pathogenèse de l'hypercalcémie. Au moment du diagnostic, la plupart des patients hypercalcémiques présentent une importante déshydratation.

Les effets antagonistes du calcium sur l'action de l'hormone antidiurétique altèrent les mécanismes de concentration rénale, entraînant ainsi une polyurie et une perte liquidienne excessive. L'hydratation est en outre compromise par la réduction de la prise liquidienne orale en raison de nausées et de vomissements, et en fonction de l'état mental. Avant de commencer le traitement au clodronate disodique, il faut vérifier l'équilibre liquidien. Si celui-ci est négatif, il faut recourir à une hydratation vigoureuse et appropriée à l'aide d'une solution saline isotonique (0,9 % p/v).

La normalisation des niveaux calciques sanguins par le clodronate disodique chez les patients bien hydratés peut également normaliser les taux plasmatiques de parathormone supprimée (PTH) et diminuer l'excrétion urinaire de calcium, d'hydroxyproline et de phosphate.

Pharmacocinétique

Le clodronate disodique est rapidement éliminé de la circulation sanguine. La valeur moyenne de la demi-vie plasmatique après l'administration de clodronate disodique est de 5,6 heures. Environ 20 % de la quantité absorbée se lie à l'os. Puisqu'il n'y a aucune biotransformation, le médicament est excrété exclusivement par les reins, à un taux d'environ 80 ml/min lorsque la fonction rénale est normale. Comme c'est le cas pour tous les bisphosphonates, l'absorption intestinale et la biodisponibilité du clodronate disodique après l'administration est faible, soit de l'ordre de 1 à 3 %.

L'effet clinique du clodronate disodique est fonction de sa concentration au site d'action, c'est-à-dire dans les tissus osseux. Sa demi-vie dépend du taux de remodelage squelettique. Lorsque la substance liée aux os est relâchée pendant la résorption osseuse, de fortes concentrations locales de clodronate s'accumulent dans la zone d'ostéolyse, ce qui a un effet inhibiteur direct sur les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

CLASTEON (clodronate disodique) doit être conservés à la température de la pièce (entre 15 et 30 °C) et protégés contre l'humidité élevée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule de gélatine bleue et blanche de CLASTEON (clodronate disodique) contient 400 mg de clodronate disodique. Les capsules de CLASTEON sont offertes dans des plaquettes alvéolées et totalisent 120 capsules par boîte. Une boîte de 120 capsules contient 12 plaquettes alvéolées (10 capsules/plaquette alvéolée).

Composition quantitative des capsules :

CAPSULES
Amidon de maïs
Glycolate de maïs sodique
Talc
Stéarate de magnésium
Gélatine
Oxyde de titane
Indigotin

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Le clodronate disodique appartient à la classe des bisphosphonates (anciennement appelés les diphosphonates), qui est caractérisée par deux liaisons C-P. Puisque ces deux liaisons sont rattachées au même atome de carbone de manière à former une liaison P-C-P, le clodronate disodique est classé comme bisphosphonate géminé.

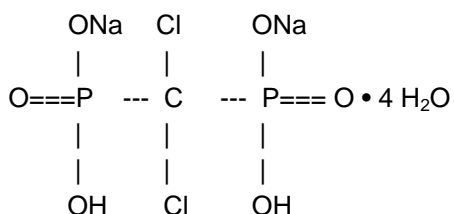
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Clodronate disodique

Nom chimique : Clodronate disodique anhydre (sous forme de tétrahydrate)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{P}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$; 360,92

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline de couleur blanche à blanc jaunâtre.	
Solubilité :	Eau :	Très soluble
	Méthanol :	Légèrement soluble
	Éthanol :	Presque insoluble
	Acétone :	Presque insoluble
pH : (0,5 % (m/v) dans l'eau)	3,8 à 4,8	
PKaIII : (25 °C, 0,02 mol/l dans l'eau)	5,84	
PKa IV : (25 °C, 0,02 mol/l dans l'eau)	8,68	
Point de fusion :	Frittage observé juste au-dessus de 50 °C. Pas de fusion observée jusqu'à 250 °C.	

ESSAIS CLINIQUES

Jusqu'ici, les résultats de six essais cliniques, dont ceux obtenus chez 87 patients qui ont reçu le clodronate disodique par voie orale à raison de 800 à 3 200 mg/jour pendant une période de 5 jours à 4 mois, ont montré que le clodronate disodique peut normaliser le taux de calcium plasmatique chez les patients qui présentent une hypercalcémie causée par un cancer. Chez ces patients, le clodronate disodique a eu pour effet de normaliser le taux de calcium sérique, généralement en 5 à 10 jours suivant le début du traitement. Chez les patients qui répondaient bien au traitement, un traitement à long terme a permis de maintenir une normocalcémie.

