



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

clodronate disodique tétrahydraté

CLASTOBAN 800 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 362 066 0 1)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

Code ATC	M05BA02 (clodronique acide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur. - Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable. Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 2 juillet 2003 (procédure nationale) Rectificatifs le 17 avril 2013, le 17 juin 2013, et le 6 mai 2014 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M	Muscle et squelette
	M05	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
	M05B	Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation
	M05BA	Bisphosphonates
	M05BA02	Clodronique acide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/03/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de CLASTOBAN était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « -Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur.
- Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable. Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité du clodronate dans les indications de l'AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2014 au 28 février 2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » (Cf. annexe).

Il est notamment fait état, dans les mises en garde, que « les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement. Ceci est particulièrement important lorsque CLASTOBAN est utilisé en perfusion intraveineuse chez les patients présentant une hypercalcémie ou une insuffisance rénale car des atteintes rénales graves ont été rapportées, lors de l'administration par voie intraveineuse rapide de doses supérieures à celles préconisées. La fonction rénale, le taux sérique de créatinine, et le bilan phospho-calcique (calcémie et phosphorémie) doivent être surveillés régulièrement avant et pendant le traitement. »

Par ailleurs, les effets indésirables mentionnent désormais des affections oculaires (uvéites) observées sous CLASTOBAN.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2016), CLASTOBAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science^{1,2,3} sur la prise en charge des hypercalcémies induites par des tumeurs et des ostéolyses d'origine maligne ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place de CLASTOBAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008;19:420-32

² De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol.* 2009;4(10):1280-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b68e5a

³ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome multiple. Décembre 2010. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/plUGINS/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1021524

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités sont graves et peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ Au vu des données de tolérance disponibles, la Commission de la Transparence considère, que le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.
- ▶ La place des bisphosphonates oraux, dont CLASTOBAN, est limitée dans le traitement des hypercalcémies malignes.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLASTOBAN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

RCP depuis dernier renouvellement	RCP actuel
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (voir rubrique. 4.5).</p> <p>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.</p> <p>• <u>Traitement palliatif des ostéolyses sans hypercalcémie</u> :</p> <p>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.</p> <p>• <u>Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable et traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec hypercalcémie</u> :</p> <p>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.</p> <p><u>Enfants</u> : l'efficacité et la tolérance de ce médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.</p> <p><u>Sujets âgés</u> : aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez les patients âgés de plus de</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Les comprimés doivent être pris en dehors des repas (voir rubrique. 4.5).</p> <p>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.</p> <p>Dans le cas d'une posologie à deux prises par jour, la seconde dose doit être prise entre les repas (au moins deux heures après) et une heure avant la prise du repas suivant, d'une boisson (autre que de l'eau plate), ou d'un autre médicament.</p> <p>CLASTOBAN étant éliminé principalement par voie rénale, une hydratation optimale doit être maintenue pendant le traitement.</p> <p>• <u>Traitement palliatif des ostéolyses sans hypercalcémie</u> :</p> <p>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.</p> <p>• <u>Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable et traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec hypercalcémie</u> :</p> <p>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.</p> <p><u>Enfants</u> : l'efficacité et la tolérance de ce médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.</p> <p><u>Sujets âgés</u> : aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez les patients âgés de plus de</p>

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
 CLASTOBAN ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.
 Hypersensibilité connue aux bisphosphonates ou à l'un des excipients.

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

* Il n'y a pas de données de pharmacocinétique disponibles chez les patients insuffisants rénaux, présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, dans le cas d'un traitement oral par le clodronate. L'utilisation chez ce type de patient est à éviter à l'exception d'une utilisation à court terme, dans le cas d'une insuffisance rénale purement fonctionnelle due à une augmentation du taux de calcium sérique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Association avec un autre bisphosphonate.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Ostéonécrose de la mâchoire

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 administré par voie intraveineuse et par voie orale.

Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes.

~~Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée~~

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Ostéonécrose de la mâchoire

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 administré par voie intraveineuse **et par voie orale.**

Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes.

