HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 29 janvier 2007 (JO du 9 juillet 2008)

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI, comprimé à sucer

B/60 (CIP : 369 606-0)

B/180 (CIP : 373 884-1)

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer

B/60 (CIP : 344 280-4)

B/180 (CIP : 372 058-0)

Laboratoire THERAMEX

carbonate de calcium, cholécalciférol

Code ATC : A12AX (calcium et vitamine D)

Dates des AMM :

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI: 25 juillet 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays rapporteur : Suède)

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI : 3 janvier 1995 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI :

- « Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.
- Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose, chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium ».

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI :

- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 659 291 prescriptions ; 46% d'entre elles ont concerné OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI (boîte de 60), 28% d'entre elles OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI (boîte de 180), 15% d'entre elles OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (boîte de 60) et 11% d'entre elles OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (boîte de 180).

Analyse des données cliniques :

▪ Efficacité

Des données d'efficacité sur le calcium associé à la vitamine D ont été fournies par le laboratoire et/ou publiées^{1,2,3}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

▪ Tolérance

Des données de tolérance sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium avec ou sans vitamine D ont été publiées.

► Etude basée sur les résultats de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI CaD)²

Une étude réalisée par Hsia et al.⁴, publiée en 2007, a évalué le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D dans l'étude *Women's Health Initiative* (WHI CaD)².

L'étude WHI CaD est une étude randomisée, contrôlée versus placebo chez 36 282 femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans (âge moyen > 62 ans) suivies pendant 7 ans. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la supplémentation en calcium et vitamine D sur le risque de fractures.

Les événements cardiovasculaires constituaient un critère secondaire de jugement.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe recevant une supplémentation en calcium et vitamine D (1 g Ca et 400 UI de vitamine D par jour) et le groupe recevant un placebo sur le risque cardiovasculaire.

Cette étude soulève les remarques suivantes :

- les événements cardiovasculaires ne constituaient pas un critère principal de jugement.
- 54% des patientes avaient des suppléments en calcium au moment de la randomisation (hors protocole).
- la posologie étudiée était de 1 g de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Les spécialités associant du calcium et de la vitamine D ont une posologie quotidienne environ deux fois plus importante en vitamine D.
- la relation dose-effet n'est pas cohérente pour chacun des événements cardiovasculaires considérés de façon isolée.

► Etude Bolland et al.⁵

Le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation calcique seule (≥ 500 mg/jour), sans vitamine D, a été évalué dans deux analyses successives réalisées par Bolland et al. et publiées en 2010.

Les études incluses étaient randomisées, en double aveugle, comparant une dose de calcium (≥ 500 mg/jour) à un placebo et avec au moins 100 patients (âge > 40 ans) suivis pendant 1 an ou plus⁶.

¹ Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66

² Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83

³ Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 315-322

⁴ Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007; 115: 846-54

⁵ Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691

Une première analyse a été réalisée sur 5 études rassemblant 8 151 patients avec un suivi médian de 3,6 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 143 patients dans le groupe calcium et 111 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1,31 (IC 95% ; [1,02 ; 1,67], $p = 0,035$). Sur les autres critères d'évaluation, c'est-à-dire les AVC et le critère composite associant infarctus du myocarde/AVC/mort subite et les décès, aucune différence significative n'a été observée.

Une deuxième analyse a été réalisée sur 11 études (dont les 5 études précédentes) rassemblant 11 921 patients avec un suivi moyen de 4,0 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 166 patients du groupe calcium et 130 du groupe placebo, soit un risque relatif de 1,27 (IC 95% ; [1,01 ; 1,59], $p = 0,038$).

Le risque d'infarctus du myocarde était essentiellement observé pour une supplémentation calcique ≥ 805 mg/jour mais il n'a pas été relevé d'effet dose linéaire.

La pertinence clinique de ces résultats est limitée car les données obtenues ne peuvent être extrapolées à l'association calcium/vitamine D, seule une minorité de patients reçoit une supplémentation calcique seule en pratique clinique habituelle.

En outre, ces analyses soulèvent les remarques suivantes :

- aucune des études sélectionnées n'avait comme critère principal de jugement les événements cardiovasculaires. Ils ont donc été recueillis pour l'analyse de la tolérance des traitements, souvent de façon non standardisée et sans comité de surveillance ad hoc. Au total, dans cette méta-analyse, les événements cardiovasculaires n'ont pas été recueillis pour 15% de l'ensemble des patients inclus.
- dans l'analyse des 8 151 patients, les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'hypertension artérielle, dyslipidémie ou maladie cardiaque ischémique, n'étaient disponibles que pour un tiers des patients, ce qui pourrait avoir diminué la qualité de l'ajustement.
- il existe un risque de faux positifs lié notamment à la multiplicité des tests réalisés.
- les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués restent imprécis.

► Méta-analyse de Bolland *et al.*⁷

Une méta-analyse réalisée par Bolland *et al.* publiée en 2011 avait deux objectifs :

- évaluer l'interaction possible entre la prise personnelle de suppléments en calcium au moment de la randomisation et le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation en calcium avec ou sans vitamine D dans l'étude WHI CaD.
- compléter la méta-analyse réalisée par Bolland *et al.* (2010) à partir des données sur les patientes qui ne prenaient pas de supplémentation calcique au moment de la randomisation dans l'étude WHI CaD et à partir de données non incluses dans la méta-analyse de Bolland *et al.* (2010).

