



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 juin 2018

chlorhydrate de sévélamer

RENAGEL 800 mg, comprimé pelliculé

B/180 (34009 357 265 9 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	V03AE02 (Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale. RENAGEL 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 prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 23/04/2001 (procédure centralisée); Rectificatif du 31/08/2016.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 V V03 V03A V03AE V03AE02	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie Sévélamer

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/05/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 4 septembre 2013, la Commission a considéré que le SMR de RENAGEL restait important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale.

RENAGEL 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 prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04.1 Efficacité

■ Une méta-analyse en réseau¹ a évalué l'efficacité de 8 chélateurs de phosphore dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC). Une différence significative de la mortalité toutes causes (critère de jugement principal) en faveur du sevelamer versus chélateurs du phosphore calciques (sels de calcium, acétate de calcium, carbonate de calcium) a été observée (OR=0,37 IC_{95%} [0,17 ; 0,79]). En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre le sevelamer et les chélateurs non calciques, à savoir le lanthane, le fer et le colestilan (respectivement OR=0,46 IC_{95%}[0,08 ; 2,70], OR=1,09 IC_{95%} [0,23 ; 5,21] et OR=0,58 IC_{95%} [0,05 ; 7,39]).

■ Une méta-analyse² a évalué l'efficacité du sevelamer et des chélateurs du phosphore calciques (CPBC) chez des patients dialysés. Une différence significative de la mortalité toutes causes (critère de jugement principal) en faveur du sevelamer a été observée en comparaison aux CPBC (RR=0,54 IC_{95%} [0,32 ; 0,93]). Toutefois, une analyse en sous-groupe a montré que si la mortalité toutes causes a été significativement inférieure lors du traitement par sevelamer en comparaison au traitement par le carbonate de calcium (RR=0,35 IC_{95%} [0,22 ; 0,56]), il n'a pas eu de différence statistiquement significative entre le sevelamer et l'acétate de calcium ou les sels de calcium. De plus, aucune différence significative entre les produits n'a été observée sur le critère de la mortalité cardio-vasculaire.

■ Une méta-analyse³ a comparé l'efficacité du sevelamer à celui de CPBC chez des patients dialysés. Les critères de jugement principaux ont évalué le niveau de calcification cardiovasculaire à l'aide du score calcique coronaire (CAC) et du score de calcification aortique (ACS). Une différence significative en faveur du sevelamer a été observée, à la fois pour le score CAC (p=0,0004) et le score ACS (p=0,003). Aucune différence significative n'a été observée sur la mortalité toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire (critères secondaires) entre les deux traitements.

■ Une étude⁴ randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, a comparé l'efficacité du sevelamer à celle des CPBC en termes de mortalité cardiovasculaire chez des adultes présentant une IRC de stade 5 et nouvellement dialysés. La mortalité imputable aux arythmies (critère de jugement principal) a été significativement inférieure dans le groupe sevelamer par rapport au groupe CPBC (2 versus 27 décès, HR= 0,06 IC_{95%} [0,01 ; 0,25], p<0,001).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

¹ Palmer SC, Gardner S, Tonelli M et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):691-702.

² Patel L, Bernard LM, Elder GJ et al. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;11(2):232-44.

³ Wang C, Liu X, Zhou Y et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10(7):e0133938.

⁴ Di Iorio B, Molony D, Bell C et al. Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62(4):771-8.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2012 au 30 octobre 2016).
- ▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP (cf. annexe) ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables » (ajout de l'acidose, augmentation de la chlorémie et hypersensibilité). Parmi les « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est ajouté le risque de troubles inflammatoires gastro-intestinaux. Il est aussi ajouté l'interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
- ▀ Ces données ne modifient pas le profil de tolérance de cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2017), RENAGEL a fait l'objet d'environ 3 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperphosphorémie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁵.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 4 septembre 2013, la place de RENAGEL 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 4 septembre 2013 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 souffrant d'insuffisance rénale chronique.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par les chélateurs calciques utilisés seuls ou en association avec le carbonate de magnésium et le carbonate de lanthane.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.

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

⁵ KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Juillet 2017. Disponible en ligne : <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>

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 l'indication de l'AMM.