Les données à l'appui de l'efficacité et de l'innocuité cliniques du clodronate disodique par voie orale dans le cadre de l'ostéolyse ont été tirées de sept essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire portant sur 642 patients qui ont reçu le clodronate disodique par voie orale à raison de 400 à 4 000 mg/jour sur des périodes variant de 4 semaines à 4 ans. Ces essais portaient sur l'administration de clodronate disodique à des patients atteints d'ostéolyse des suites de métastases osseuses de tumeurs malignes.

Dans le cadre de ces études, on a démontré l'efficacité du clodronate disodique grâce à l'amélioration de divers paramètres osseux, dont les suivants :

- Fréquence de fractures vertébrales, et/ou
- Fréquence de fractures non vertébrales, et/ou
- Progression des métastases osseuses/fréquence de nouvelles métastases osseuses, et/ou

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie – Données précliniques

Inhibition de la calcification – action *in vivo* : Les bisphosphonates inhibent la calcification *in vivo*. Ils ont eu un effet inhibiteur sur la calcification expérimentale de divers tissus mous, dont les artères, les reins, la peau, les muscles et le cœur. L'action inhibitrice a été obtenue à la suite de l'administration du bisphosphonate tant par voie parentérale que par voie orale.

Il existe une corrélation étroite entre la capacité des divers bisphosphonates à inhiber la formation de phosphate de calcium *in vitro* et à inhiber la formation de calcifications ectopiques *in vivo*. Cette donnée a permis de conclure que l'inhibition de la calcification *in vivo* était de nature physicochimique.

Les bisphosphonates n'ont pas la même capacité d'inhibition de la calcification sur les tissus mous et sur les tissus durs. On a démontré que le clodronate disodique constitue un excellent inhibiteur de la calcification des tissus mous, mais qu'il n'a que peu d'effet sur les os et le cartilage. Une dose de 46,6 mg/kg de clodronate disodique administrée par voie sous-cutanée, ce qui correspond à 10 mg/kg de phosphore, n'a aucun effet sur la calcification osseuse normale. Une dose équivalente d'etidronate disodique correspondant également à 10 mg/kg de phosphore, quant à elle, entraîne toujours l'inhibition de la calcification osseuse normale. Une administration

à long terme (sur deux ans) d'etidronate disodique, même à de faibles doses (0,5 mg/kg s.c.), entraîne une inhibition de la calcification et cause des fractures osseuses, ce qui n'est pas le cas pour le clodronate disodique. Enfin, l'administration de doses de 2,5 mg/kg s.c. de clodronate disodique n'a pas d'effet négatif sur la guérison des fractures chez le chien, particulièrement en ce qui a trait à la résistance à l'effort.

Inhibition de la résorption osseuse : Les bisphosphonates se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse au cours de tests *in vitro* et *in vivo* réalisés dans des conditions diverses.

À l'aide de différents modèles *in vitro*, il a été démontré que la résorption osseuse peut être inhibée par la liaison du clodronate disodique à la composante minérale de la matrice osseuse, prévenant ainsi sa résorption par les ostéoclastes. Dans le cadre d'études où l'on isolait des ostéoclastes à partir de tissus osseux et qui étaient ensuite incubés avec du clodronate disodique (10^{-5} à 10^{-9}), on a observé une inhibition de la résorption osseuse dépendante de la dose qui concordait avec la nécessité d'une liaison avec la matrice minéralisée.

À l'aide de modèles *in vivo*, on a démontré que le clodronate disodique inhibait la lyse osseuse induite par les différents modèles tumoraux. De fortes doses de clodronate disodique réduisent le nombre d'ostéoclastes induits par la tumeur, ce qui inhibe la résorption osseuse sans pour autant compromettre la formation osseuse (minéralisation).

On possède aussi des preuves à l'effet que le clodronate disodique permet non seulement de prévenir l'ostéolyse, mais qu'il permet aussi d'accroître la masse/solidité osseuse en fonction de la dose totale de médicament administré.

Pharmacocinétique préclinique

Chez les animaux, l'absorption intestinale du clodronate disodique est faible. Elle oscille entre 4 et 10 % chez le rat et entre 10 et 55 % chez le chien. L'absorption des bisphosphonates est habituellement plus élevée chez les jeunes animaux et elle survient surtout dans l'intestin grêle chez le rat et le poulet. Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés et sont excrétés inchangés dans l'urine.