Concernant le premier objectif, dans l'étude WHI CaD, parmi les 16 718 femmes sans supplément en calcium au moment de la randomisation, la supplémentation en calcium et en vitamine D au cours de l'étude a été associée :

- à un risque relatif de 1,16 sur les critères composite infarctus du myocarde/AVC ($p = 0,05$) et infarctus du myocarde/revascularisation coronaire ($p = 0,04$) ;
- à un risque relatif d'infarctus du myocarde (exceptés les infarctus du myocarde silencieux) de 1,22 ($p = 0,05$).

⁶ Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

⁷ Bolland MJ, Grey A, Avenell A, *et al.* Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040

Pour les femmes avec un supplément en calcium au moment de la randomisation :

- il n'a pas été observé de différence significative sur le risque cardiovasculaire entre le groupe recevant une supplémentation en calcium et en vitamine D et le groupe recevant un placebo.
- la supplémentation en calcium et en vitamine D a été associée à un risque relatif de décès (toutes causes confondues) de 0,84 (IC 95%, [0,73 ; 0,97], $p = 0,01$).

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de relation dose-effet entre la supplémentation calcique et le risque d'événements cardiovasculaires.

Concernant le second objectif de la méta-analyse de Bolland (2011), une première méta-analyse⁸ a inclus 3 études contrôlées versus placebo sur un total de 20 090 patientes. La supplémentation en calcium et vitamine D a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,21 (IC 95%, [1,01 ; 1,44], $p = 0,04$), un risque relatif d'AVC de 1,20 ([1,00 ; 1,43], $p = 0,05$) et un risque relatif pour le critère composite infarctus du myocarde/AVC de 1,16 ([1,02 ; 1,32], $p = 0,02$).

Une seconde méta-analyse⁸ a inclus des études contrôlées versus placebo sur la supplémentation calcique avec ou sans vitamine D et l'étude WHI CaD sur un total de 28 072 femmes. La supplémentation calcique avec ou sans vitamine D a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,24 ([1,07 ; 1,45], $p = 0,004$) et à un risque relatif pour le critère composite infarctus du myocarde/AVC de 1,15 ([1,03 ; 1,27], $p = 0,009$).

Au total, la méta-analyse de Bolland (2011) soulève les remarques suivantes :

- dans la plupart des essais, les événements cardiovasculaires ne constituaient pas un critère principal de jugement.
- la posologie étudiée était de 1 g de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Les spécialités associant du calcium et de la vitamine D ont une posologie quotidienne environ deux fois plus importante en vitamine D.
- il existe un risque de faux positifs lié notamment à la multiplicité des tests réalisés.
- Les auteurs se basent sur une hypothèse qui peut être discutée. Selon eux, les résultats obtenus dans l'étude WHI CaD peuvent s'expliquer par une large utilisation de suppléments calciques au moment de la randomisation, hors protocole. Or les patients avec des suppléments calciques hors protocole étaient peut-être plus à risque d'un événement cardiovasculaire.
- les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués restent imprécis.
- les résultats obtenus sont à interpréter avec prudence car des revues systématiques^{9,10} n'ont pas montré que la supplémentation en calcium et vitamine D est associée à un risque cardiovasculaire.

L'étude randomisée WHI CaD n'avait pas mis en évidence une association entre la prise de calcium/vitamine D et le risque d'événement cardiovasculaire.

Une étude¹¹ publiée en 2010 a montré que la supplémentation en calcium (1 g par jour) et vitamine D (400 UI par jour) ne semble pas modifier le risque de développer une calcification des artères coronaires chez des femmes ménopausées.

► Conclusion

Compte tenu des remarques faites sur ces analyses, l'ensemble des données ne permet pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associé à la supplémentation en calcium et vitamine D.

⁸ Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

⁹ Wang L, Manson JE, Song Y, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 315-23

¹⁰ Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium : a systematic review of health outcomes. Evidence report no 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under contract no HHSA 290-2007-10055-I.) AHRQ publication no 09-E015. Agency for Healthcare Research and Quality, 2009

¹¹ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. *Menopause.* 2010 July; 17(4): 683-691

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSURs du 1^{er} avril 2005 au 20 juin 2011) ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des sections du RCP d' OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI ont été modifiées (Voir tableaux en annexes).

Les données acquises de la science^{12, 13} sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence du 29 mars 2006 (pour OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI), du 4 juillet 2007 (pour OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI en boîte de 60 comprimés) et du 5 juillet 2006 (pour OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI en boîte de 180 comprimés)

Réévaluation du service médical rendu :

Traitement des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

Traitement d'appoint de l'ostéoporose

Les fractures ostéoporotiques, notamment les tassements vertébraux et les fractures de hanche, se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'appoint.

