

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLASTOBAN 800 mg, comprimé pelliculé.**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clodronate disodique..... 800,00 mg  
Sous forme de clodronate disodique tétrahydraté..... 1000,00 mg.  
Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, de 9 mm x 20 mm, portant la mention L134 et un trait de gravure médian sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable.

Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (voir rubrique. 4.5).

Selon l'indication et la dose utilisée, le traitement sera pris en une ou deux prises. Il faut de préférence prendre la dose journalière unique ou la première des deux doses de la journée le matin à jeun, avec un verre d'eau. Pendant l'heure suivant la prise, le patient ne doit ni manger, ni boire (sauf de l'eau plate), ni prendre aucun autre médicament par voie orale.

#### **Traitement palliatif des ostéolyses sans hypercalcémie :**

La dose journalière recommandée est de 1600 mg en une seule prise. Si la dose prescrite est plus importante, il est recommandé de répartir la dose en deux prises. CTJ : 7,52 €

#### **Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable et traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec hypercalcémie :**

Des doses de départ plus élevées devront être instaurées : de 2400 à 3200 mg/jour, réparties en plusieurs prises. En fonction de la réponse thérapeutique, ces doses seront progressivement diminuées jusqu'à 1600 mg. CTJ : 11.28 € à 15.04 €

Enfants : l'efficacité et la tolérance de ce médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez les patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les essais cliniques, il n'y a eu aucun effet indésirable propre à cette tranche d'âge.

Insuffisants rénaux : le clodronate est essentiellement éliminé par voie rénale. Il faut donc l'utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale. Les doses supérieures à 1600 mg ne doivent pas être prises en continu.

Il est recommandé de diminuer les doses selon le schéma ci-dessous selon le degré d'insuffisance rénale :

Degré d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
Légère	50-80 ml/min	1600 mg/j (pas de diminution de dose)
Modérée	30-50 ml/min	1200 mg/j
Sévère	< 30ml/min	800 mg/j

### 4.3. Contre-indications

Allaitement.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.

Hypersensibilité connue aux bisphosphonates ou à l'un des excipients.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Précautions particulières d'emploi

- Hyperostéolyse d'origine maligne : le traitement par CLASTOBAN ne doit pas remettre en cause l'instauration du traitement spécifique.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, CLASTOBAN doit être administré avec précaution, et une diminution de la dose peut être nécessaire puisque l'élimination du clodronate est essentiellement rénale (voir rubrique. 4.2).
- Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement.

Une ostéonécrose de la mâchoire généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risques concomitants (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccodentaire).

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

#### Médicaments néphrotoxiques

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- **AINS** (voie générale, y compris les inhibiteurs de la cox-2) et acide acétylsalicylique > 1 g par prise et/ou 3 g par jour) : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

- **Estramustine** : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Surveillance clinique au cours de l'association.

**- Calcium**

Pour les sels de calcium administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).

**- Fer**

Pour les sels de fer administrés par voie orale : diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de fer à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate)

**- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon**

Diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des bisphosphonates (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate)

Associations à prendre en compte :

**Aminosides** : risque d'addition des effets hypocalcémiant

**4.6. Grossesse et allaitement**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène à doses élevées, avec des altérations osseuses touchant le squelette et les dents.

Lorsqu'il est administré pendant toute la gestation, ce médicament est à l'origine de troubles de la minéralisation osseuse, touchant principalement les os longs et se traduisant par des déformations angulaires. Le plus souvent, ces anomalies s'observent à doses élevées et sont réversibles après la mise bas. Cet effet est vraisemblablement à mettre au compte du mécanisme d'action de la molécule, par chélation du calcium.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du clodronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du clodronate est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est CONTRE-INDIQUÉ.

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

**4.8. Effets indésirables**

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées sont les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions sont généralement légères et sont plus fréquentes lors d'un traitement par Clastoban à fortes doses.

Systeme classe organe	Fréquent De ≥ 1/100 à < 1/10	Rare De ≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie asymptomatique	- Hypocalcémie symptomatique - Augmentation des taux sériques de parathormone,

Système classe organe	Fréquent De $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Rare De $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
		associée à la baisse de la calcémie. - Augmentation des taux sériques des phosphatases alcalines*
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée** Nausées** Vomissements**	
Troubles hépatobiliaires	Augmentation des taux de transaminases (habituellement dans les limites de la normale)	Augmentation des taux de transaminases au-delà de deux fois les valeurs normales non associée à une anomalie de la fonction hépatique.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Réactions d'hypersensibilité cutanée

\* : chez les patients présentant une affection métastatique, l'élévation du taux des phosphatases alcalines peut également être due à des métastases hépatiques et osseuses.

\*\* : généralement d'intensité légère.

Les termes MedDRA les plus appropriés ont été utilisés pour décrire les effets indésirables.

Expérience post commercialisation :

- Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Très rares : Perturbation de la fonction respiratoire chez les patients atteints d'asthme par allergie à l'aspirine. Réactions d'hypersensibilité se manifestant par des troubles respiratoires.

- Effets rénaux et urinaires :

Rares : Perturbation de la fonction rénale (augmentation du taux sérique de la créatinine et augmentation de la protéinurie) et lésions rénales graves, surtout après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate (voir rubrique. 4.2). Des cas isolés d'insuffisance rénale et dans de rares cas d'évolution fatale ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation concomitante d'AINS (voir rubrique 4.5).

