



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

*chlorhydrate de L(+)*arginine**

ARGININE VEYRON, solution buvable

B/1 flacon de 250 ml (CIP : 34009 300 631 6 3)

B/20 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 300 628 5 2)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	A05BA01 (thérapeutique hépatique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques. Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle. Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	08/01/1996 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale	
Classification ATC	A A05 A05B A05BA A05BA01	Voies digestives et métabolisme Thérapeutique hépatique et biliaire Thérapeutique hépatique, lipotropiques Thérapeutique hépatique arginine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 26/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03/11/2010, la Commission a considéré que le SMR de ARGININE VEYRON était important dans l'indication « Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée » et insuffisant dans les autres indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.
Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 31/07/2011 au 30/07/2014.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf. annexe). Elles concernent notamment les rubriques :

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : Mise en garde concernant les excipients à effet notoire.

« Grossesse et allaitement » : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite.

« Effets indésirables » : mention de la déclaration à l'ANSM.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annule hiver 2015), ARGININE VEYRON a fait l'objet d'environ 44 000 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 les indications et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/11/2010, la place d'ARGININE VEYRON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ J.V. Leonard, A.A.M. Morris. Urea cycle disorders. Semin Neonatol. 2002; 7: 27-35

² M. Summar. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr. 2001; 138: 30-9

³ Batshaw ML et al. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr. 2001; 138: 46-55

⁴ Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7: 32

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 03/11/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques

- ▮ La dyspepsie ne présente habituellement pas de caractère de gravité.
 - ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
 - ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi.
 - ▮ En cas de cause organique, le traitement des troubles dyspeptiques consiste en une prise en charge étiologique.
 - ▮ Ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge de la dyspepsie.
- En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARGININE VEYRON reste insuffisant dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.**

5.1.2 Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle

- ▮ L'asthénie fonctionnelle ne présente habituellement pas de caractère de gravité.
 - ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
 - ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi.
 - ▮ Le traitement des états asthéniques repose sur une prise en charge étiologique et symptomatique.
 - ▮ Ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge de l'asthénie.
- En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARGININE VEYRON reste insuffisant dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.**

5.1.3 Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée

- ▮ Les hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée peuvent engager le pronostic vital.
 - ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
 - ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, il est fondé sur des avis d'experts.
 - ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques pour certains déficits en enzyme du cycle de l'urée, CARBAGLU (acide carglumique) et AMMONAPS (phénylbutyrate de sodium).
 - ▮ Ces spécialités ont une place modeste dans la prise en charge des hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.
- En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARGININE VEYRON reste important dans l'indication « Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée ».**

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 « Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée ».

▮ **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 : Tableau des modifications de RCP

ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule

<p style="text-align: center;">ANCIEN RCP Ampliation d'AMM du 24 avril 2008</p>	<p style="text-align: center;">Nouveau RCP Ampliation d'AMM du 21 avril 2015 (incluant rectificatif du 17 juin 2011)</p>
<p>1 - DENOMINATION</p> <p>ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule</p> <p>2 - COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>CHLORHYDRATE DE L(+) ARGININE.....1,0000 g (Quantité correspondante en L(+) ARGININE.....0,8266 g</p> <p>- Arôme caramel * 0,1000 g - Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) 0,0075 g Saccharine 0,0030 g - Solution de saccharose à 67% (m/m)..... 1,5940 g - Eau purifiée q.s.p 5 ml</p> <p style="text-align: center;">Pour une ampoule de 5 ml</p> <p><u>*composition de l'arôme caramel</u> : caramel, extraits de café, de fénugrec, de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylcétone, méthyléthylcétone, γ-nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau.</p> <p>Une ampoule contient 0,8 g de saccharose.</p> <p>3 - FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Solution buvable</p> <p>4 - DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 - Indications thérapeutiques Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chlorhydrate de L(+) arginine.....1,0000 g Quantité correspondante en L(+) arginine.....0,8266 g</p> <p>Arôme caramel * 1000 g Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) 0,0075 g Saccharine 0,0030 g Solution de saccharose à 67% (m/m) 1,5940 g Eau purifiée q.s.p 5 ml</p> <p style="text-align: center;">Pour une ampoule de 5 ml.</p> <p>*composition de l'arôme caramel : caramel, extraits de café, de fénugrec, de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylcétone, méthyléthylcétone, γ-nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau.</p> <p>Une ampoule contient 0,8 g de saccharose.</p> <p>Excipients à effet notoire : une ampoule contient 0,8 g de saccharose, 0,020 g d'éthanol (contenu dans l'arôme caramel) et 0,0075 g de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Solution buvable.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.</p>

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée

4.2 - Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Avaler avec un peu d'eau.

Dyspepsie :

Adulte : 1 à 2 ampoules, avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles.

Asthénie :

Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 ampoule, 2 à 3 fois par jour.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 4 semaines.