Pharmacologie clinique

Chez l'humain, l'absorption intestinale du clodronate disodique administré par voie orale est faible (entre 1 et 3 %). La biodisponibilité absolue est de 1 à 2 %. Environ 80 % de la quantité absorbée est excrétée par les reins dans les 24 heures qui suivent et le 20 % restant se dépose dans les os. Le clodronate disodique agit de manière sélective sur le tissu osseux en raison de sa forte affinité avec le phosphate de calcium. L'acide clodronique se lie préférentiellement aux structures osseuses comportant des zones subissant un remodelage osseux accéléré (activité ostéoclastique). Le médicament n'est pas métabolisé et il est excrété inchangé dans l'urine.

L'effet biologique du clodronate disodique est fonction de sa concentration au site d'action, c'est-à-dire dans les tissus osseux. Sa demi-vie dépend du taux de remodelage squelettique. Lorsque la substance liée aux os est relâchée pendant la résorption osseuse, de fortes

concentrations locales de clodronate s'accumulent dans la zone d'ostéolyse, ce qui a un effet inhibiteur direct sur les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse, sur leurs précurseurs mononucléaires et sur les autres cellules chargées de la désintégration des tissus osseux.

TOXICOLOGIE

À titre de bisphosphonate, le clodronate disodique possède une forte affinité pour l'hydroxyapatite de l'os. Cela explique sa faible toxicité.

La toxicité du clodronate disodique est relativement faible, qu'il soit administré sous la forme d'une dose orale unique ou sous la forme d'une dose orale quotidienne administrée pendant une période allant jusqu'à neuf mois. Dans le cadre des tests de toxicité chronique chez le rat, une dose de 200 mg/kg/jour était à la limite de la tolérabilité. Chez le chien, une dose de 40 mg/kg/jour demeurait dans l'intervalle de tolérabilité.

Après l'administration pendant 6 semaines, par voie orale, de 500 mg/kg/jour de clodronate disodique à des rats, on a vu apparaître des signes d'insuffisance rénale, soit une augmentation évidente des taux d'azote uréique sériques et une réaction initiale du parenchyme hépatique s'accompagnant de l'augmentation de l'AST (SGOT), de l'ALT (SGPT) et de la PA. Les analyses toxicologiques n'ont pas révélé de modifications hématologiques significatives.

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë (LD₅₀) chez la souris, le rat et le cobaye après l'administration orale, intramusculaire (i.m.) et intraveineuse (i.v.) de l'agent.

Espèces	Voie	LD ₅₀ mg/kg	
		Mâle	Femelle
Souris	Orale	> 2000	> 2000
	i.m.	711*	893
	i.p.	722	793
	i.v.	238	236
Rat	Orale	635	1798
	i.p.	399	465
	i.v.	65,2	----
Cobaye	Orale	> 2000	> 2000
	i.m.	316	346

* *Intervalle*

Toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë chez le rat et le chien après l'administration orale, intramusculaire (i.m.) et intraveineuse (i.v.) de l'agent.

Espèces	Voie	Doses mg/kg/jour	Durée jours (sem.)	Observations
Rat	Orale	500/300	42 (6)	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Aucun trouble hématologique. Augmentation de l'azote uréique sérique, légère augmentation de l'AST et de l'ALT et augmentation de la PA pour tous les groupes recevant la dose élevée.
	i.m.	20/10	42 (6)	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Prise de poids normale. Légère diminution du taux d'hémoglobine chez les mâles. Leucopénie chez les groupes recevant la dose élevée. Pas de modifications électrolytiques significatives.
	i.v.	100/50/25	30 (6) ⁽¹⁾	À partir de la 5 ^e semaine, les animaux des groupes recevant la dose élevée ont présenté une insuffisance respiratoire avec dyspnée et une détérioration de l'état général. L'autopsie a révélé la présence de pneumonie. On a aussi observé une diminution du poids et de la consommation de nourriture liée à la dose. Les groupes recevant la dose élevée ont présenté une augmentation du temps de prothrombine et une diminution de la numération des leucocytes ainsi que des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Les groupes recevant la dose élevée ont présenté une augmentation significative de l'azote uréique sérique ainsi qu'une légère augmentation de l'AST et de la LDH.
	i.v.	750(450)/150/30	28 (4)	La dose la plus élevée était très toxique. 25/50 animaux sont morts, la prise de poids a été réduite de même que la consommation de nourriture. Il y a aussi eu une diminution des paramètres hématologiques, soit des taux d'hémoglobine, d'érythrocytes, de lymphocytes et d'hématocrite. Il y a eu augmentation des valeurs pour les réticulocytes et les plaquettes, le glucose plasmatique, l'urée sanguine ainsi que pour l'AST, l'ALT, la LDH et la PA plasmatiques. L'histopathologie a révélé des anomalies pathologiques dans les voies gastro-intestinales, les reins, le foie et les testicules. Avec la dose moyenne, on a observé une réduction de la prise de poids de même qu'une réduction des taux d'hémoglobine, d'érythrocytes, de lymphocytes et d'hématocrite. Il y a eu augmentation des taux de réticulocytes, de plaquettes et d'activité de l'AST, de l'ALT et de la LDH plasmatiques. Avec la dose la plus faible, on a enregistré une légère augmentation de l'activité de l'AST et de l'ALT qui n'était toutefois pas significative.
Chien	Orale	100/50	63 (9)	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Aucune modification hématologique, biochimique ou urinaire liée au médicament.
	i.m.	10/5	60 (10) ²	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Aucun changement dans le comportement. Prise de poids