#### 4.9. Surdosage

- Symptômes :

Une augmentation de la créatinine sérique et des troubles rénaux a été constatée avec de hautes doses de clodronate par voie IV.

- Traitement :

Le traitement de l'overdose doit être symptomatique. Une hydratation satisfaisante doit être assurée et la fonction rénale et les taux de calcium sérique doivent être surveillés.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### DIPHOSPHONATES, code ATC : M05BA02

Le clodronate disodique appartient à la famille des biphosphonates, dont l'action s'exerce spécifiquement sur l'os. Cette action sélective repose sur leur forte affinité pour les composants minéraux du tissu osseux et se traduit sur une inhibition de l'activité ostéoclastique.

A des concentrations entraînant une inhibition de l'ostéolyse, le clodronate disodique n'a aucun effet sur la minéralisation normale de l'os.

Dans les états hypercalcémiques, le clodronate réduit les taux sériques élevés et chez les patients normocalcémiques, l'action anti-ostéolytique du clodronate disodique est démontrée par une diminution de l'excrétion urinaire du calcium et de l'hydroxyproline.

L'administration quotidienne de ce produit réduit la formation de nouvelles lésions ostéolytiques et ralentit l'extension des lésions osseuses existantes.

Chez les malades présentant des métastases osseuses, des lésions osseuses en rapport avec un myélome, le clodronate ralentit le développement des lésions squelettiques existantes. Le clodronate induit également une diminution des phénomènes algiques liés à l'hyperostéolyse.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### • **Absorption**

Comme les autres biphosphonates, l'absorption gastro-intestinale du clodronate est faible, d'environ 2 %. Son absorption est rapide. Après une prise orale d'une dose unique de 800 mg, la concentration maximale observée est en moyenne de 575 ng/ml. Elle est atteinte dans un délai de 30 minutes environ.

Comme le clodronate a une forte affinité pour le calcium et les autres cations divalents, son absorption est fortement diminuée s'il est pris avec des aliments ou des médicaments contenant des cations divalents. Les études de pharmacocinétique ont montré une nette diminution de la biodisponibilité du clodronate lorsque celui-ci est administré au cours ou à proximité d'un repas. Il est recommandé de prendre le clodronate au moins une heure avant les repas. De plus, l'absorption gastro-intestinale du clodronate est sujette à une importante variabilité intra-individuelle de l'absorption. Il n'y a pas d'accumulation notable du clodronate après administration répétée.

### • **Distribution et élimination**

Le taux de liaison du clodronate aux protéines plasmatiques est faible et son volume de distribution est de 20-50 litres. L'élimination du clodronate à partir du sérum se fait en deux phases distinctes : une phase de distribution, dont la demi-vie est d'environ 2 heures et une phase d'élimination terminale qui correspond à la libération du clodronate à partir du tissu osseux. Le clodronate est essentiellement éliminé par voie rénale. Environ 80 % de la dose absorbée se retrouvent dans les urines en l'espace de quelques jours. Le clodronate fixé aux os (environ 20 % de la quantité absorbée) est excrété plus lentement et la clairance rénale représente environ 75 % de la clairance plasmatique.

### • **Groupes à risque**

- Insuffisants rénaux : les données observées chez des patients avec des métastases osseuses suggèrent une corrélation entre clairance à la créatinine et la clairance du clodronate. Par conséquent, une accumulation du clodronate est susceptible de se produire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

- Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration unique chez le rat, la DL 50 était de 2200 mg/kg après administration orale et de 120 mg/kg après administration intraveineuse.

Des études de toxicité avec des doses répétées administrées par voie orale sur une période allant jusqu'à 12 mois ont été réalisées chez des rats et des mini porcs. Les organes cibles identifiés étaient l'os (sclérose liée à l'effet pharmacologique du clodronate), le tractus gastro-intestinal (irritation), le sang (lymphopénie, effets sur l'hémostase), le rein (dilatation tubulaire, protéinurie) et le foie (augmentation des transaminases sériques).

Lors des études de reprotoxicité menées chez l'animal, le clodronate n'a pas induit d'anomalies fœtales, mais les fortes doses ont provoqué une diminution de la fertilité chez les mâles. Après un mois d'administration sous-cutanée de clodronate chez des rats nouveaux-nés, des modifications squelettiques ressemblant à l'ostéoporose ont été observées, ce qui s'explique par les effets pharmacologiques du clodronate.

Les études de génotoxicité ne montrent pas de potentiel génotoxique du clodronate. Les études de cancérogenèse menées chez le rat et la souris n'ont pas révélé de potentiel cancérogène.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau : cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre), croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II White (Macrogol 3350, Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), Eau purifié, Talc, Dioxyde de titane (E171)).

## 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3. Durée de conservation

3 ans

## 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### **BAYER SANTE**

220 avenue de la Recherche  
59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N°vert) : 0800 87 54 54

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 362 066.01 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Juillet 2003

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17 octobre 2011

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Coll. Prix : 225.57 € TTC.

V02/12

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : [PR.France@bayer.com](mailto:PR.France@bayer.com)