

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBONEFOS®

clodronate disodique injectable
60 mg/mL
pour perfusion intraveineuse lente seulement

et

capsules de clodronate disodique
400 mg/capsule

Régulateur du métabolisme osseux
(antihypercalcémiant)

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date de révision :
30 mars 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 200438

© 2017, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
RANGEMENT ET STABILITÉ	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

Pr **BONEFOS®**

clodronate disodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
intraveineuse (i.v.), perfusion lente	solution, 60 mg/mL	Aucun ingrédient non médicinal d'importance clinique <i>Une liste complète figure à la rubrique</i> PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
orale	capsule, 400 mg	Lactose <i>Une liste complète figure à la rubrique</i> PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BONEFOS (clodronate disodique) est indiqué :

- pour le traitement de l'hypercalcémie des tumeurs malignes
- pour le traitement d'appoint de l'ostéolyse résultant de métastases osseuses de tumeurs malignes.

Avant le traitement par BONEFOS, il faut favoriser l'élimination rénale de l'excédent de calcium par le rétablissement et le maintien d'un équilibre hydrique et d'une diurèse convenables.

Chez les patients qui répondent au traitement, la perfusion intraveineuse de BONEFOS réduit la perte de calcium des os en inhibant l'activité ostéoclastique et la résorption osseuse, ce qui réduit le taux de calcium dans le sang.

On a constaté que la prise de clodronate par voie orale après la perfusion intraveineuse prolongeait la durée d'action du médicament (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées : On ne dispose d'aucune donnée. Comme la fonction rénale peut être réduite chez les personnes âgées, voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rein**.

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

CONTRE-INDICATIONS

- Altération de la fonction rénale quand la créatinine sérique est supérieure à 440 µmol/L (5,0 mg/dL) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Grave inflammation des voies gastro-intestinales.
- Grossesse et allaitement.
- Traitement concomitant par un autre bisphosphonate.
- Hypersensibilité aux bisphosphonates, au clodronate disodique ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant; une liste complète figure aux rubriques **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT** et **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La dose quotidienne recommandée de **BONEFOS injectable** doit être diluée dans **500 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % USP** ou de **dextrose injectable à 5 % USP** et administrée par perfusion intraveineuse lente (au moins deux heures). Il ne faut pas mélanger BONEFOS avec d'autres solutions pour perfusion. Aucun autre médicament ni nutriment ne doit être ajouté à la solution diluée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). BONEFOS (clodronate disodique) NE DOIT PAS être administré sous forme de bolus, car l'injection rapide peut causer une insuffisance rénale aiguë, de graves réactions au point de piqure et une thrombophlébite. Il faut éviter l'extravasation. Des réactions au point de piqure peuvent survenir (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il faut assurer une bonne hydratation du patient avant et pendant la période de traitement, surtout quand le clodronate est administré par perfusion intraveineuse et en présence d'hypercalcémie et/ou d'insuffisance rénale (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). L'excédent de calcium altère le pouvoir de concentration du rein, ce qui entraîne polyurie et pertes liquidiennes excessives. Les nausées et la léthargie causées par l'hypercalcémie peuvent réduire l'apport hydrique, ce qui entraîne un profond déséquilibre hydrique. Une solution saline isotonique doit être administrée à une vitesse déterminée en fonction de la gravité de l'hypercalcémie, du degré de déshydratation et de l'état cardiovasculaire du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rein**).

Administration de la capsule : Le clodronate disodique doit être pris avec un verre d'eau au moins deux heures avant ou après un repas ou la prise par voie orale de tout autre médicament, car les aliments et les médicaments peuvent en réduire l'absorption.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire a été signalée chez des patients cancéreux dont le traitement comportait un bisphosphonate. Beaucoup de patients recevaient aussi une chimiothérapie et des

corticostéroïdes. La majorité des cas signalés étaient associés à une intervention dentaire, dont l'extraction. Dans beaucoup des cas, il y avait des signes d'infection locale, telle que l'ostéomyélite.

Un examen dentaire et une dentisterie préventive convenables doivent être envisagés avant le traitement par un bisphosphonate en présence de facteurs de risque (p. ex. cancer, chimiothérapie, radiothérapie, prise de corticostéroïdes et mauvaise hygiène buccale).

Pendant le traitement, ces patients doivent si possible éviter les interventions dentaires effractives. Une ostéonécrose de la mâchoire survenant pendant le traitement par un bisphosphonate peut être exacerbée par la chirurgie dentaire. Chez les patients qui doivent subir une chirurgie dentaire, rien ne donne à penser que l'arrêt du traitement par un bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit soupeser les avantages et les risques chez chaque patient pour orienter le traitement.

Produits à injecter : Il faut attendre avant de commencer ou de reprendre le traitement chez les patients qui présentent des plaies ouvertes du tissu mou de la bouche.

Produits à prise orale ou à injecter : Tenir compte des facteurs suivants pour évaluer le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

- Puissance d'un médicament inhibant la résorption osseuse (les composés hautement puissants correspondent à un risque plus élevé)
- Voie d'administration (l'administration parentérale correspond à un risque plus élevé)
- Dose cumulative d'un traitement pour la résorption osseuse
- Maladies concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathie) et tabagisme
- Maladie périodontique, port de dentiers mal ajustés, antécédents de maladie dentaire.

Dans la mesure du possible, il faut songer à interrompre temporairement le traitement par BONEFOS jusqu'à ce que le patient soit rétabli et que les facteurs de risque soient éliminés.

Système endocrinien et métabolisme

Hypocalcémie : L'administration de clodronate par voie orale ou intraveineuse peut être associée à un risque d'hypocalcémie. Administré par voie intraveineuse, le médicament a tendance à chélater le calcium sanguin pendant le traitement, ce qui peut contribuer à l'hypocalcémie. L'hypocalcémie asymptomatique est une réaction indésirable courante, survenant chez environ 3 % des patients traités. L'hypocalcémie symptomatique est rare et peut être corrigée par l'administration de gluconate de calcium.

Phosphate sérique : L'hyperphosphatémie n'a pas été signalée pendant le traitement par le clodronate. Une hypophosphatémie transitoire peut toutefois survenir après le traitement par le clodronate.

Hyperparathyroïdie : On a observé une augmentation des taux sériques d'hormone parathyroïdienne chez des patients traités par le clodronate, laquelle est attribuée à une réponse homéostasique à la chute du taux sérique de calcium. La portée clinique de cette augmentation n'a pas été établie.

Système nerveux

L'effet de BONEFOS sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'est pas connu.

Œil

Des troubles oculaires, dont conjonctivite, uvéite, épisclérite et sclérite, ont été associés aux bisphosphonates. Si un trouble oculaire autre qu'une conjonctivite simple survient, il faut adresser le patient à un ophtalmologue. Il peut être nécessaire d'abandonner le traitement.

Rein

Chez certains patients, le clodronate peut altérer la fonction rénale. L'administration par voie intraveineuse de doses nettement supérieures à celles recommandées peut causer de graves lésions rénales, surtout quand la perfusion est trop rapide. Une bonne surveillance de la fonction rénale pendant et après la perfusion intraveineuse s'impose. Comme le médicament est éliminé par les reins, il faut absolument déterminer que l'élimination de la surcharge liquidienne et du médicament n'exposerait pas le patient à un risque médical excessif. Il faut maintenir un apport hydrique convenable pendant le traitement par le clodronate. En cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement, il faut mettre un terme à la perfusion intraveineuse.