Espèces	Voie	Doses mg/kg/jour	Durée jours (sem.)	Observations
				normale. Aucune modification hématologique ou biochimique liée au médicament. Accroissement de l'excrétion du phosphate inorganique, du calcium et du chlorure chez les mâles.
	i.v.	30/6	30 (5) ³	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Aucune modification hématologique ou biochimique liée au médicament. Accroissement de l'excrétion du phosphate inorganique chez tous les groupes traités. Augmentation de l'excrétion du calcium chez les groupes recevant la dose élevée.
	i.v.	100/45/20	28 (4)	La dose la plus élevée était très toxique. La dose moyenne était à la limite de la tolérabilité, entraînant des modifications cliniques ainsi que des modifications biochimiques dans les paramètres sanguins. La dose la plus faible n'a pas entraîné d'effet lié au médicament.

¹ L'agent a été administré pendant 6 semaines, 5 fois par semaine.

² Administré 6 jours/semaine, pendant 10 semaines.

³ Administré 6 jours/semaine, pendant 5 semaines.

Toxicité chronique

On a étudié la toxicité chronique chez le rat et le chien après l'administration orale de l'agent.

Espèces	Voie	Doses mg/kg/jour	Durée jours (sem.)	Observations
Rat	Orale	200/100	26 (6)	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Léger délai dans la prise de poids pour les groupes recevant la dose élevée. Aucune modification hématologique liée à la dose. Aucune augmentation significative des taux d'azote uréique sérique, de protéines sériques, de cholestérol, de phosphate inorganique et de potassium. Aucune réduction significative des taux de lipides totaux, de calcium et de sodium. Légère augmentation de l'ALT et de la PA.
	Orale	300/200 /100	26 (6)	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. Chez les groupes recevant la dose élevée, il y a eu une légère augmentation de la numération des leucocytes et de la PA. On a observé une importante diminution des taux d'hématocrite, de neutrophiles (femelles) et de phosphate sériques.
	Orale	400/250 /100	52 (12)	La dose la plus élevée était toxique. Il y a eu une extension des travées osseuses non réversible chez le groupe recevant la dose élevée. Une leucocytose liée à la dose est apparue chez les groupes recevant les doses moyenne et élevée. La leucocytose est disparue au cours de la période de récupération. Il y a eu atteinte du foie liée à la dose (augmentation de l'ALT-S et de l'AST-S). Il n'y a eu aucun signe d'atteinte rénale. La dose moyenne était à la limite de la tolérabilité. La dose la plus faible était dans l'intervalle de tolérabilité.
Chien	Orale	40/20	9	Toutes les doses ont été bien tolérées. Aucun décès. On n'a observé aucune modification biochimique ou urinaire liée à l'agent.
Cochon nain	Orale	600/300 /150	52 (12)	La dose la plus élevée était très toxique. On a observé des modifications au niveau de l'estomac et des enzymes hépatiques. La dose moyenne était à la limite de la tolérabilité, c.-à-d. qu'elle a entraîné de faibles modifications des taux enzymatiques. La dose la plus faible a été bien tolérée. Les seules modifications pharmacodynamiques osseuses observées illustraient l'action préconisée du médicament. Toutes les anomalies sont disparues au cours de la période de récupération.

Reproduction et tératologie

Des doses orales de clodronate disodique de 100 à 300 mg/kg/jour administrées à des rates gravides ainsi que des doses de 200 mg/kg/jour administrées à des lapines gravides n'ont pas entraîné d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ni tératogènes.

