COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

*sévéramer (carbonate)***RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable**

B/90 (CIP : 34009 396 707 9 9)

RENVELA 800 mg, comprimé pelliculé

B/180 (CIP : 34009 396 702 7 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2012)	V03AE02 (Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Renvela est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none">• le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale,• le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l. <p>Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 10/06/2009 (procédure centralisée) Rectificatifs du 6/11/2010, 22/12/2011 et 21/04/2014. (cf. 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	V Divers V03 Tous autres médicaments V03A Tous autres médicaments V03AE Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie V03AE02 sevelamer

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 22/09/2010 (JO du 28/09/2010).

Dans l'avis d'inscription du 21 octobre 2009, la Commission a conclu à un SMR important et à l'absence d'amélioration du service médical rendu par RENVELA dans ses indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« RENVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

RENVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté deux publications^{1,2} dont l'objectif était de comparer l'impact des chélateurs calciques et non calciques sur la mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques dont une méta-analyse.

Selon cette méta-analyse² récente de 11 études comparatives, randomisées et ayant inclus un total de 4 600 patients, les chélateurs de phosphore sans calcium seraient associés à une diminution de la mortalité de 22% par rapport à ceux qui en contiennent. Ce résultat doit être interprété avec prudence pour plusieurs raisons :

- les études dont le poids dans la méta-analyse est le plus élevé (Suki et Wilson) sont à haut risque de biais ;
- il n'y a pas eu de comité de validation centralisée pour les événements critiques dans les essais et le suivi a été généralement de courte durée ;
- l'existence d'hétérogénéité entre les études ne peut être formellement écartée (p=0,09) ;
- « l'équivalence » supposée entre carbonate et acétate de calcium reste hypothétique ;
- un biais de publication ne peut être écarté ;
- aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée (en particulier combien de nouveaux essais seraient nécessaires pour confirmer/infirmer les résultats actuels).

De plus, aucune étude comparative randomisée n'a établi de différence en termes de morbidité entre les différents chélateurs de phosphore.

L'étude de Di Iorio et al. 2014, portant sur seulement 239 patients, ne sera pas détaillée car prise en compte dans la méta-analyse présentée ci-dessus.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période de juin 2009 à octobre 2014) qui n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications ont été apportées au RCP (cf. annexe 1), notamment :

- une harmonisation des effets indésirables de RENVELA avec ceux de RENAGEL, autre spécialité à base de sevelamer. Ainsi ont été ajoutés à la rubrique 4.8 les risques prurit, éruption cutanée et perforation intestinale.
- une mise en garde sur les difficultés possibles de déglutition et le risque d'étouffement.

► Le laboratoire a présenté les résultats de deux études post-AMM réalisées dans le cadre du PGR :

- une étude observationnelle dont l'objectif était d'évaluer le profil de tolérance de RENVELA chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, non dialysés, ayant une hyperphosphorémie $\geq 1,78$ mmol/l. Cette étude a inclus 210 patients issus de 27 centres, suivis pendant 1 an ou jusqu'à leur première dialyse. Quarante-six effets indésirables ont été rapportés chez 33 patients (15,7% des patients inclus). Les effets les plus rapportés étaient des troubles digestifs : nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, vomissement, douleur abdominale. Aucun décès ni effet indésirable grave considéré lié à RENVELA n'a été rapporté. Chez 16 patients, 19 effets ont été responsables d'un arrêt de traitement (essentiellement

¹ B. Di Iorio, et al. Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. Clin J Am Soc Nephrol 7: 487–493, 2012.

² Jamal SA, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1268–77.

constipation, puis nausée, diarrhée et douleur abdominale haute). Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu pour RENVELA.

- une étude avait pour objectif de comparer le taux de péritonite en dialyse péritonéale des patients traités par sevelamer à celui des patients non traités par sevelamer. Cette analyse a été réalisée à partir des données du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF). Il n'a pas été mis en évidence d'association entre péritonite et sevelamer en comparaison avec les autres chélateurs de phosphates (HR = 1,03 ; IC_{95%}[0,76-1,39]).

Sur la base de ces résultats, le PRAC a approuvé en décembre 2014 la suppression des péritonites chez les patients traités par dialyse péritonéale des risques potentiels avec RENVELA devant être suivis dans le plan de gestion des risques.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2015), RENVELA a fait l'objet de 4 676 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité en ville ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance rénale chronique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 octobre 2009, la place de RENVELA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 octobre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'hyperphosphorémie, surtout par ses complications osseuses et cardiovasculaires, peut être une situation grave chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

► RENVELA entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses prises en charge, constituées par les autres chélateurs de phosphates : un autre sel de sevelamer (sous forme de chlorhydrate), le carbonate de lanthane et les sels de calcium (sous forme de carbonate ou d'acétate).

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

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

³ Ismail M. et al. Oral phosphate binders for the management of serum Phosphate levels in dialysis patients. J Ren Care 2009;35 Suppl 1:65-70.

⁴ Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Workgroup. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013;3:1-150.

⁵ Hutchinson A. Oral phosphate binders. Kidney Int 2009;75:904-914.

⁶ Tonelli M, Pannu N et Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. NEJM 2010;362:1312-24.