<p>chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.</p> <p>Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement.</p> <p>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).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperostéolyse d'origine maligne : le traitement par CLASTOBAN ne doit pas remettre en cause l'instauration du traitement 	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.</p> <p>Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant le traitement. Ceci est particulièrement important lorsque CLASTOBAN est utilisé en perfusion intraveineuse chez les patients présentant une hypercalcémie ou une insuffisance rénale. car des atteintes rénales graves ont été rapportées, lors de l'administration par voie intraveineuse rapide de doses supérieures à celles préconisées. La fonction rénale, le taux sérique de créatinine, et le bilan phospho-calcique (calcémie et phosphorémie) doivent être surveillés régulièrement avant et pendant le traitement.</p> <p>Chez les patients présentant une insuffisance rénale, 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).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperostéolyse d'origine maligne : le traitement par CLASTOBAN
--	---

<p>spécifique.</p>	<p>ne doit pas remettre en cause l'instauration du traitement spécifique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des élévations asymptomatiques et réversibles des transaminases sont survenues pendant les essais cliniques, sans autre modification du bilan hépatique. La surveillance des transaminases sériques est recommandée (voir rubrique 4.8).
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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 methotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Estramustine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Surveillance clinique au cours de l'association.</p> <p>+ Calcium Pour les sels de calcium administrés par voie orale : diminution</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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 methotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>L'association avec d'autres bisphosphonates est contre indiquée.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Estramustine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Surveillance clinique au cours de l'association.</p> <p>+ Calcium Pour les sels de calcium administrés par voie orale : diminution</p>

<p>de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (de 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>+ 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 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>+ 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 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Aminosides : risque d'addition des effets hypocalcémiants.</p>	<p>de l'absorption digestive des bisphosphonates. Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (de 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>+ 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 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>+ 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 1 heure au minimum à plus de 2 heures si possible, selon le bisphosphonate).</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Aminosides : risque d'addition des effets hypocalcémiants.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>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.</p> <p>Lorsqu'il est administré pendant 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</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Fécondité</p> <p>Les études réalisées chez l'animal avec le clodronate n'ont pas mis en évidence de foetotoxicité, mais des doses élevées ont diminué la fertilité des mâles. Il n'existe pas de donnée clinique sur l'effet du clodronate sur la fertilité chez l'homme.</p> <p>Grossesse</p> <p>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.</p> <p>Lorsqu'il est administré pendant 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</p>

<p>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.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetoxique du clodronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>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.</p> <p>En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est CONTRE INDIQUE.</p>	<p>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.</p> <p>Bien que le clodronate passe la barrière placentaire chez l'animal, cette caractéristique n'est pas connue chez l'homme. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetoxique du clodronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation du clodronate est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen contraceptif efficace. 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.</p> <p>Allaitement</p> <p>L'excrétion du clodronate dans le lait maternel n'est pas connue. Le risque chez le nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p><i>Tableau non modifié</i></p> <p>Les termes MedDRA les plus appropriés ont été utilisés pour décrire les effets indésirables.</p> <p>Expérience post commercialisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des cas isolés d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés principalement chez les patients ayant été précédemment traités par des amino-bisphosphonates tels que zoledronate et pamidronate (voir également rubrique 4.4). 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p><i>Tableau non modifié</i></p> <p>Les termes MedDRA les plus appropriés ont été utilisés pour décrire les effets indésirables.</p> <p>Expérience post commercialisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des cas isolés d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés principalement chez les patients ayant été précédemment traités par des amino-bisphosphonates tels que zoledronate et pamidronate (voir également rubrique 4.4).

• Après la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

• 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).

• Après la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

• Affections oculaires :

Des cas d'uvéites ont été rapportés avec CLASTOBAN après la commercialisation. Les effets suivants ont été rapportés avec d'autres bisphosphonates : conjonctivite, épisclérite et sclérite. Un cas isolé de conjonctivite a été rapporté avec CLASTOBAN, chez un patient traité en association avec un autre bisphosphonate.

• 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).

• Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses :

Des douleurs sévères osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ont été, très rarement, rapportées chez des patients prenant CLASTOBAN. Leur survenue varie de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par CLASTOBAN.