Au cours d'études combinées de fertilité et de toxicité périnatale et postnatale chez des rats Wistar, une dose de 20 mg/kg/jour de clodronate disodique administrée par voie sous-cutanée n'a entraîné aucun effet sur la reproduction. Chez les rates gravides, le clodronate disodique n'était pas embryotoxique ni fœtotoxique. On n'a pas non plus relevé de signe d'effet tératogène chez

les rats qui ont par la suite engendré une deuxième génération (F₂) sans signe d'atteinte à la fertilité.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité ont été effectuées sur le rat et la souris à la suite d'une administration quotidienne par gavage.

Espèces	Voie	Doses mg/kg/jour	Durée en semaines (mois)	Observations
Souris	Gavage	45/150/400	80	Une étude de cancérogénicité d'une durée de 80 semaines a été effectuée sur des souris. On a administré, par gavage, des doses quotidiennes de 45, 150 et de 400 mg/kg. La fréquence de tumeurs chez les animaux recevant du clodronate disodique ne différait pas significativement de celle des groupes de contrôle et on n'a pas relevé de tendance en matière de relation dose-réponse quant à la fréquence des néoplasies. Les données ont aussi permis de démontrer que le taux de mortalité ne différait pas entre les groupes recevant le clodronate disodique et les groupes de contrôle. On a conclu que le clodronate disodique n'était pas cancérigène aux doses administrées et qu'il n'augmentait pas le taux de mortalité.
Rat	Gavage	50/100/200	104	On a procédé à une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines sur des rats. On a administré, par gavage, des doses quotidiennes de 50, 100 et de 200 mg/kg. Le spectre des modifications néoplasiques et leur fréquence ne différaient pas de manière notable entre les groupes de contrôle et les groupes traités. On a observé une tendance positive relativement aux tumeurs cutanées basocellulaires chez les <u>mâles</u> ; aux carcinomes à cellules C de la thyroïde; et aux tumeurs à cellules thécales de l'ovaire chez les <u>femelles</u> . La fréquence de ces cancers n'excédait toutefois pas celle des groupes de contrôle. L'agent a entraîné une extension des travées osseuses (un allongement et une augmentation du nombre de colonnes de cartilage calcifié) dans le fémur et le sternum tant chez les <u>mâles</u> que chez les <u>femelles</u> , et ce, de manière dose-dépendante. Les données ont aussi permis de démontrer que le taux de mortalité ne différait pas entre les groupes recevant le clodronate disodique et les groupes de contrôle. On a conclu que le clodronate disodique n'était pas cancérigène aux doses administrées et qu'il n'augmentait pas le taux de mortalité.

Mutagénicité

On a évalué la mutagénicité *in vitro* à l'aide des tests suivants :

- Test d'Ames à l'aide des souches de *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 et TA 100 en présence et en l'absence d'homogénat de foie de rat (S9).
- Test du micronoyau dans les érythrocytes de la moelle osseuse de souris NMRI.
- Test de synthèse de l'ADN (test de réparation des cellules humaines) avec et sans homogénat de foie de rat.
- Test de mutation de 5 locus sur *Schizosaccharomyces pombe* en présence et en l'absence d'activité du système métabolique.
- Test de mutation du locus du gène HPRT dans les cellules de hamsters chinois V79 (résistance à la 6-thioguanine) en présence et en l'absence d'homogénat de foie de rat (S9).
- Test des aberrations chromosomiques par l'analyse de la métaphase sur des cultures de lymphocytes humains en présence et en l'absence d'homogénat de foie de rat (S9).

Les tests *in vitro* n'ont révélé aucun effet mutagène. On a évalué la mutagénicité *in vivo* à l'aide du test du micronoyau sur des souris Swiss adultes. Les résultats de ce test ont indiqué que le clodronate disodique, aux doses administrées, n'induisait pas l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris Swiss, ce qui indique une mutagénicité négative pour ce mode d'évaluation.