Leur rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹² Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse - Juillet 2006

¹³ Institute of Medicine, report Brief. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, November 2010

Principales modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation du dossier :

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI :

Rubrique	inscription	Rectificatif 23.09.2010
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie, • Lithiase rénale, • Hypervitaminose D, • Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie, • Lithiase rénale, • Hypervitaminose D, • Hypersensibilité au soja ou aux cacahuètes. • Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
Mises en garde et précautions particulières d'emploi	<p>En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est surtout importante chez les patients âgés en cas de traitement associé à base de digitaliques ou diurétiques (voir rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.</p> <p>La vitamine D doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale et dans ce cas, la surveillance du bilan phosphocalcique est nécessaire. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la vitamine D sous forme de cholécalférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D doivent être utilisées (voir rubrique 4.3., Contre-indications).</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI doit être utilisé avec prudence chez les patients immobilisés atteints d'ostéoporose,</p>	<p>En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est surtout importante chez les patients âgés en cas de traitement associé à base de digitaliques ou diurétiques (voir rubrique 4.5) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.</p> <p>La vitamine D doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale et dans ce cas, la surveillance du bilan phosphocalcique est nécessaire. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la vitamine D sous forme de cholécalférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D doivent être utilisées (voir rubrique 4.3).</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 doit être utilisé avec prudence chez les patients immobilisés atteints d'ostéoporose, en raison de</p>

<p>en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.</p> <p>Tenir compte de la dose de vitamine D (200 U.I.) d'OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans ces cas, il est nécessaire de surveiller fréquemment la calcémie et la calciurie.</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI contenant de l'aspartam, en éviter l'administration chez les patients souffrant de phénylcétonurie</p>	<p>l'augmentation du risque d'hypercalcémie.</p> <p>Tenir compte de la dose de vitamine D (200 U.I.) d'OROCAL VITAMINE D3 lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans ces cas, il est nécessaire de surveiller fréquemment la calcémie et la calciurie.</p> <p>L'administration simultanée avec les tétracyclines ou les quinolones n'est généralement pas recommandée, ou bien doit être faite avec précaution (voir section 4.5).</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 contenant de l'aspartam (E951, source de phénylalanine), il faut en éviter l'administration chez les patients atteints de phénylcétonurie.</p> <p>OROCAL VITAMINE D3 contenant du sorbitol (E420), de l'isomalt (E953) et du saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques héréditaires rares).</p>
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<p>Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance de la calcémie est recommandée en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques.</p> <p>Les corticostéroïdes systémiques réduisent l'absorption du calcium. En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d' OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI .</p> <p>Un traitement associé à base de résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou de laxatifs comme l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D.</p> <p>Le carbonate de calcium peut modifier l'absorption des tétracyclines en cas d'administration simultanée. Il est recommandé de décaler la prise de tétracyclines d'au moins 2 heures</p>	<p>Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance de la calcémie est recommandée en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques.</p> <p>Le carbonate de calcium peut modifier l'absorption des tétracyclines en cas d'administration simultanée. Il est recommandé de décaler la prise de tétracyclines d'au moins 2 heures</p>

<p>avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.</p> <p>L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques en cas d'administration simultanée de calcium et de vitamine D. Les patients devront dès lors être surveillés régulièrement (contrôle ECG et calcémie).</p> <p>En cas d'administration concomitante d'un bisphosphonate ou de fluorure de sodium, il est recommandé de décaler la prise d'OROCAL VITAMINE D3 500mg/200UI d'au moins 3 heures, leur absorption digestive pouvant être réduite.</p> <p>L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne devra pas prendre de produits contenant du calcium dans les deux heures suivant l'ingestion d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.</p>	<p>avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.</p> <p>L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques en cas d'administration simultanée de calcium et de vitamine D. Les patients devront dès lors être surveillés régulièrement (contrôle de l'ECG et de la calcémie).</p> <p>En cas d'administration concomitante d'un bisphosphonate, il est recommandé de décaler la prise d'OROCAL VITAMINE D3 d'au moins une heure, leur absorption digestive pouvant être réduite.</p> <p>L'efficacité de la levothyroxine peut être diminuée par la prise concomitante de calcium, en raison de l'absorption réduite de la levothyroxine. L'administration de calcium et de levothyroxine doit être séparée d'au moins quatre heures.</p> <p>L'absorption d'antibiotiques de la famille des quinolones peut être compromise en cas d'administration concomitante de calcium. Les antibiotiques de la famille des quinolones doivent être pris deux heures avant ou bien six heures après la prise de calcium.</p>
--	--	---

Effets indésirables	<p>Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) ou rares (> 1/10.000, < 1/1.000).</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.</p> <p>Affections gastro-intestinales : Rares : constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.</p> <p>Affections sous-cutanées et de la peau : Rares : prurit, rash cutané et urticaire.</p>	<p>Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: peu fréquents ($\geq 1/1000$, < 1/100), rares ($\geq 1/10000$, < 1/1000) ou très rares (< 1/10000).</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquents: hypercalcémie et hypercalciurie.</p> <p>Affections gastro-intestinales : Rares: constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.</p> <p>Affections sous-cutanées et de la peau : Très rares: prurit, rash cutané et urticaire.</p>
----------------------------	--	---