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

► **Conditionnement**

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

ANNEXE

Ancien RCP	Nouveau RCP
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
<p><i>Augmentation des doses et posologie d'entretien</i></p> <p>La concentration sérique de phosphate doit être régulièrement contrôlée et la dose de Renagel ajustée en conséquence, en vue de réduire ce taux à 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) ou moins.</p>	<p><i>Augmentation des doses et posologie d'entretien</i></p> <p>La concentration sérique de phosphate doit être régulièrement contrôlée et la dose de chlorhydrate de sevelamer augmentée par paliers de 0.8 g trois fois par jour (2.4 g/j) en vue de réduire ce taux à 1,76 mmol/L (5,5 mg/dl) ou moins.</p>
<p><i>Mode d'administration</i></p> <p>Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer.</p>	<p><i>Mode d'administration</i></p> <p>Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<p><i>Péritonite</i></p> <p>[...]La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale (DP). Dans une étude clinique avec Renagel, plusieurs cas de péritonite ont été rapportés. Par conséquent, les patients sous DP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de vérifier le respect des conditions d'asepsie et d'identifier précocement les symptômes et signes de péritonite afin d'assurer une prise en charge rapide</p>	<p><i>Péritonite</i></p> <p>[...]La péritonite est une complication connue survenant chez les patients sous dialyse péritonéale (DP). Dans une étude clinique avec Renagel, plusieurs cas de péritonite ont été rapportés. Par conséquent, les patients sous DP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'assurer le respect des conditions d'asepsie et la reconnaissance précoce de tous les signes et symptômes associés à une péritonite ainsi que sa prise en charge rapide</p>
<p><i>Difficultés de déglutition et risque d'étouffement</i></p> <p>Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de Renagel ont été signalés. Pour la plupart, il s'agissait de patients avec une co morbidité, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. Une attention particulière devrait être apportée lorsque Renagel est prescrit à des patients présentant des difficultés de déglutition.</p>	<p><i>Difficultés de déglutition et risque d'étouffement</i></p> <p>Des difficultés pour avaler les comprimés de Renagel ont été signalés dans de rares cas. Pour la plupart, il s'agissait de patients ayant des co-morbidités associées, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. Une attention particulière doit être apportée lorsque Renagel est prescrit à des patients présentant des troubles de la déglutition.</p>
<p><i>Antiarythmiques et anticonvulsivants</i></p> <p>Renagel ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également des antiarythmiques et des anticonvulsivants (voir rubrique 4.5).</p>	
<p><i>Hypothyroïdie</i></p> <p>Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie traitée par levothyroxine et recevant du chlorhydrate de sevelamer est recommandée (voir rubrique 4.5).</p>	<p><i>Hypothyroïdie</i></p> <p>Chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée par levothyroxine et recevant du chlorhydrate de sevelamer, une surveillance plus étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).</p>

<p><i>Hyperparathyroïdie</i></p> <p>[...]</p> <p>Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel 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 concentrations d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).</p>	<p><i>Hyperparathyroïdie</i></p> <p>[...]</p> <p>Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25 – dihydroxy D3 ou un analogue, pour réduire les concentrations d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).</p>
<p>[...]</p>	<p>[...] <i>Troubles inflammatoires gastro-intestinaux</i></p> <p>Des cas graves de troubles inflammatoires affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites..) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés dans la littérature. Cependant, la relation de cause à effet entre les cristaux de sevelamer et la survenue de tels troubles n'a pas été démontrée. Le traitement par chlorhydrate ou carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.</p>
<p>4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p>	<p>4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p>
<p>Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.</p>	<p><u>Dialyse</u></p> <p>Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.</p>
<p>Dans les études d'interaction portant sur des volontaires sains, Renagel a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine approximativement de 50 % lorsqu'elle était administrée avec Renagel.</p>	<p><u>Ciprofloxacine</u></p> <p>Dans les études d'interaction portant sur des volontaires sains, le chlorhydrate de sevelamer a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine approximativement de 50 % lorsqu'elle était administrée avec Renagel.</p>
<p>Les patients qui recevaient des antiarythmiques pour traiter une arythmie ou des anticonvulsivants pour traiter des troubles épileptiques ont été exclus des essais cliniques. Renagel ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également ces classes de médicament.</p>	<p><i>Antiarythmiques et anticonvulsivants</i></p> <p>Les patients qui recevaient des médicaments anti-arythmiques pour traiter une arythmie ou des médicaments anticonvulsivants pour traiter des troubles épileptiques ont été exclus des essais cliniques. Le chlorhydrate de sevelamer ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également ces médicaments.</p>