Le clodronate doit être administré avec prudence aux insuffisants rénaux. Chez ces patients, quand les bienfaits du clodronate l'emportent sur les risques, il faut envisager l'adaptation de la dose. Dans le cas contraire, il ne faut pas administrer le clodronate. Les données sur l'adaptation de la dose chez les insuffisants rénaux viennent d'une étude menée auprès de 24 sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale chronique et de 24 volontaires dont la fonction rénale était normale. Sur la foi des résultats de cette étude, on recommande de réduire la dose selon la gravité de l'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Quand on administre le médicament par voie intraveineuse à des insuffisants rénaux, une surveillance de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang s'impose.

Remarque : La dose doit être adaptée avec prudence chez les patients qui présentent une tumeur maligne et une grave maladie du squelette, car chez eux, il y a de grandes variations de la clairance non rénale.

Squelette

Des fractures sous-trochantériennes du fémur et de l'extrémité proximale du fémur à basse énergie ont été signalées chez des patients traités par les bisphosphonates. Ces fractures peuvent toucher toutes les parties du fémur, de juste sous le petit trochanter à au-dessus de l'évasement

supracondylien, et sont transverses des obliques courtes, sans signe de comminution. Les fractures fémorales atypiques sont la plupart du temps associées à un traumatisme minime ou à aucun traumatisme de la région touchée. Elles peuvent être bilatérales et de nombreux patients signalent une douleur prodromique habituellement sourde et persistante dans la région touchée des semaines ou des mois avant la survenue d'une fracture complète. Une mauvaise consolidation de ces fractures a aussi été signalée. Chez tout patient déjà exposé aux bisphosphonates qui présente une douleur à la cuisse ou à l'aîne, il faut soupçonner une fracture atypique et procéder à une évaluation pour exclure la possibilité de fracture incomplète du fémur. Chez les patients qui présentent une fracture fémorale atypique, il faut rechercher les signes et symptômes de fracture du membre controlatéral. Il faut envisager l'interruption du traitement par le bisphosphonate tant qu'on n'a pas procédé à une évaluation des risques et des avantages.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité et l'efficacité de BONEFOS chez les femmes enceintes n'ont pas été établies (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Femmes qui allaitent : On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de BONEFOS à des femmes qui allaitent et on ne sait pas si BONEFOS passe dans le lait maternel (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Personnes âgées : On ne dispose d'aucune donnée. Comme la fonction rénale peut être réduite chez les personnes âgées, voir la rubrique [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rein](#).

Insuffisance rénale: Le clodronate est surtout éliminé par les reins. Au cours d'une étude pharmacocinétique sur l'administration quotidienne de clodronate par voie orale à 60 sujets répartis entre quatre groupes (insuffisance rénale légère : 18; insuffisance rénale modérée : 12; insuffisance rénale grave 16; volontaires en bonne santé : 14), la détérioration de la fonction rénale a produit une nette augmentation de l'ASC_(0-24 h) sérique moyenne du clodronate. La détérioration de la fonction rénale n'a pas augmenté la fréquence des effets indésirables. Aucune modification de la dose n'est considérée nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère, mais une modification de la dose est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Comme l'hypercalcémie est souvent accompagnée d'autres anomalies des électrolytes, il faut prendre les mesures voulues pour maintenir l'équilibre électrolytique. Pendant le traitement de l'hypercalcémie, il faut mesurer les électrolytes sériques au moins une fois par jour et administrer un supplément au besoin (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Les taux de calcium doivent être mesurés pendant toute la durée du traitement. Les taux corrigés (ajustés) de calcium sérique peuvent être calculés au moyen d'algorithmes établis, tels que celui ci-dessous.

Ca_{aj}	=	$Ca_r - 0,71 (A - A_m)$
Ca_{aj}	=	concentration de calcium ajustée (mg/100 mL)
Ca_r	=	concentration totale de calcium (mg/100 mL)
A	=	concentration d'albumine (g/100 mL)
A_m	=	concentration normale moyenne d'albumine du laboratoire (g/100 mL)

Quand on administre le médicament par voie intraveineuse à des insuffisants rénaux, une surveillance de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang s'impose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les bisphosphonates sont généralement bien tolérés, surtout quand ils sont pris correctement par les patients auxquels ils conviennent (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables ci-dessous ont été associées au clodronate administré par voie orale et intraveineuse, mais leur fréquence peut varier.

Voies gastro-intestinales : Les troubles gastro-intestinaux, dont nausées, vomissements, douleur gastrique et diarrhée, sont les réactions indésirables les plus courantes au clodronate administré par voie orale, étant survenus chez environ 10 % des patients. Ces réactions ont en général été légères. Dans de rares cas, le traitement a dû être abandonné. De rares cas de difficulté à avaler la capsule, d'irritation de la bouche et de pharyngite ulcéreuse ont été signalés.

Rein : De graves lésions rénales sont survenues, surtout après l'injection d'un bolus ou la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate. Une insuffisance rénale mortelle, pouvant être liée à l'hypercalcémie et à la déshydratation sous-jacentes, est survenue chez des patients recevant le clodronate par voie intraveineuse.

Appareil respiratoire : De très rares cas de bronchoconstriction ont été observés chez des patients présentant un asthme avec intolérance à l'acide acétylsalicylique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Des cas de troubles cutanés, soit en général lésions érythémateuses ou maculopapuleuses, ont été signalés. Les réactions d'hypersensibilité immédiate semblent rares. Une réaction au point d'injection peut survenir en cas d'extravasation.

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

Rein : Des anomalies légères ou modérées de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique moyenne, protéinurie transitoire) sont parfois survenues après l'administration de clodronate par voie intraveineuse.

Modification des épreuves biologiques : L'hypocalcémie asymptomatique est une réaction indésirable courante, qui survient chez environ 3 % des patients traités. L'hypocalcémie symptomatique est rare. L'hyperphosphatémie n'a pas encore été signalée pendant le traitement par BONEFOS (clodronate disodique), mais elle a déjà été associée au traitement par d'autres bisphosphonates.

Système endocrinien : Une hyperparathyroïdie secondaire peut survenir par suite du traitement par BONEFOS. Elle constitue une réponse homéostatique à la chute du taux sérique de calcium et disparaît après l'arrêt du traitement.

Sphère hépato-biliaire : Au cours d'une étude de douze mois menée auprès de 610 femmes ménopausées atteintes d'ostéopénie et réparties au hasard pour recevoir un placebo ou le clodronate, la hausse des taux d'aminotransférases a été courante, ces taux ayant dépassé les valeurs normales chez jusqu'à 18 % des femmes traitées par le clodronate par rapport à 7 % de celles recevant le placebo. Les taux d'aminotransférases ont été de plus de deux fois les valeurs normales chez 1,8 % (9/491) des patientes traitées par le clodronate. Aucun effet indésirable grave attribuable à une hépatopathie n'a été signalé au cours du suivi de douze mois. Des modifications des taux sériques de phosphatases alcalines ont été observées. Les taux de phosphatases alcalines peuvent aussi être élevés en présence de métastases hépatiques et osseuses.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Des cas isolés d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés, surtout chez des patients qui avaient déjà été traités par un aminobisphosphonate, tel que le zolédronate et le pamidronate. Il y a de nombreux autres facteurs de risque bien établis d'ostéonécrose de la mâchoire. Il est impossible de déterminer si les cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont liés aux bisphosphonates, aux médicaments concomitants ou à d'autres traitements (p. ex. chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes), à la maladie sous-jacente ou à la présence d'autres facteurs de risque comorbides (p. ex. anémie, infection, maladie buccale préexistante).

Des cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses ont été signalés chez des patients traités par BONEFOS, mais pas souvent. Les symptômes sont apparus de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par BONEFOS.

Depuis la commercialisation, les réactions suivantes ont été signalées avec les bisphosphonates : fractures sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques du fémur.

Troubles oculaires : Des cas d'uvéïte ont été signalés.