RÉFÉRENCES

1. Chapuy MC, Meunier PJ, Alexandre CM, et al. Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases. *J Clin Inves.* 1980; 65: 1243-1247.
2. Delmas PD, Charhon S, Chapuy MC, et al. Long-Term effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metab Bone Dis & Rel Res.* 1982; 4: 163-168.
3. Douglas DL, Russell RGR, Preston CJ, et al. Effect of dichloromethylen diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. *The Lancet.* 1980 May 17; 315(8177): 1043-1047.
4. Bonjour JP and Rizzoli R. Clodronate in Hypercalcemia of Malignancy. *Calcif Tissue Int, Suppl.* 46, 1990; pp S20-S25.
5. Geddes AD, D'Souza SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ. Bisphosphonates: structure-activity relationship and therapeutic implications. In: Heersche JNM, Kanis JA, editors. *Bone and Mineral Research.* Vol. 8. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1994. p. 265-305.
6. Iveson TJ, Powle TJ, Tidy A, Ashley S, Kanis J, Paterson A. Clodronate decreases the incidence of bone metastases in patients with advanced or metastatic breast cancer but no clinical evidence of bone metastases [meeting abstract]. *Br J Cancer.* 1995; 71(15 Suppl 24).
7. Kanis JA and McCloskey. The Use of Clodronate in Disorders of Calcium and Skeletal Metabolism. *Calc Met,* Vol. 4, 1990: pp 89-136.
8. Kanis JA, O'Rourke N, McCloskey E. Consequences of neoplasia-induced bone resorption and the use of clodronate (review). *Int J of Oncol.* 1994 Oct;5(4):713-731.
9. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Int Med.* 1999;246: 67-74.
10. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised placebo controlled multicenter trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. The Lancet.* 1992 Oct 31;340(8827): 1049-52.
11. Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Treatment with clodronate in patients with hypercalcemia secondary to malignancy. *Uppsala J Med Sci.* 1987; 92: 259-263.
12. McCloskey EV, Ashley S, Paterson AHG, Powles T, Kanis JA. Compliance and efficacy of clodronate in metastatic skeletal disease in breast cancer. *J Bone Miner Res.* 1993 Aug;8 Suppl 1:S286.
13. McCloskey EV, MacLennan CM, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haem.* 1998; 100: 317-325.
14. Mundy GR. Calcium homeostasis: hypercalcemia and hypocalcemia. 2nd ed. London: Oxford University Press (Martin Dunitz, Ed.); 1990.
15. O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(4): 929-934.

16. Patel S, Lyons AR, Hosking DJ. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1993 Oct;46(4):594-617.
17. Paterson AD, Kanis A, Cameron EC, et al. The use of dichloromethylen diphosphonate for the management of hypercalcaemia in multiple myeloma. *Br J Haem*. 1983; 54: 121-132.
18. Paterson A, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1): 59-65.
19. Pentikäinen PJ, Elomaa I, Nurmi AK, Kärkkäinen S. Pharmacokinetics of clodronate in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989 May;27(5): 222-228.
20. Percival RC, Paterson AD, Yates AJP, et al. Treatment of malignant hypercalcaemia with clodronate. *Br J Cancer*. 1985; 51: 665-669.
21. Plosker GL, Goa KL. Clodronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs*. 1994 Jun;47(6): 945-82.
22. Rastad J, Benson L, Johansson H, et al. Clodronate treatment in patients with malignancy-associated hypercalcemia. *Acta Med Scand*. 1987; 221: 489-494.
23. Ritch PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol*. 1990 Apr;17(2 Suppl 5): 26-33.
24. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 May;62(5):527-34.
25. Siris ES, Sherman WH, Baquiran DC, et al. Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *NEJM*. 1980; 302: 310-315.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Pr **CLASTEON^{MD}** clodronate disodique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de CLASTEON pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CLASTEON. 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 :

- Comme traitement d'appoint pour prendre en charge la destruction osseuse causée par des tumeurs cancéreuses.
- La prise en charge de taux anormalement élevés de calcium sanguin causés par le cancer.

Les effets de ce médicament :

CLASTEON appartient à une classe de médicaments composés appelés « bisphosphonates » qui réduisent le taux de résorption et de remplacement du tissu osseux. Dans certains cancers, l'os se détériore plus qu'il ne se renouvelle, ce qui s'appelle l'« ostéolyse ». Cela peut être accompagné par une libération accrue de calcium dans le sang, une condition appelée « hypercalcémie ». CLASTEON se lie spécifiquement aux os et empêche l'ostéolyse de manière efficace. Dans les cas de détérioration osseuse et de libération accrue de calcium dans le sang, CLASTEON réduit efficacement les taux de calcium sanguin en empêchant ou en retardant certaines conséquences de l'hypercalcémie. Bien qu'efficace dans le traitement de l'ostéolyse et de l'hypercalcémie néoplasiques, l'utilisation de CLASTEON ne guérit pas le cancer.