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations de TSH ont été rapportés chez des patients traités conjointement par l'évothyroxine et Renagel. Par conséquent, une surveillance plus étroite des concentrations de TSH est recommandée chez les patients recevant ces deux médicaments.	<u>L'évothyroxine</u> Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations de thyroïdostimuline (TSH) ont été rapportés chez des patients traités conjointement par l'évothyroxine et le chlorhydrate de sevelamer. Par conséquent, une surveillance plus étroite des concentrations de TSH est recommandée chez les patients recevant ces deux médicaments.
En coadministration avec Renagel, des taux réduits de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus ont été signalés, sans conséquence clinique (par ex. rejet de greffe), chez des patients transplantés. L'éventualité d'une interaction médicamenteuse ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de mycophénolate mofétil, de ciclosporine et de tacrolimus doit être envisagée durant et après arrêt de la coadministration.	<u>Ciclosporine, mycophénolate mofétil et tacrolimus chez les patients transplantés</u> Une diminution des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus ont été signalés chez des patients transplantés lors de co-administration avec le chlorhydrate de sevelamer, mais ceci, sans conséquence clinique (par ex. rejet de greffe). L'éventualité d'une interaction médicamenteuse ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de mycophénolate mofétil, de ciclosporine et de tacrolimus doit être envisagée durant la coadministration et après son arrêt.
Renagel n'a montré aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol lors d'études d'interaction chez le volontaire sain.	<u>Digoxine, warfarine, énalapril, métoprolol</u> Renagel n'a montré aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol lors d'études d'interaction chez le volontaire sain.
Renagel n'est pas absorbé et peut influencer sur la biodisponibilité d'autres médicaments. [...]	<u>Biodisponibilité</u> Renagel n'est pas absorbé et peut influencer sur la biodisponibilité d'autres médicaments. [...]
	<u>Inhibiteurs de la pompe à protons</u> Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par des inhibiteurs de la pompe à protons et le chlorhydrate de sevelamer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
<u>Grossesse</u> L'innocuité de Renagel n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, aucun élément n'a montré que Renagel pouvait être à l'origine d'une toxicité embryo-fœtale. Renagel ne doit être administré en cas de grossesse qu'en cas de nécessité et après une évaluation attentive des risques/bénéfices tant pour la mère que le fœtus (voir 5.3 Données de sécurité précliniques).	<u>Grossesse</u> L'innocuité du chlorhydrate de sevelamer n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, aucune toxicité embryofœtale n'a été retrouvée avec Renagel. Cependant, en cas de grossesse Renagel ne doit être administré qu'en cas de réelle nécessité et après une évaluation attentive du rapport risques- bénéfices tant pour la mère que pour le fœtus (voir 5.3).

<u>Allaitement</u> L'innocuité de Renagel n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. Renagel ne doit être administré en cas d'allaitement qu'en cas de nécessité et après une évaluation attentive des risques/bénéfices tant pour la mère que le nourrisson (voir 5.3 Données de sécurité précliniques).	<u>Allaitement</u> L'innocuité du chlorhydrate de sevelamer n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. Renagel ne doit être administré chez une femme qui allaite, qu'en cas de réelle nécessité et après une évaluation attentive du rapport risques-bénéfices tant pour la mère que pour le nourrisson (voir 5.3).
<u>Fécondité</u> Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'homme. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez	<u>Fertilité</u> Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'homme. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, sur la base d'une comparaison des surfaces corporelles.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.	Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Dans des études en groupes parallèles portant sur 244 patients hémodialysés traités sur une période de traitement allant jusqu'à 54 semaines et sur 97 patients en dialyse péritonéale traités sur une période de traitement de 12 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 5 % des patients) possiblement ou probablement imputables à Renagel ont tous été des troubles gastro-intestinaux. [...]	<u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 5 % des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales». <u>Tableau listant les effets indésirables</u> Des études en groupes parallèles portant sur 244 patients hémodialysés traités sur une période allant jusqu'à 54 semaines et sur 97 patients en dialyse péritonéale traités sur une période de traitement de 12 semaines, ont été menées. [...]
<i>Expérience après commercialisation</i> : Depuis la mise sur le marché de Renagel, des cas de prurit, d'éruption cutanée, de douleur abdominale, d'occlusion intestinale, d'iléus/subiléus, de diverticulite et de perforation intestinale ont été rapportés.	<i>Fréquence indéterminée</i> : prurit, éruption cutanée, douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite et perforation intestinale <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

		Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Peu fréquent</i> : acidose, augmentation de la chlorémie																																			
[...] Les effets indésirables issus de ces études (299 patients) et d'essais cliniques non contrôlés (384 patients) sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur fréquence. [...]		[...] Les effets indésirables issus de ces études (299 patients), d'essais cliniques non contrôlés (384 patients) et qui sont rapportés spontanément après commercialisation sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur fréquence. [...]																																			
[...] Affections gastro-intestinales <i>Très fréquent</i> Nausées, vomissements <i>Fréquent</i> : Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation <i>Fréquence indéterminée</i> : prurit, éruption cutanée, douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite et perforation intestinale Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Peu fréquent</i> : acidose, augmentation de la chlorémie				[...] <table><tr><th>Système classe organe</th><th>très fréquent</th><th>Fréquent</th><th>Peu fréquent</th><th>très rare</th><th>Fréquence indéterminée</th></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td></td><td></td><td>Hypersensibilité*</td><td></td></tr><tr><td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td></td><td></td><td>Acidose, augmentation de la chlorémie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Nausées, vomissements</td><td>Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale haute, constipation</td><td></td><td></td><td>Douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite, perforation intestinale</td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Prurit, éruption cutanée</td></tr></table>				Système classe organe	très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	très rare	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*		Troubles du métabolisme et de la nutrition			Acidose, augmentation de la chlorémie			Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale haute, constipation			Douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite, perforation intestinale	Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, éruption cutanée
Système classe organe	très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	très rare	Fréquence indéterminée																																
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*																																	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Acidose, augmentation de la chlorémie																																		
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale haute, constipation			Douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite, perforation intestinale																																
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, éruption cutanée																																
[...]				*après commercialisation [...]																																	
4.9 Surdosage				4.9 Surdosage																																	
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.																																					