Depuis la commercialisation, les réactions suivantes ont été signalées avec les bisphosphonates : conjonctivite, épisclérite et sclérite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, (Ei)**).

Troubles rénaux et urinaires : Une altération de la fonction rénale (hausse de la créatinine sérique et de la protéinurie) et de graves lésions rénales ont été signalées, surtout après la

perfusion rapide de fortes doses de clodronate (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques – Insuffisance rénale**).

Des cas isolés d'insuffisance rénale, ayant dans de rares cas été mortelle, ont été signalés, surtout chez des patients qui prenaient aussi un AINS, la plupart du temps le diclofénac.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Une altération de la fonction respiratoire chez des patients présentant un asthme avec intolérance à l'acide acétylsalicylique ainsi que des réactions d'hypersensibilité prenant la forme de troubles respiratoires ont été signalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Interactions entre le clodronate et d'autres médicaments

Médicament	Effet	Prise en charge
AINS, surtout le diclofénac	Augmentation du risque de dysfonctionnement rénal	Administer avec prudence. La créatinine sérique doit être surveillée de près.
Aminosides, corticostéroïdes, phosphate, calcitonine, mithramycine, diurétiques de l'anse	Augmentation de l'incidence de l'hypocalcémie	Administer avec prudence ou éviter. Le taux sérique de calcium doit être surveillé de près.
Phosphate d'estramustine	Augmentation de la toxicité en raison de la hausse du taux sérique d'estramustine, qui peut être de jusqu'à 80 %	Administer avec prudence. Une surveillance thérapeutique du taux sérique d'estramustine est recommandée.
Solutions i.v. contenant du calcium, p. ex. solution de Ringer	Chélation du clodronate	Ne pas mélanger à la solution de clodronate pour perfusion i.v.
Antiacide ou médicament contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium	Chélation du clodronate, ce qui réduit significativement la biodisponibilité	Éviter. Les capsules de clodronate doivent être prises deux heures avant ou après un repas et la prise d'un autre médicament.

- Administré avec un AINS, surtout le diclofénac, le clodronate a été associé au dysfonctionnement rénal.
- L'association de clodronate à d'autres médicaments indiqués pour la réduction des taux de calcium, tels que les corticostéroïdes, le phosphate, la calcitonine, la mithramycine et les diurétiques de l'anse, peut exacerber l'effet hypocalcémiant, selon le type de tumeur et l'état physiopathologique.
- Comme le risque d'hypocalcémie est plus élevé, la prudence s'impose quand le clodronate est associé à un aminoside.
- Les bisphosphonates ne modifient pas l'effet antinéoplasique de la plupart des anticancéreux, dont la carmustine, la cyclophosphamide, la doxorubicine et le fluorouracil. On a toutefois signalé que l'administration concomitante de phosphate d'estramustine et de clodronate augmentait la concentration sérique d'estramustine de jusqu'à 80 %.

- Les solutions intraveineuses de clodronate ne doivent pas être mélangées aux solutions contenant du calcium, dont la solution de Ringer, car le clodronate forme des complexes peu solubles avec les cations bivalents.
- La prise simultanée de capsules de clodronate et d'aliments, de liquides ou de médicaments contenant des cations bivalents (soit calcium, magnésium, aluminium ou fer), comme des antiacides ou des préparations contenant du fer, réduit significativement la biodisponibilité du clodronate.
- Le clodronate est compatible avec la solution saline injectable à 0,9 % et le dextrose injectable à 5 %.

Interactions médicament-aliment

Le clodronate disodique doit être pris avec un verre d'eau au moins deux heures avant ou après un repas ou la prise par voie orale de tout autre médicament, car les aliments et les médicaments peuvent en réduire l'absorption.

Le clodronate ne doit jamais être pris avec du lait ou des aliments contenant du calcium ou d'autres cations bivalents, car ceux-ci nuisent à son absorption.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas déterminé si le médicament avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance rénale

Comme le clodronate est surtout éliminé par les reins, il doit être administré avec prudence aux patients qui souffrent d'insuffisance rénale. La dose doit être réduite en présence d'insuffisance rénale et il ne faut pas administrer de façon continue des doses quotidiennes de plus de 1600 mg (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Selon des données limitées, on peut éliminer efficacement le clodronate du plasma en effectuant une hémodialyse standard immédiatement après la perfusion de clodronate, mais la dialyse péritonéale élimine mal le clodronate. Aucune étude bien structurée n'a été menée en vue de déterminer le schéma posologique recommandé quand le clodronate est administré à des sujets en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

Perfusion intraveineuse : Le tableau ci-dessous présente les réductions recommandées de la dose selon la gravité de l'insuffisance rénale.

Tableau 2 : Réduction de la dose administrée par voie intraveineuse selon l'insuffisance rénale

Gravité de l'insuffisance rénale : clairance de la créatinine (mL/min)	Pourcentage de la dose normale
50 à 80	75 à 100 %
12 à 50	50 à 75 %
< 12	50 %

Administration par voie orale : Le tableau ci-dessous présente les réductions recommandées de la dose selon la gravité de l'insuffisance rénale.

Tableau 3 : Réduction de la dose prise par voie orale selon l'insuffisance rénale

Gravité de l'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose
Légère	50 à 80	Aucune réduction de la dose recommandée
Modérée	30 à 50	Réduction de 25 %
Grave	< 30	Réduction de 50 %

La dose doit être adaptée avec prudence chez les patients qui présentent une tumeur maligne et une grave maladie du squelette, car chez eux, il y a de grandes variations de la clairance non rénale.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Perfusion intraveineuse

La dose recommandée chez l'adulte est de 300 mg par jour (une ampoule de 5 mL).

Prise par voie orale

Hypercalcémie des tumeurs malignes : La dose recommandée pour le traitement d'entretien par voie orale après le traitement par voie intraveineuse est de 1600 mg (quatre capsules) à 2400 mg (six capsules), de préférence en une seule prise ou en deux prises égales. La dose quotidienne maximale recommandée est de 3200 mg (huit capsules).

Métastases osseuses ostéolytiques : Quand il y a une augmentation de la résorption osseuse mais pas d'hypercalcémie, la dose initiale recommandée est de 1600 mg/jour. La dose peut être augmentée au besoin, mais ne doit pas dépasser 3200 mg par jour.

Réadministration : Aucune étude contrôlée n'a été menée sur la réadministration du clodronate. Des données cliniques limitées semblent indiquer que, lorsqu'une hypercalcémie s'installe après

le traitement par le clodronate ou pendant la prise par voie orale, on peut augmenter la dose de clodronate administrée par voie orale (jusqu'à concurrence de 3200 mg/jour) ou administrer une perfusion intraveineuse de clodronate (300 mg/jour).

Administration

Perfusion intraveineuse : Le contenu de l'ampoule doit être dilué dans 500 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %, et la perfusion ne doit pas durer moins de deux heures. Le mélange de BONEFOS à d'autres médicaments ou solutions injectables n'a pas été étudié. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la normalisation des taux plasmatiques de calcium, ce qui prend en général entre deux et cinq jours. Le traitement ne doit pas durer plus de sept jours. Il faut assurer une bonne hydratation et surveiller la fonction rénale et le taux sérique de calcium avant et pendant le traitement. Après la perfusion de clodronate, la durée pendant laquelle un taux sérique de calcium cliniquement acceptable est maintenu varie beaucoup d'un patient à l'autre.

Prise par voie orale : Les capsules BONEFOS ne doivent pas être croquées ni prises avec des aliments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le médicament doit être pris avec un verre d'eau au moins deux heures avant ou après un repas ou la prise par voie orale de tout autre médicament.