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

Veillez répondre aux questions suivantes avant de prendre ce médicament :

- Avez-vous des problèmes rénaux?
- Êtes-vous enceinte ou allaitez-vous?
- Avez-vous des maux d'estomac ou des troubles intestinaux?
- Avez-vous déjà eu une réaction allergique au clodronate et/ou aux bisphosphonates ou aux ingrédients non médicinaux (*voir la rubrique* « Les ingrédients non médicinaux importants »)?

Si vous avez répondu « OUI » à l'une ou l'autre de ces questions, vous devez en discuter avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'ingrédient médicinal :

Le clodronate disodique

Les ingrédients non médicinaux importants :

Gélatine, indigotin, stéarate de magnésium, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

La présentation :

CLASTEON est offert en capsules de gélatine bleues et blanches de 400 mg. Chaque boîte de 120 capsules renferme 12 plaquettes alvéolées en aluminium contenant 10 capsules chaque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre CLASTEON, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez des lésions dans la bouche. Celles-ci peuvent entraîner une ostéonécrose de la mâchoire.

Votre médecin pourrait vous demander si vous :

- fumez
- avez déjà eu ou avez présentement une maladie dentaire ou gingivale
- avez des prothèses dentaires mal ajustées
- présentez actuellement d'autres affections pertinentes sur le plan médical, comme un faible nombre de globules rouges (anémie) ou une anomalie qui empêche la coagulation normale de votre sang.

Votre médecin pourrait vous demander de cesser de prendre CLASTEON jusqu'à ce que toutes les lésions dans votre bouche soient guéries.

Les médicaments comme CLASTEON peuvent provoquer des troubles de l'œsophage (le tube qui relie votre bouche à votre estomac), de l'estomac et des intestins, y compris des ulcères. Avant de prendre CLASTEON, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez déjà eu des troubles ou une maladie de l'œsophage (le tube qui relie votre bouche à votre estomac), de l'estomac ou des intestins.

Les médicaments comme CLASTEON peuvent causer des troubles et des infections aux yeux.

CLASTEON peut provoquer des difficultés respiratoires potentiellement graves chez les patients asthmatiques allergiques à l'acide acétylsalicylique (AAS).

L'hygiène bucco-dentaire est très importante pour les patients atteints d'un cancer. Certains patients traités avec des médicaments comme CLASTEON ont eu des problèmes au niveau des tissus osseux de la mâchoire. Veillez consulter votre médecin avant de subir des interventions dentaires effractives, telles que des extractions dentaires, si vous ressentez de la douleur dans la mâchoire ou en cas de mauvaise guérison d'une plaie dans la bouche.

CLASTEON peut entraîner une fracture de l'os de la cuisse.

CLASTEON pourrait nuire au fonctionnement de vos reins et même les empêcher complètement de fonctionner. C'est ce qu'on appelle une insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer votre traitement par CLASTEON, discutez avec votre médecin de tout autre médicament que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre. Il est particulièrement important que vous en informiez votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- autre bisphosphonate (p. ex., alendronate, risédronate, étidronate, pamidronate ou acide zolédronique)
- phosphate
- calcitonine
- comprimés de calcium
- suppléments vitaminiques
- mithramycine
- thiazidiques
- aminoglycosides
- corticostéroïdes
- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- antiacides
- tout médicament contenant du fer, du magnésium ou de l'aluminium
- phosphate d'estramustine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Points à retenir :

1. Prenez le médicament tel que prescrit par votre médecin et lire l'étiquette attentivement.
2. Ne prenez pas ce médicament avec du lait.
3. Ce médicament vous a été prescrit pour traiter le problème médical dont vous êtes atteint présentement. Ne le donnez pas à d'autres personnes.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Votre médecin vous indiquera la quantité de CLASTEON que vous devrez prendre chaque jour. La dose est prescrite pour répondre à vos besoins particuliers. Le médecin vous dira également comment répartir votre dose tout au long de la journée. Par exemple, il ou elle peut prescrire une dose totale de 1 600 mg par jour, à prendre en une seule dose ou en deux doses égales. Par conséquent, vous devez prendre la quantité exacte qui vous a été prescrite.

La réussite du traitement par CLASTEON dépend de l'ATTENTION que vous portez aux directives du médecin concernant la prise de ce médicament et de votre fidélité au traitement.

Suivez les instructions à la lettre et consultez votre médecin ou le pharmacien de l'hôpital si vous n'êtes pas certain. Il est très important de passer tous les tests prescrits par votre médecin, dont des analyses sanguines et des tests ayant pour but de vérifier la fonction de vos reins.

Votre médecin peut modifier la quantité de CLASTEON que vous devez prendre en fonction des résultats des analyses sanguines et d'autres tests. VOUS NE DEVEZ JAMAIS MODIFIER LA POSOLOGIE VOUS-MÊME.