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 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : Modifications de RCP

	RCP au 10 juin 2009	Nouveau RCP (Variations du 6 septembre 2010 et du 22 décembre 2011 - renouvellement d'AMM du 21 mars 2014)
<p>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>L'efficacité et la tolérance de Renvela n'ont pas été étudiées chez des enfants de moins de 18 ans.</p> <p>La tolérance et l'efficacité de Renvela n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, Renvela n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.</p> <p>La tolérance et l'efficacité de Renvela n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dysphagie - troubles de la déglutition - troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières - maladie intestinale inflammatoire évolutive - chirurgie gastro-intestinale lourde <p>Par conséquent, Renvela doit être utilisé avec prudence chez ces patients.</p> <p><u>Occlusion intestinale et iléus / subiléus</u> Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.</p> <p><u>Vitamines liposolubles</u> Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K,</p>	<p>➤ Modification du 22 décembre 2011 et du 21 mars 2014:</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Renvela n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, Renvela n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Renvela n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dysphagie - troubles de la déglutition - troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières - maladie intestinale inflammatoire évolutive - chirurgie gastro-intestinale lourde <p>Par conséquent, Renvela doit être utilisé avec prudence chez ces patients.</p> <p><u>Occlusion intestinale et iléus / subiléus</u> Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.</p> <p><u>Vitamines liposolubles</u> Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent</p>

RCP au 10 juin 2009	Nouveau RCP (Variations du 6 septembre 2010 et du 22 décembre 2011 - renouvellement d'AMM du 21 mars 2014)
<p>dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par Renvela des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de Renvela. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.</p> <p><u>Carence en folates</u> Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par Renvela.</p> <p><u>Hypocalcémie / hypercalcémie</u> Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Renvela ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.</p> <p><u>Acidose métabolique</u> Les patients présentant une insuffisance rénale chronique sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.</p> <p><u>Péritonite</u></p>	<p>présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par Renvela des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de Renvela. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.</p> <p><u>Carence en folates</u> Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par Renvela.</p> <p><u>Hypocalcémie / hypercalcémie</u> Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Renvela ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.</p> <p><u>Acidose métabolique</u> Les patients présentant une insuffisance rénale chronique sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.</p>

RCP au 10 juin 2009	Nouveau RCP (Variations du 6 septembre 2010 et du 22 décembre 2011 - renouvellement d'AMM du 21 mars 2014)
	<p>Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans une étude clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.</p> <p><u>Antiarythmiques et anticonvulsivants</u> Renvela doit être administré avec précaution chez les patients traités par des antiarythmiques ou des anticonvulsivants (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Hypothyroïdie</u> Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Traitement chronique au long cours</u> Lors d'un essai clinique d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Hyperparathyroïdie</u> Renvela n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie.</p>
	<p><u>Péritonite</u> Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans une étude clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.</p> <p><u>Difficultés de déglutition et risque d'étouffement</u> Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de Renvela ont été signalés. Pour la plupart, il s'agissait de patients avec une comorbidité, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies oesophagiennes. Une attention particulière devrait être apportée lorsque Renvela est prescrit à des patients présentant des difficultés de déglutition. Dans ce cas, l'administration de Renvela en poudre pour suspension buvable doit être envisagé.</p> <p><u>Hypothyroïdie</u> Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Traitement chronique au long cours</u> Lors d'un essai clinique d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Hyperparathyroïdie</u> <i>Renvela n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie.</i></p>

	RCP au 10 juin 2009	Nouveau RCP (Variations du 6 septembre 2010 et du 22 décembre 2011 - renouvellement d'AMM du 21 mars 2014)														
	<p>Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).</p>	<p>Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).</p>														
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>La tolérance du sevelamer (sous forme de sels carbonate ou chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse traités sur une période de 4 à 50 semaines (724 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 245 par le carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale traités sur une période de 12 semaines (tous traités par le chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés traités sur une période de 8 à 12 semaines (79 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 49 par le carbonate de sevelamer). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % des patients) possiblement ou probablement liés au sevelamer appartenaient tous au système classe- organe « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Ces données sont listées par fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), inconnue (ne pouvant pas être estimée par les données disponibles).</p> <table border="1" data-bbox="443 1230 1227 1390"> <thead> <tr> <th colspan="2">Affections gastro-intestinales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Très fréquent :</td> <td>nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation</td> </tr> <tr> <td>Fréquent :</td> <td>diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales</td> </tr> </tbody> </table>	Affections gastro-intestinales		Très fréquent :	nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation	Fréquent :	diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales	<p>➤ Modification du 6 septembre 2010 et du 21 mars 2014:</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité :</u> Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.</p> <p><u>Liste des effets indésirables sous forme de tableau</u> La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse traités sur une période de 4 à 50 semaines (724 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 245 par le carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale traités sur une période de 12 semaines (tous traités par le chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés traités sur une période de 8 à 12 semaines (79 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 49 par le carbonate de sevelamer). Les effets indésirables sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée par les données disponibles).</p> <table border="1" data-bbox="1283 1230 2067 1420"> <thead> <tr> <th colspan="2">Affections gastro-intestinales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Très fréquent :</td> <td>nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation</td> </tr> <tr> <td>Fréquent :</td> <td>diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée :</td> <td>prurit, éruption cutanée,</td> </tr> </tbody> </table>	Affections gastro-intestinales		Très fréquent :	nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation	Fréquent :	diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales	Fréquence indéterminée :	prurit, éruption cutanée,
Affections gastro-intestinales																
Très fréquent :	nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation															
Fréquent :	diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales															
Affections gastro-intestinales																
Très fréquent :	nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation															
Fréquent :	diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales															
Fréquence indéterminée :	prurit, éruption cutanée,															

RCP au 10 juin 2009	Nouveau RCP (Variations du 6 septembre 2010 et du 22 décembre 2011 - renouvellement d'AMM du 21 mars 2014)
	<p>Expérience depuis la mise sur le marché : de très rares cas (fréquence estimée < 1/10 000) d'occlusion intestinale et d'iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer.</p>
<p><i>obstruction intestinale, iléus/subiléus et perforation intestinale</i></p> <p>Expérience depuis la mise sur le marché : de très rares cas (fréquence estimée < 1/10 000) occlusion intestinale et iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer.</p>	