Quand le médicament doit être pris deux fois par jour, la première prise doit se faire conformément aux recommandations ci-dessus. La seconde prise doit être faite entre les repas, soit plus de deux heures après ou d'une heure avant l'ingestion d'aliments ou de liquides (autres que de l'eau) ou la prise par voie orale de tout autre médicament.

Reconstitution

Produits parentéraux

Format de l'ampoule	Volume de diluant	Volume approximatif de la solution	Concentration nominale
300 mg/5 mL	500 mL de solution saline injectable à 0,9 % ou 500 mL de dextrose injectable à 5 %	505 mL	0,6 mg/mL

Le contenu d'une ampoule de 5 mL doit être dilué dans 500 mL de solution saline injectable à 0,9 % (9 mg/mL) ou de dextrose injectable à 5 % (50 mg/mL) et administré par perfusion. La perfusion ne doit pas durer moins de deux heures.

Le produit dilué peut être conservé à température ambiante pendant au maximum 24 heures.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

On n'a pas de données sur le surdosage aigu par le clodronate. Comme l'administration d'une dose excessive par voie intraveineuse peut causer des lésions rénales, une surveillance de la fonction rénale s'impose. Le surdosage peut causer une hypocalcémie. Quand la dose administrée est trop élevée compte tenu du taux sérique initial de calcium, il faut suivre le patient de près pendant plusieurs jours pour déceler les signes et symptômes d'hypocalcémie et surveiller le taux sérique de calcium (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le traitement du surdosage doit être symptomatique. Il faut assurer une bonne hydratation et administrer au besoin un supplément de calcium par voie orale ou parentérale pour faire normaliser le taux plasmatique de calcium. En cas de surdosage aigu par voie orale, on peut faire boire du lait au patient ou lui faire prendre un antiacide pour lier le clodronate non absorbé.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le clodronate fait partie de la classe des bisphosphonates, substances qui se lient à l'hydroxyapatite et inhibent la formation et la dissolution des cristaux de calcium *in vitro*.

Les bisphosphonates, dont le clodronate, agissent sur le squelette osseux et réduisent la résorption osseuse normale ou anormale. Le mécanisme d'action le plus probable du clodronate semble être la suppression de l'activité ostéoclastique, qui entraîne une réduction de la résorption osseuse. Le clodronate pourrait toutefois aussi exercer des effets inhibiteurs indirects par l'entremise des ostéoblastes, qui régissent la mobilisation et l'activité des ostéoclastes.

Pharmacodynamique

Chez les patients qui répondent au traitement, l'inhibition de l'augmentation de la résorption osseuse par le clodronate atténue l'hypercalcémie des tumeurs malignes avec ou sans métastases osseuses manifestes.

Pendant et après l'administration intraveineuse de clodronate, les taux sériques élevés de calcium diminuent et, dans certains cas, une hypocalcémie survient. La diminution du taux sérique de calcium est rapide : le taux est en général significativement réduit deux jours ou moins après le début du traitement par voie intraveineuse et continue de baisser pendant cinq ou six jours après la fin du traitement.

Le clodronate n'est pas métabolisé et le médicament absorbé est éliminé sous forme inchangée par les reins. Les reins jouent un rôle de premier plan dans l'homéostasie du calcium. Le dysfonctionnement rénal contribue non seulement à l'ostéolyse, mais aussi à la pathogenèse de l'hypercalcémie. Au moment du diagnostic d'hypercalcémie, la déshydratation est marquée chez

la plupart des patients. Les effets antagonistes du calcium sur l'action de l'hormone antidiurétique altèrent le pouvoir de concentration du rein, ce qui entraîne polyurie et pertes liquidiennes excessives. La réduction de l'apport hydrique causée par les nausées, les vomissements et l'état mental contribue aussi à la déshydratation. Avant d'amorcer le traitement par BONEFOS (clodronate disodique) contre l'hypercalcémie, une hydratation énergique et convenable (solution saline isotonique à 0,9 %) doit être entreprise pour contrer le déséquilibre hydrique. La normalisation des taux sanguins de calcium par le clodronate chez les patients convenablement hydratés peut aussi normaliser les taux plasmatiques d'hormone parathyroïdienne sans nuire aux effets du clodronate (réduction de l'élimination urinaire de calcium, d'hydroxyproline et de phosphate).

Pharmacocinétique

Administration par voie intraveineuse

Le profil des concentrations plasmatiques du clodronate administré par voie intraveineuse suit un modèle à deux compartiments, la demi-vie alpha ($t_{1/2\alpha}$) étant d'environ 0,3 heure et la demi-vie bêta ($t_{1/2\beta}$), d'environ 2 heures. La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 13 heures et est responsable de 10 à 15 % de l'élimination urinaire. La clairance totale est d'environ 110 mL/min et la clairance rénale, d'environ 90 mL/min.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 20 L. Environ 20 % de la substance absorbée est liée à l'os. La liaison du clodronate aux protéines sériques est variable, allant de 2 à 36 %.

Métabolisme

Le clodronate n'est pas métabolisé.

Élimination

Le clodronate est surtout éliminé par les reins et entre 60 et 80 % de la dose absorbée est retrouvée dans l'urine dans les 48 heures. La substance liée à l'os (environ 20 % de la substance absorbée) est éliminée plus lentement, à une vitesse qui dépend du renouvellement de la masse osseuse.

Prise par voie orale

Absorption

Après la prise d'une dose unique par voie orale, le clodronate est rapidement absorbé et la concentration sérique maximum est atteinte en 30 minutes. On estime que de 1 à 3 % de la dose ingérée est absorbée.

Métabolisme

Le clodronate n'est pas métabolisé.

Élimination

Le médicament non absorbé est éliminé sous forme inchangée dans les fèces.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Les capsules et la solution pour perfusion intraveineuse BONEFOS (clodronate disodique) doivent être rangées entre 15 et 30 °C.

Une fois diluée, la solution pour perfusion intraveineuse peut être conservée à température ambiante pendant au maximum 24 heures.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules

Une capsule de gélatine dure jaune contient 400 mg de clodronate anhydre (sous forme de tétrahydrate).

Ingrédients non médicinaux : stéarate de calcium, silice anhydre colloïdale, gélatine, oxyde de fer (rouge et jaune), lactose, talc, dioxyde de titane.

Les capsules BONEFOS à 400 mg sont présentées en flacons en polyéthylène haute densité de 120 capsules.

Solution pour perfusion intraveineuse

Un millilitre de la solution pour perfusion intraveineuse contient du clodronate tétrahydraté correspondant à 60 mg de clodronate anhydre, de l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et de l'eau pour préparations injectables.

La solution pour perfusion intraveineuse BONEFOS à 60 mg/mL est présentée en ampoules de 5 mL. Boîte de 5 ampoules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

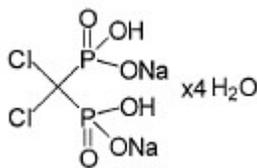
Dénomination commune : clodronate disodique

Nom chimique : tétrahydrate de (dichlorométhylène) bisphosphonate disodique

Formule moléculaire : $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{P}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 360,92

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline inodore blanche ou blanc cassé. Franchement soluble dans l'eau (environ 2,5 g/10 mL), peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'alcool déshydraté et insoluble dans le toluène, l'acétone et l'éther diéthylique. Diverses valeurs de pKa : pKa₁ d'environ 1, pKa₂ de 1,8, pKa₃ de 5,96 et pKa₄ de 9,49.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

Des essais cliniques contrôlés avec répartition aléatoire et des essais cliniques ouverts ont été menés sur le clodronate injectable et les capsules de clodronate. Ils ont montré l'efficacité clinique du clodronate pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et de l'ostéolyse tumorale.