Hyperammoniémies congénitales : 250 à 500 mg/kg/jour.

Soit

- chez le nourrisson: 1 à 5 ampoules par jour, à diluer dans de l'eau ou dans le biberon.

- chez l'enfant : 5 à 10 ampoules par jour.

4.3- Contre-indications

4.4 - Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,8 g par ampoule).

En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.6 - Grossesse et allaitement

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.

4.2. **Posologie et mode d'administration**

Voie orale.

Avaler avec un peu d'eau.

Dyspepsie :

Adulte : 1 à 2 ampoules, avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles.

Asthénie :

Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 ampoule, 2 à 3 fois par jour.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 4 semaines.

Hyperammoniémies congénitales : 250 à 500 mg/ kg/ jour.

Soit :

chez le nourrisson : 1 à 5 ampoules par jour, à diluer dans de l'eau ou dans le biberon.

chez l'enfant : 5 à 10 ampoules par jour.

4.3. **Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. **Mises en garde **spéciales** et précautions particulières d'emploi**

~~Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.~~

~~En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,8 g par ampoule).~~

~~En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.~~

UTILISER CE MEDICAMENT AVEC PRECAUTION en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ isomaltase.

En cas de diarrhée ou douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

4.5. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

4.6. **Grossesse et allaitement**

4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

4.8 - Effets indésirables

Risque de diarrhée à forte dose.

4.9 - Surdosage

5 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

- CHOLAGOGUE-CHOLERETIQUE

ANTI-ASTHENIQUE

HYPOAMMONIEMANT

(A : Appareil digestif et métabolisme).

Dans le cas des déficits héréditaires de l'uréogénèse, l'arginine permet la détoxification et l'élimination de l'ammoniaque sous forme de citrulline ou d'acide argino-succinique.

5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

5.3 - Données de sécurité précliniques

6 - DONNEES PHARMACEUTIQUES

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines **Sans objet.**

4.8. Effets indésirables

Risque de diarrhée à forte dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Risque de diarrhées à fortes doses.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: CHOLAGOGUE-CHOLERETIQUE, ANTI-ASTHENIQUE, HYPOAMMONIEMANT

Code ATC: A: Appareil digestif et métabolisme

Dans le cas des déficits héréditaires de l'uréogénèse, l'arginine permet la détoxification et l'élimination de l'ammoniaque sous forme de citrulline ou d'acide argino-succinique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non renseignée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arôme caramel*, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), saccharine, solution de saccharose à 67% (m/m), eau purifiée.

*Composition de l'arôme caramel : caramel, extrait de café, de fénugrec, de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylcétone, méthyléthylcétone, γ -

6.1 - Incompatibilités

6.2 - Durée de conservation

3 ans

6.3 - Précautions particulières de conservation

6.4 - Nature et contenance du récipient

Ampoule (verre brun) de 5 ml.

6.5 - Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7 - PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

300 628.5 : 5 ml en ampoule (verre brun), boîte de 20.

8 - CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

9 - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT

- 45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE

10 - DATE D'APPROBATION, REVISION

AMM : 8 janvier 1996

- Révision du texte : 24 avril 2008

nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau.

6.1.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.2.3. Durée de conservation

3 ans.

6.3.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et ~~contenance du récipient~~ contenu de l'emballage extérieur

Ampoule (verre brun) de 5 ml.

6.5 - Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

6..6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

~~7 - PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE~~

~~300 628.5 : 5 ml en ampoule (verre brun), boîte de 20.~~

~~8 - CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE~~

~~9 - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE~~

PIERRE FABRE MEDICAMENT

~~45, place Abel Gance~~
~~92100 BOULOGNE~~

~~10 - DATE D'APPROBATION, REVISION~~

AMM : 8 janvier 1996

~~Révision du texte : 24 avril 2008~~

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 628 5 2 : 5 ml en ampoule (verre brun), boîte de 20 ampoules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/01/1996

Date de renouvellement de l'autorisation : 08/01/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21/04/2015