Vous devez toujours prendre votre médicament à l'heure prévue et assurez-vous de ne jamais manquer de médicament. Si vous prévoyez partir en voyage, n'oubliez pas de prendre une provision suffisante pour subvenir à vos besoins.

Portez une attention particulière à la quantité du médicament que vous prenez. Assurez-vous qu'elle correspond à la quantité que votre médecin vous a prescrite.

Ces instructions doivent être suivies à la lettre, car la réussite du traitement par CLASTEON dépend en grande partie de l'attention que vous portez aux directives de votre médecin.

Pour prendre votre dose de capsules de CLASTEON, une ou deux fois par jour, il suffit de retirer de l'emballage le nombre de capsules requises correspondant à la dose prescrite par votre médecin. Avalez les capsules en entier, avec du liquide (à l'exception du lait). Vous ne devez pas vous allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Ne prenez pas les capsules avec de la nourriture ou moins d'une heure avant ou après avoir mangé de la nourriture ou bu du lait. Veuillez prendre les capsules même si vous ne mangez pas présentement.

Veillez à NE PAS prendre les capsules de CLASTEON avec du lait. Si vous prenez CLASTEON avec des boissons contenant du lait, le médicament aura plus de difficulté à entrer dans le sang et sera moins efficace. C'est pour cette même raison qu'il NE FAUT PAS prendre CLASTEON avec des comprimés antiacides ou des suppléments minéraux parce qu'ils diminuent aussi l'efficacité de ce médicament.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose prévue, la plupart des médecins vous conseilleront de la prendre dès que vous le constatez, puis de reprendre la posologie usuelle. (Consultez votre médecin pour vous assurer que cette procédure est considérée comme acceptable.)

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, CLASTEON peut entraîner certains effets indésirables en plus d'avoir des effets bénéfiques.

Les effets secondaires les plus fréquents concernent l'appareil digestif et incluent la nausée et la diarrhée.

Des réactions allergiques liées au médicament, telles que des éruptions cutanées, ont été signalées moins souvent.

D'autres effets secondaires non répertoriés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous éprouvez tout autre effet secondaire, vous devez en informer votre médecin immédiatement.

CLASTEON peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin décidera à quel moment effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
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	
Fréquent	Nausée	X		
	Diarrhée	X		
	Perte d'appétit	X		
Peu fréquent	Réactions allergiques (p. ex., éruptions cutanées)		X	
	Douleur buccale		X	
Très rare	Fractures anormales de l'os de la cuisse		X	
Très rare	Douleur dans l'oreille, écoulement de l'oreille et/ou infection de l'oreille (signes possibles de lésions osseuses dans l'oreille)		X	
Fréquence inconnue	Difficulté à respirer accompagnée de respiration sifflante ou de toux chez les patients atteints d'asthme qui sont allergiques à l'acide acétylsalicylique		X	
Fréquence inconnue	Problèmes à la mâchoire : mauvaise guérison de la bouche ou des gencives après une intervention dentaire, comme une extraction dentaire Infections persistantes Douleur dans la bouche		X	
Fréquence inconnue	Troubles et infections aux yeux : rougeur, irritation, enflure		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
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	
Fréquence inconnue	Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses (le délai d'apparition des symptômes a varié de plusieurs jours à plusieurs mois après le début du traitement par CLASTEON)		X	
Fréquence inconnue	Lésions rénales graves (en particulier après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate)		X	
Fréquence inconnue	Troubles de l'œsophage (le tube qui relie votre bouche à votre estomac), de l'estomac et des intestins		X	

Veillez consulter votre médecin avant de subir des interventions dentaires (sauf pour un nettoyage dentaire), telles que des extractions ou des chirurgies dentaires. Les prothèses dentaires amovibles doivent être bien ajustées et doivent être enlevées la nuit.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti pendant la prise de CLASTEON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez les capsules de CLASTEON à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et protégez-les contre un haut degré d'humidité.

Tenir hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction indésirable inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone (numéro sans frais) : 1 866 234-2345

Télécopieur (numéro sans frais) : 1 866 678-6789

Courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

Courrier :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.sunovion.ca

ou en communiquant avec le promoteur,
Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., au : 1 866 260-6291

Ce dépliant a été préparé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. : 6790 Century Ave., Mississauga (Ontario) Canada L5N 2V8.

Sous licence par ABIOGEN PHARMA S.p.A Italie

Dernière révision : 12 septembre 2017