Résultats des essais

Hypercalcémie : Au cours d'un essai à double insu croisé et contrôlé par placebo, le clodronate a été administré par voie orale (3200 mg/jour pendant 4 semaines) à cinq patients présentant une hypercalcémie causée par les métastases osseuses d'un cancer du sein ou du rein. Chez quatre des cinq patients, il y a eu une réduction rapide de la concentration sérique de calcium, la valeur la plus faible ayant été atteinte en sept à dix jours. L'élimination urinaire de calcium a baissé et une augmentation du taux sérique de phosphatases alcalines a été observée. Chez le dernier patient, une paraplégie est soudainement apparue au début du traitement par le clodronate, puis il y a eu une augmentation marquée du taux sérique de calcium et de l'élimination urinaire de calcium; le clodronate a permis de normaliser le taux sérique de calcium et l'élimination urinaire de calcium.

Au cours d'un deuxième essai comparatif à double insu et croisé mené auprès de huit patients présentant une hypercalcémie maligne, l'administration par voie orale 3200 mg de clodronate par jour pendant quatre semaines a été associée à une réduction rapide (dès le troisième jour) du taux sérique moyen de calcium (taux de calcium de 122 mg/L par rapport à 105 mg/L). À la fin du traitement par le clodronate, le taux sérique de calcium était normal chez six des huit patients. La calciurie a baissé de 397 mg/g créatinine/24 heures à 241 mg/g créatinine/24 heures, mais il n'y a pas eu de réduction de l'hydroxyproline, et les taux sériques de phosphore et d'hormone parathyroïdienne sont demeurés normaux.

L'effet de l'administration de clodronate par voie intraveineuse (300 mg pendant jusqu'à 7 jours) a été étudié au cours d'un essai à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo mené auprès de 36 patients présentant une maladie maligne. Le délai de normalisation du taux sérique de calcium a été significativement plus court chez les patients traités par le clodronate; ce taux a été normalisé chez 15 des 18 patients traités par le clodronate par rapport à 3 des 14 patients du groupe placebo.

Au cours d'un essai semblable contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire mené auprès de 27 patients présentant une hypercalcémie (placebo : 12 patients; 12 mg de clodronate par kilogramme par voie i.v. pendant 24 heures : 10 patients; 4 mg de clodronate par kilogramme par voie i.v. pendant 3 jours : 5 patients), il y a eu une réduction significative par rapport au départ du taux sérique de calcium, soit de 0,70 mM/L, chez les patients ayant reçu 4 mg/kg pendant trois jours. Après trois jours, il n'y avait pas de changement global statistiquement significatif par rapport au départ dans le groupe placebo ni dans celui ayant reçu la dose de 12 mg/kg pendant 24 heures.

Ostéolyse tumorale : Un essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire a été mené auprès de patientes présentant des métastases osseuses ostéolytiques d'un cancer du sein. Les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir par voie orale pendant un an tout au plus 1600 mg de clodronate par jour ou un placebo identique en plus d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie. Des 144 patientes inscrites, 137 étaient évaluable (69 dans le groupe traité par le clodronate et 68 dans le groupe placebo). Les groupes étaient bien appariés pour ce qui est de l'âge, de l'indice fonctionnel, de l'état des os (sauf que davantage des femmes traitées par le clodronate avaient déjà subi une fracture) et de la douleur osseuse. Par rapport au placebo, le clodronate a significativement retardé la survenue de nouveaux événements osseux ($p = 0,05$).

Le délai médian de survenue d'un nouvel événement osseux a été de 244 jours dans le groupe traité par le clodronate par rapport à 180 jours dans le groupe placebo. En outre, par rapport aux patientes du groupe placebo, il y a eu chez celles traitées par le clodronate une réduction significative du score de l'échelle visuelle de la douleur ($p < 0,01$) et de la prise d'analgésiques ($p = 0,02$).

Au cours d'un essai à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 173 patientes souffrant de cancer du sein avancé, l'administration par voie orale de 1600 mg de clodronate par jour pendant trois ans a produit des réductions significatives de : a) l'incidence de l'hypercalcémie (28 par rapport à 52 événements/100 années-patientes; $p < 0,01$); b) de l'incidence des fractures vertébrales (84 par rapport à 124 événements/100 années-patientes; $p < 0,025$); et c) du taux global d'événements morbides, dont hypercalcémie, fractures et nécessité d'une radiothérapie pour traiter la douleur osseuse (219 par rapport à 305 événements/100 années-patientes; $p < 0,001$). Une tendance en faveur du clodronate a été observée pour ce qui est du taux de fractures non vertébrales et de la nécessité d'une radiothérapie contre la douleur (surtout la douleur osseuse). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la survie.

On a aussi montré que le clodronate réduisait la morbidité osseuse (incidence de l'hypercalcémie, de la douleur osseuse et des fractures pathologiques) chez les patients souffrant de myélome multiple.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

Le clodronate est défini comme un bisphosphonate d'un point de vue chimique et est un analogue du pyrophosphate naturel. Les bisphosphonates ont une forte affinité pour le tissu minéralisé, comme le tissu osseux. Le clodronate inhibe la résorption osseuse à médiation cellulaire associée aux cultures de calotte crânienne de souris.

In vitro, le clodronate inhibe la précipitation du phosphate de calcium, bloque sa transformation en hydroxyapatite, retarde l'agrégation des cristaux d'apatite, qui forme de plus gros cristaux, et ralentit la dissolution de ces cristaux.

Dans des modèles de rats en croissance, le clodronate inhibe la résorption dans la métaphyse, qui prend une forme de massue et devient sclérosée selon la radiographie. Dans les zones de calcification du cartilage et d'infiltration vasculaire, les septa intracellulaires longitudinaux minéralisés sont conservés plutôt qu'éliminés par l'action des chondroclastes, comme chez les animaux témoins. Au cours d'une étude de trois semaines sur des rats, le clodronate a inhibé la résorption osseuse sans altérer l'ostéof ormation.

L'administration de clodronate à des rats Fischer 344 hypercalcémiques porteurs de tumeurs a provoqué une chute rapide du taux sérique de calcium, la réponse maximale ayant été observée dans les 24 à 48 heures à la dose de 40 mg/kg.

Pharmacocinétique

L'absorption du clodronate est limitée quand il est administré par voie orale. Chez le rat et le cochon miniature, l'absorption totale est d'environ 3 %, approximativement 2 % de la dose étant éliminée dans l'urine et le reste étant retenu dans les os.

La majeure partie du clodronate administré par voie intraveineuse se dépose dans le tissu osseux. La rétention dans le tissu osseux du rat pendant une perfusion intraveineuse de deux minutes a été de 37 % à la dose de 10 mg/kg et de 25 % à la dose de 80 mg/kg le premier jour et avait légèrement baissé après 28 jours, à 26 et 23 %, respectivement. Chez le cochon miniature, la rétention dans le squelette correspond à environ 40 % de la dose administrée par voie intraveineuse.

La majeure partie d'une dose unique administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée dans les fèces, une petite partie seulement étant retrouvée dans l'urine. Chez le rat, de 2,2 à 5,7 % d'une dose de 300 mg/kg est retrouvée dans l'urine et de 73 à 87 % est retrouvée dans les fèces recueillies pendant une période de 96 heures après l'administration. La demi-vie d'élimination sérique ($t_{1/2\beta}$) a été de 7,1 à 8,2 heures chez les rats et de 4,0 à 4,4 heures chez les rates.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacodynamique

L'inhibition de la résorption osseuse par le clodronate chez l'humain a été démontrée par des études histologiques, cinétiques et biochimiques. Toutefois, les mécanismes exacts de l'inhibition de la résorption osseuse sont en partie inconnus. Le clodronate inhibe l'activité des ostéoclastes, ce qui réduit le taux sérique de calcium et l'élimination urinaire de calcium et d'hydroxyproline. Lorsque le clodronate avait été administré seul à des doses qui inhibent la résorption osseuse, on n'a observé aucun effet sur la minéralisation normale de l'os chez l'humain.