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon

<p style="text-align: center;">ANCIEN RCP Ampliation d'AMM du 4 juillet 2005</p>	<p style="text-align: center;">Nouveau RCP Ampliation d'AMM du 21 avril 2015 (incluant rectificatif du 16 juin 2011)</p>
<p>1 - DENOMINATION</p> <p><i>ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon</i></p> <p>2 - COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>CHLORHYDRATE DE L(+) ARGININE.....16,4000 g (Quantité correspondante en L(+) ARGININE.....13,5562 g</p> <p>Pour les excipients, voir 6.1.</p> <p>3 - FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable</p> <p>4 - DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 - Indications thérapeutiques <i>Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques. Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle. Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée</i></p> <p>4.2 - <u>Posologie et mode d'administration</u> Voie orale. Avaler avec un peu d'eau. <u>Dyspepsie</u> : Adulte : 1 à 2 cuillères à café, avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles. <u>Asthénie</u> : Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour. La durée de traitement ne devra pas dépasser 4 semaines. <u>Hyperammoniémies congénitales</u> : 250 à 500 mg/kg/jour.</p> <p>Soit</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez le nourrisson: 1 à 5 cuillères à café par jour, à diluer dans de l'eau ou dans le biberon. - chez l'enfant : 5 à 10 cuillères à café par jour. 	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE CHLORHYDRATE DE L(+) ARGININE.....16,4000 g (Quantité correspondante en L(+) ARGININE.....13,5562 g</p> <p style="text-align: center; color: red;">Pour 100 g de solution buvable</p> <p style="color: red;">Excipients à effet notoire : une cuillère à café contient 0,8 g de saccharose, 0,023 g d'éthanol (contenu dans l'arôme caramel) et 0,0075 g de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).</p> <p style="color: red;">Pour la liste complète des excipients, <u>voir rubrique 6.1.</u></p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2. Indications thérapeutiques Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques. Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle. Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale. Avaler avec un peu d'eau. <u>Dyspepsie</u> : Adulte : 1 à 2 cuillères à café, avant les 3 principaux repas ou au moment des troubles. <u>Asthénie</u> : Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour. La durée de traitement ne devra pas dépasser 4 semaines. <u>Hyperammoniémies congénitales</u> : 250 à 500 mg/kg/jour. Soit</p> <ul style="list-style-type: none"> -chez le nourrisson: 1 à 5 cuillères à café par jour, à diluer dans de l'eau ou dans le biberon. - chez l'enfant : 5 à 10 cuillères à café par jour. <p>4.3. Contre-indications</p>

4.3 - Contre-indications

4.4 - Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,75 g par cuillère à café).

En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.6 - Grossesse et allaitement

4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

4.8 - Effets indésirables

Risque de diarrhée à forte dose.

4.9 - Surdosage

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde **spéciales** et précautions particulières d'emploi

~~Ne pas administrer en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.~~

~~En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,75 g par cuillère à café).~~

~~En cas de diarrhée ou de douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.~~

UTILISER CE MEDICAMENT AVEC PRECAUTION en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ isomaltase.

En cas de diarrhée ou douleurs abdominales, la prise du produit doit être suspendue.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

4.6. Grossesse et allaitement

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Risque de diarrhée à forte dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Risque de diarrhées à fortes doses.

5 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

CHOLAGOGUE-CHOLERETIQUE

ANTI-ASTHENIQUE

HYPOAMMONIEMANT

(A : Appareil digestif et métabolisme).

Dans le cas des déficits héréditaires de l'uréogénèse, l'arginine permet la détoxification et l'élimination de l'ammoniaque sous forme de citrulline ou d'acide argino-succinique.

5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

5.3 - Données de sécurité précliniques

6 - DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. - Liste des excipients

AROME CARAMEL *1,7850 g

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)..... 0,1340 g

Solution de Saccharose à 67 % (m/m).....21,2134 g

Saccharine.....0,0536 g

Eau purifiée q.s.p.....100,0000 g

Pour 100 g de solution buvable

*Composition de l'arôme caramel : caramel, extraits de café, de fénugrec, de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylacétone, méthyléthylcétone, γ -nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau.

Une cuillère à café contient 0,75 g de saccharose.

6.2 - Incompatibilités

6.3- Durée de conservation

3 ans

6.4 - Précautions particulières de conservation

6.5- Nature et contenance du récipient

Flacon (verre jaune type III) de 250 ml, bouchon (polyéthylène)

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: CHOLAGOGUE-CHOLERETIQUE, ANTI-ASTHENIQUE, HYPOAMMONIEMANT

Code ATC: A: Appareil digestif et métabolisme

Dans le cas des déficits héréditaires de l'uréogénèse, l'arginine permet la détoxification et l'élimination de l'ammoniaque sous forme de citrulline ou d'acide argino-succinique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non renseignée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arôme caramel*, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), saccharine, solution de saccharose à 67% (m/m), eau purifiée.

*Composition de l'arôme caramel : caramel, extrait de café, de fénugrec, de cacao, vanilline, éthylvanilline, benzaldéhyde, pipéronal, furfural, diacétylcétone, méthyléthylcétone, γ -nonalactone, dihydroxycoumarine, glycérol, éthanol et eau.

6.2 - Incompatibilités

6.3- Durée de conservation

3 ans

6.4 - Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et ~~contenance du récipient~~ **contenu de l'emballage extérieur**

Flacon (verre jaune type III) de 250 ml, bouchon (polyéthylène)

6.6 - Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

6.6 - Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

7 – TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8 - PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

300 631.6 : 250 ml en flacon (verre jaune)

9 – DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

AMM : 8 janvier 1996
Renouvellement : 8 janvier 2006

10 – DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2005

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7 – TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8 - PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 34009 300 631 6 3 : 250 ml en flacon (verre jaune)

9 – DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10 – DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.