Pharmacocinétique

Une description des paramètres pharmacocinétiques figure à la rubrique **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**.

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

Le [Tableau 4](#) présente un résumé des résultats des études de toxicité aiguë.

Tableau 4 : Toxicité aiguë dans diverses espèces

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris (NMRI)	orale	1818
Rat (Sprague-Dawley)	orale	2349
Souris (NMRI)	i.v.	162
Rat (Mol:SRPD)	i.v.	206
Cochon miniature	i.v.	300

Selon les données présentées, la toxicité aiguë par voie orale est faible et la toxicité par voie intraveineuse est modérée.

Les signes cliniques causés par le clodronate, soit diminution de l'activité motrice, convulsions et difficultés à respirer, ont été semblables au cours des études sur la souris, le rat et le cochon miniature. L'hypocalcémie aiguë était probablement la cause immédiate des décès et il se peut que les lésions rénales aient contribué aux décès survenus plus tard.

Toxicité sub-aiguë

Au cours d'études de toxicité par voie intraveineuse d'une durée de deux à quatre semaines sur le rat et le cochon miniature, le principal effet attribué au clodronate a été l'ostéosclérose, laquelle était caractérisée par l'accumulation de trame spongieuse anormale et de nouvelles travées osseuses dans la métaphyse du fémur, de l'ilion et du sternum chez le rat et presque uniquement dans l'ilion chez le cochon. Les changements liés à la dose ont été observés aux doses de 10 à 80 mg/kg chez le rat et de 10 à 60 mg/kg chez le cochon miniature.

On a observé de petits foyers hyalins dans la lamina propria de la muqueuse gastrique après l'administration par voie intraveineuse de 10 mg/kg pendant 28 jours à des cochons miniatures. Après l'administration de clodronate par voie orale à des cochons miniatures, des perturbations gastro-intestinales, des vomissements et une diarrhée n'ont été observés qu'à compter du troisième mois d'une étude de six mois, même à la forte dose de 1000 mg/kg. On a également décelé une toxicité rénale et hépatique, une tendance aux saignements et une baisse du nombre de lymphocytes accompagnée d'une réduction du poids du thymus, mais uniquement après l'exposition aux plus fortes doses. Les doses auxquelles les premiers signes de toxicité sont apparus figurent au [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Doses auxquelles les premiers signes de toxicité sont apparus chez le rat et le cochon miniature

Espèce	Lymphopénie et réduction du poids du thymus	Toxicité rénale	Toxicité hépatique	Tendance aux saignements
Rat	60 mg/kg i.v.	100 mg/kg i.v.	100 mg/kg i.v.	60 mg/kg i.v.
Cochon miniature	Non décelées	60 mg/kg i.v.	100 mg/kg i.v.	Aucune

Toxicité chronique

Administré par voie orale à raison de 100, 250 et 400 mg/kg par jour pendant 52 semaines à des rats Sprague-Dawley, le clodronate n'a pas causé de hausse manifeste de la morbidité ni de la mortalité. Les changements réversibles survenus comprennent chute des poils et augmentation des taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate-aminotransférase à la plus faible dose, ainsi que réduction des taux de protéines totales dans le sérum, de cholestérol, de glucose et de fibrinogène dans le plasma. Des réductions liées à la dose du poids du foie, des reins, du cœur et de la rate ont été observées avec toutes les doses. L'allongement métaphysaire produit par le médicament dans tous les os examinés était lié à la dose et irréversible.

Administré par voie orale à raison de 100 à 1000 mg/kg par jour pendant six et douze mois à des cochons miniatures Gottingen, le clodronate a entraîné des changements de la substance spongieuse des os, les travées étant disposées en rangées longitudinales serrées. On a retrouvé dans la lamina propria de la muqueuse gastrique une matière fibreuse homogène chez les animaux qui avaient reçu 600 mg/kg pendant douze mois et 100 mg/kg pendant six mois. L'examen microscopique de la moelle osseuse n'a pas mis en évidence de changements significatifs de la morphologie ni de la distribution des cellules nucléées dans le sang, et aucune différence quant à la cellularité de la moelle osseuse n'a été observée entre les animaux témoins et les animaux traités à l'examen des coupes histologiques osseuses. Les frottis de moelle osseuse ont mis en évidence une réduction rapide et marquée de l'érythropoïèse ainsi qu'une réduction de la cellularité de la moelle osseuse et de la myélopoïèse chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Des signes microscopiques de néphrotoxicité ont été observés dans les reins de cochons miniatures ayant reçu 1000 mg/kg de clodronate pendant six mois, et on a avancé qu'ils découlaient d'atteintes antérieures, dont lésions tubulaires et glomérulaires et embolisation corticale.

Pouvoir carcinogène

Aucun effet carcinogène n'a été observé au cours des études sur des rats et des souris.

Pouvoir mutagène

Le clodronate n'a pas eu de pouvoir mutagène au cours du test de Ames sur Salmonella, du test du micronoyau chez la souris et d'une étude cytogénétique chez l'humain.

Dans des cellules ovariennes de hamster chinois, le clodronate a produit des aberrations chromosomiques, mais cet effet, bien que reproductible, a été faible et observé seulement en présence d'activation métabolique. Le clodronate n'a pas produit de mutation du locus HGPRT dans des cellules de lymphome de souris. Aucun signe d'activité dommageable pour l'ADN n'a été observé au cours d'un test *in vitro* de réparation de l'ADN sur des hépatocytes de rats.

Reproduction et tératologie

Chez des rates Wistar ayant reçu le clodronate par voie orale à raison de 200, 600 et 1000 mg/kg du 6^e au 19^e jour de la gestation, il n'y a pas eu de différences significatives par rapport aux animaux témoins quant à la taille des portées, aux pertes pré- et post-implantation ni aux malformations manifestes et viscérales. Le clodronate n'a pas eu d'effet tératogène, mais administré par voie orale à raison de plus de 200 mg/kg chez des rates, il a causé des signes de fœtotoxicité se manifestant par une réduction du poids des fœtus et un retard de l'ossification.

Au cours d'une étude de reproduction sur des rates Crl:CDBR, le clodronate a été administré à raison de 50, 100, 200 et 600 mg/kg par jour du 15^e jour de la gestation au 21^e jour après la mise bas. Les doses supérieures ont causé des réductions significatives de la prise de poids par les rates pendant la gestation et, à la dose de 200 mg/kg/jour, le poids des petits a été significativement réduit. Il n'y avait pas assez de petits pour évaluer les effets de la dose de 600 mg/kg/jour, car 21 des 25 rates sont mortes.

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande ont reçu le clodronate à raison de 70, 300 et 700 mg/kg du 6^e au 18^e jour de la gestation. Aucune des doses n'a causé d'effets sur les petits, mais les effets sur les mères ont été fèces molles, réduction de la prise de poids et mort de 6 des 20 animaux recevant la plus forte dose.

RÉFÉRENCES

1. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 1996;14(3):158-70.
2. Ala-Houhala I, Saha H, Liukko-Sipi S, Ylitalo P, Pasternack A. Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(3):699-705.
3. American Academy of Clinical Toxicology. European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Position statement: Gastric lavage. *Clin Toxicol* 1997; 37(5):711-9.
4. Bonjour JP, Rizzoli R. Clodronate in hypercalcemia of malignancy. *Calcif Tissue Int* 1990;46 Suppl:S20-5.
5. Bonjour JP, Rizzoli R. Treatment of hypercalcaemia of malignancy with clodronate. *Bone* 1991;12 Suppl 1:S19-23.
6. Boobis AR, Burley D, Marguerison Davies D, et al. *Therapeutic Drugs*; 1991.
7. Canadian Pharmacists Association. Bisphosphonates: Oral. General Monograph. In: *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS)*. Ottawa; 2006.
8. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48(4):268.
9. Castren-Kortekangas P, Loyttyneimi E, Liukko-Sipi S, Juhakoski A, Smal J, Laitinen K. Pooling of clodronate urinary excretion data: a new pharmacokinetic method to study drugs with highly variable gastrointestinal absorption. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):66-71.
10. Chapuy MC, Meunier PJ, Alexandre CM, Vignon EP. Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases. *J Clin Invest* 1980;65(5):1243-7.
11. Conrad KA, Lee SM. Clodronate kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(1):114-20.
12. Delmas P, Chapuy MC, Vignon E, Briancon D, Charhon S, Meunier PJ. [Dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) treatment of hypercalcaemia produced from bone metastases (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1982;11(19):1471-4.
13. Delmas PD. The use of clodronate in multiple myeloma. *Bone* 1991;12 Suppl 1:S31-4.
14. Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K, et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1983;1(8317):146-9.

15. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Holmstrom T, Taube T, Lamberg-Allardt C, et al. Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet* 1985;1(8438):1155-6.
16. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Lamberg-Allardt C, Borgstrom GH. Treatment of skeletal disease in breast cancer: a controlled clodronate trial. *Bone* 1987;8 Suppl 1:S53-6.
17. Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(6):319-26.
18. Fleisch H. Bisphosphonates--history and experimental basis. *Bone* 1987;8 Suppl 1:S23-8.
19. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991;42(6):919-44.
20. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. San Diego (CA): Academic Press; 2000.
21. Hamdy NA, McCloskey EV, Brown CB, Kanis JA. Effects of clodronate in severe hyperparathyroid bone disease in chronic renal failure. *Nephron* 1990;56(1):6-12.
22. Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP, Baquiran DC, Shane E, Canfield RE. Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981;94(3):312-6.
23. Kanis JA, O'Rourke N, McCloskey EV. Consequences of neoplasia induced bone resorption and the use of clodronate [review]. *Internat J Oncol* 1994;5:713-31.
24. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19(6):663-7.
25. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246(1):67-74.
26. Kylmala T, Castren-Kortekangas P, Seppanen J, Ylitalo P, Tammela TL. Effect of concomitant administration of clodronate and estramustine phosphate on their bioavailability in patients with metastasized prostate cancer. *Pharmacol Toxicol* 1996;79(3):157-60.
27. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992;340(8827):1049-52.

28. Laitinen K, Patronen A, Harju P, Loyttyniemi E, Pylkkanen L, Kleimola T, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone* 2000;27(2):293-6.
29. Laitinen K, Taube T. Clodronate as a cause of aminotransferase elevation. *Osteoporos Int* 1999;10(2):120-2.
30. Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Treatment with clodronate in patients with hypercalcemia secondary to malignancy. *Ups J Med Sci* 1987;92(3):259-63.
31. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
32. Mayordomo JI, Rivera F. Severe hypocalcaemia after treatment with oral clodronate and aminoglycoside. *Ann Oncol* 1993;4(5):432-3.
33. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100(2):317-25.
34. Merigian KS, Blaho K. Diagnosis and management of the drug overdose patient. *Am J Ther* 1997;4(2-3):99-113.
35. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4253-4.
36. Paterson AD, Kanis JA, Cameron EC, Douglas DL, Beard DJ, Preston FE, et al. The use of dichloromethylene diphosphonate for the management of hypercalcaemia in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1983;54(1):121-32.
37. Paterson AH, 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;11(1):59-65.
38. Pecherstorfer M, Schilling T, Janisch S, Woloszczuk W, Baumgartner G, Ziegler R, et al. Effect of clodronate treatment on bone scintigraphy in metastatic breast cancer. *J Nucl Med* 1993;34(7):1039-44.
39. Pedersen-Bjergaard U, Myhre J. Severe hypocalcaemia [corrected] after treatment with diphosphonate and aminoglycoside. *Bmj* 1991;302(6771):295.
40. Plosker GL, Goa KL. Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1994;47(6):945-82.
41. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72(5):1289-93.

42. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989;2(8673):1180-2.
43. Rastad J, Benson L, Johansson H, Knuutila M, Pettersson B, Wallfelt C, et al. Clodronate treatment in patients with malignancy-associated hypercalcemia. *Acta Med Scand* 1987;221(5):489-94.
44. Ritch PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990;17(2 Suppl 5):26-33.
45. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Bisphosphonate-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *Lancet* 1994;343(8894):426-7.
46. 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;62(5):527-34.
47. Saha H, Castren-Kortekangas P, Ojanen S, Juhakoski A, Tuominen J, Tokola O, et al. Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J Bone Miner Res* 1994;9(12):1953-8.
48. Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Steinberg SF, Stoddart K, Canfield RE, et al. Therapy of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Am J Med* 1982;72(6):939-44.
49. Siris ES, Sherman WH, Baquiran DC, Schlatterer JP, Osserman EF, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980;302(6):310-5.
50. Urwin GH, Yates AJ, Gray RE, Hamdy NA, McCloskey EV, Preston FE, et al. Treatment of the hypercalcaemia of malignancy with intravenous clodronate. *Bone* 1987;8 Suppl 1:S43-51.
51. Walker P, Watanabe S, Lawlor P, Hanson J, Pereira J, Bruera E. Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. *Ann Oncol* 1997;8(9):915-6.
52. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1104-7.
53. Witte RS, Koeller J, Davis TE, Benson AB, 3rd, Durie BG, Lipton A, et al. Clodronate. A randomized study in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1987;147(5):937-9.
54. Yakatan GJ, Poynor WJ, Talbert RL, Floyd BF, Slough CL, Ampulski RS, et al. Clodronate kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(3):402-10.

55. Ziegler R, Scharla SH. Treatment of tumor hypercalcemia with clodronate. Recent Results Cancer Res 1989;116:46-53.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr BONEFOS® clodronate disodique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BONEFOS et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur BONEFOS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

BONEFOS est utilisé dans les cas suivants :

- traitement de l'hypercalcémie causée par une tumeur maligne (taux élevé de calcium dans le sang chez les adultes qui souffrent de cancer)
- traitement d'appoint des métastases osseuses ostéolytiques (destruction des os résultant de la propagation des cellules cancéreuses dans les os).

Effets du médicament

BONEFOS fait partie d'un groupe de médicaments appelés bisphosphonates. BONEFOS se lie fortement aux os et bloque la fonction des cellules responsables de la résorption osseuse, ce qui fortifie les os et contribue à soulager les douleurs osseuses et à prévenir d'autres problèmes des os (tels que les fractures). BONEFOS prévient aussi la libération excessive de calcium dans le sang (hypercalcémie).

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre BONEFOS si :

- vous êtes atteint d'une maladie rénale grave
- vous souffrez de graves problèmes de l'estomac ou de l'intestin
- vous êtes enceinte ou vous allaitez
- vous recevez un traitement par un autre bisphosphonate
- vous êtes allergique aux bisphosphonates, au clodronate disodique ou à un des ingrédients de BONEFOS ou des composants du contenant.

Ingrédient médicinal

clodronate disodique

Ingrédients non médicinaux

Capsules : stéarate de calcium, silice anhydre colloïdale, gélatine, oxyde de fer (rouge et jaune), lactose, talc, dioxyde de titane.

Solution injectable : hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Présentations

Capsules : Les capsules BONEFOS sont jaunes et contiennent 400 mg de clodronate disodique. Elles sont présentées en flacons de plastique de 120 capsules.

Solution injectable : La solution injectable BONEFOS est présentée en ampoules de verre de 5 mL contenant 60 mg/mL de clodronate disodique anhydre. La solution doit être diluée avant la perfusion.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer le traitement par BONEFOS, consultez votre médecin dans les cas suivants :

- vous avez des problèmes rénaux, ce qui pourrait exiger une réduction de la dose
- vous avez des problèmes de l'estomac ou de l'intestin
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte, car BONEFOS ne doit pas être pris pendant la grossesse
- vous allaitez, car BONEFOS ne doit pas être pris pendant l'allaitement
- vous avez déjà présenté une réaction allergique à BONEFOS (ou à un autre médicament de la classe des bisphosphonates) ou à un autre ingrédient du médicament ou des composants du contenant
- vous prenez un autre bisphosphonate
- vous avez des problèmes dentaires ou devez subir une intervention dentaire
- vous avez des ulcères dans la bouche.

Une ostéonécrose de la mâchoire, trouble rare caractérisé par la perte de substance osseuse de la mâchoire, a été signalée chez des patients cancéreux traités par les bisphosphonates. La majorité des cas étaient associés à une intervention dentaire telle qu'une extraction.

Votre médecin pourrait vous demander :

- si vous fumez
- si vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes dentaires ou une maladie des gencives
- si vous portez des dentiers qui ne sont pas bien ajustés
- si vous présentez au même moment d'autres maladies pertinentes telles que l'anémie (faible nombre de globules rouges), ou une affection qui fait en sorte que votre sang ne coagule pas bien.

Les autres facteurs qui pourraient augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sont les suivants :

- chimiothérapie
- radiothérapie
- traitement par un stéroïde (p. ex. la cortisone)
- cancer sous-jacent
- infection
- mauvaise hygiène buccale.

En présence d'un de ces facteurs de risque, vous devez subir un examen dentaire avant de commencer le traitement par BONEFOS. Votre dentiste doit savoir que vous êtes atteint d'un cancer et connaître les traitements que vous recevez. Communiquez avec votre médecin si votre état change et si vous présentez de tels facteurs de risque. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre BONEFOS jusqu'à ce que votre état s'améliore (p. ex. guérison de vos ulcères ou amélioration de vos facteurs de risque).

Des fractures inhabituelles de l'os de la cuisse ont été associées aux bisphosphonates.

Communiquez avec votre médecin en cas de douleur, de faiblesse ou de gêne touchant la cuisse, la hanche ou l'aîne, car il pourrait s'agir des premiers signes d'une fracture possible de l'os de la cuisse.

Des troubles visuels (oculaires) ont été associés aux bisphosphonates, dont inflammation, infection et/ou irritation de l'œil. Les patients qui présentent un trouble oculaire autre qu'une conjonctivite simple doivent être adressés à un ophtalmologue pour subir une évaluation. Communiquez avec votre médecin en cas d'inflammation, d'infection et/ou d'irritation de l'œil.

L'effet de BONEFOS sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'est pas connu.

Comme il n'existe aucune expérience clinique chez les enfants, BONEFOS n'est recommandé que chez les adultes.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou prévoyez prendre d'autres médicaments de prescription ou en vente libre, vous devez le dire à votre médecin avant de commencer le traitement par BONEFOS.

Les médicaments qui pourraient interagir avec BONEFOS comprennent les suivants :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), surtout le diclofénac
- autres bisphosphonates
- autres médicaments qui réduisent le taux de calcium, dont corticostéroïdes, phosphate, calcitonine, mithramycine et diurétiques de l'anse (p. ex. furosémide)
- aminosides (des antibiotiques)
- phosphate d'estramustine

- antiacides
- compléments alimentaires contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium.

Les capsules BONEFOS doivent être prises avec un verre d'eau au moins deux heures avant ou après un repas, parce que les aliments peuvent réduire la quantité de BONEFOS absorbée par l'organisme.

Les capsules BONEFOS ne doivent jamais être prises avec du lait ou des aliments contenant du calcium ou d'autres cations bivalents, car ceux-ci nuisent à l'absorption de BONEFOS.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Suivez à la lettre les directives sur la prise du médicament et, en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

BONEFOS injectable :

- 300 mg/jour par perfusion lente dans une veine

Capsules BONEFOS :

- Hypercalcémie causée par une tumeur maligne : de 1 600 à 2 400 mg (quatre à six capsules) par jour. La dose quotidienne maximale est de 3 200 mg (huit capsules). Vous pouvez prendre votre dose quotidienne en une seule prise ou la diviser en deux prises.
- Métastases osseuses ostéolytiques causées par une tumeur maligne : 1 600 mg (quatre capsules) par jour au départ. La dose quotidienne maximale est de 3 200 mg (huit capsules).

Les capsules BONEFOS doivent être prises avec un verre d'eau au moins deux heures avant ou après un repas ou la prise par voie orale de tout autre médicament.

Avalez les capsules BONEFOS sans les croquer.

Pendant le traitement par BONEFOS, vous devrez boire suffisamment de liquides ou être hydraté.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris ou administré une dose excessive de BONEFOS, communiquez sans tarder avec un médecin ou un centre antipoison.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose du médicament, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et continuez de prendre le médicament comme d'habitude.

Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, BONEFOS peut avoir, en plus de ses effets favorables, certains effets indésirables.

L'effet secondaire ci-dessous a été très souvent signalé :

- taux élevés de transaminases (un groupe d'enzymes hépatiques), mais à l'intérieur des valeurs normales.

Les effets secondaires suivants ont souvent été signalés :

- nausées
- vomissements
- mal d'estomac
- diarrhée
- taux d'enzymes hépatiques plus de deux fois plus élevés que les valeurs normales sans altération de la fonction hépatique.

Les effets secondaires suivants ont rarement été signalés :

- faibles taux de calcium dans le sang accompagnés de symptômes (p. ex. crampes ou spasmes musculaires)
- augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne (hormone sécrétée par les petites glandes accolées à la glande thyroïde) dans le sérum associée à une diminution du taux de calcium dans le sérum
- augmentation des taux de phosphatase alcaline dans le sang (chez les patients qui présentent une maladie métastatique, cette augmentation peut aussi être causée par une maladie du foie ou des os)
- éruption cutanée causée par une allergie au médicament.

Les effets secondaires suivants ont été signalés depuis la commercialisation :

- graves lésions rénales (surtout après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate)
- constriction des voies aériennes (causée par une réaction d'hypersensibilité ou chez des patients présentant un asthme avec intolérance à l'acide acétylsalicylique)
- réactions cutanées allergiques et hyperactivité des glandes parathyroïdes qui régissent le taux de calcium dans le sang
- cas isolés d'insuffisance rénale, ayant dans de rares cas été mortelle, surtout chez des patients qui prenaient aussi un AINS, la plupart du temps le diclofénac
- douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses (symptômes apparus de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par BONEFOS).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin	
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
Inconnu	Fractures anormales de l'os de la cuisse		✓
	Inflammation, infection et/ou irritation de l'œil		✓
	Symptômes d'ostéonécrose de la mâchoire qui peuvent comprendre les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • douleur, enflure ou infection des gencives • déchaussement des dents • mauvaise guérison des gencives • engourdissement ou lourdeur de la mâchoire. 		✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par BONEFOS, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver BONEFOS à température ambiante (entre 15 et 30 °C), hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous :

Rendez-vous sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet

Composez sans frais le 1-866-234-2345

Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :

- sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
- par la poste :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice de l'adresse 0701E
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada :
www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du dépliant :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 30 mars 2017

© 2017, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc