



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 8 mai 2008 par arrêté du (JO du 7 juillet 2006).

PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 comprimés (CIP : 329 327-3)

PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé

B/15 comprimé(s) (CIP : 329 332-7)

Laboratoire MSD - CHIBRET

DCI	Famotidine
Code ATC (libellé)	A02BA03 (antagonistes des récepteurs H2)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	03/03/1987 (procédure nationale) Rectificatifs du 21/10/2008
Motifs d'examen	Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale Modifications du RCP.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹). En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de ses spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. La Commission de la transparence traite conjointement des modifications du RCP.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé

- « - Ulcère duodéal,
- Ulcère gastrique bénin,
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible,
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien,
- Syndrome de Zollinger-Ellison. »

PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé

- « - Ulcère duodéal,
- Ulcère gastrique bénin,
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien,
- Syndrome de Zollinger-Ellison. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), PEPDINE a fait l'objet de 5 000 prescriptions.

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

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

05 Rappel de l'évaluation précédente par la Commission de la transparence

► Avis du 14 mai 2008 (renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)

« Dans l'indication « ulcère gastrique ou duodéal évolutif »

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les antisécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans cette indication, mais celui des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère duodéal évolutif est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère gastrique évolutif est faible.

Dans l'indication « œsophagite par reflux gastro-œsophagien »

Les œsophagites par reflux gastro-œsophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les antisécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans cette indication (quel que soit le stade de gravité de l'œsophagite), mais celui des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

Dans l'indication « syndrome de Zollinger-Ellison »

Le syndrome de Zollinger-Ellison est un syndrome rare, caractérisé par l'ensemble des manifestations induites par une sécrétion anormalement intense de gastrine, au niveau d'une tumeur endocrine (bénigne ou maligne) duodénale ou pancréatique (gastrinome). La gastrine stimule de façon non régulée la sécrétion acide de l'estomac.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif des conséquences du syndrome de Zollinger-Ellison.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est faible.

Dans cette affection grave qui nécessite des posologies souvent élevées, les IPP plus efficaces, mieux tolérés et d'action plus constante, représentent le traitement de choix.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant.

Dans l'indication « Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »

Les ulcères duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

PEPDINE 20 mg entre dans le cadre d'un traitement à visée curative de l'ulcère duodéal.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Les dernières recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (novembre 2007) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans les indications concernées par l'AMM mais celui des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PEPDINE 20 mg dans cette indication est insuffisant ».

06 Analyse des données disponibles

Les données disponibles et pertinentes, notamment celles fournies sur les spécialités à base de famotidine ont été prises compte.

06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{2,3, 4,5}.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment pour la section « 4.8. Effets indésirables » avec l'ajout de troubles du goût, neutropénie, syndrome de Stevens-Johnson, convulsions (cf. Annexes 1 et 2)

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR⁶ couvrant la période du 21 septembre 2005 au 20 septembre 2009). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 14 mai 2008.

² AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte ». Argumentaire. Novembre 2007.

³ AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte ». Recommandations. Novembre 2007.

⁴ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. « Atrésie de l'œsophage - Protocole national de diagnostic et de soins ». Octobre 2008.

⁵ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Janvier 2009.

⁶ *Periodic Safety Update Report*

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

« Ulcère duodénal » et « ulcère gastrique bénin »

- ▶ La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.
- ▶ Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans ces indications.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère duodénal reste faible.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère gastrique bénin reste faible.

« Œsophagite par reflux gastro-œsophagien »

- ▶ Les œsophagites par reflux gastro-œsophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.
- ▶ Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans cette indication (quel que soit le stade de gravité de l'œsophagite).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités reste faible.

« Syndrome de Zollinger-Ellison »

- ▶ Le syndrome de Zollinger-Ellison est un syndrome rare, caractérisé par l'ensemble des manifestations induites par une sécrétion anormalement intense de gastrine, au niveau d'une tumeur endocrine (bénigne ou maligne) duodénale ou pancréatique (gastrinome). La gastrine stimule de façon non régulée la sécrétion acide de l'estomac. Il s'agit d'une affection grave.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif des conséquences du syndrome de Zollinger-Ellison.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est faible. Le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison implique de façon constante l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse par IPP en raison de la potentialité de complications soudaines. Les IPP, plus efficaces et mieux tolérés, ont une action plus durable et plus constante que les anti-H2. Ils constituent le traitement de choix de cette affection grave.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant.

« Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »

- ▶ Les ulcères duodénaux non cicatrisés peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ PEPDINE 20 mg entre dans le cadre d'un traitement à visée curative de l'ulcère duodénal.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
- ▶ Les dernières recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (novembre 2007) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H2 en première intention dans cette indication car la moindre capacité antisécrétoire des IPP, comme des anti-H2, en l'absence d'infection à *H. pylori* suggère que leur efficacité antiulcéreuse pourrait être moindre chez les patients non infectés. Une endoscopie est indispensable d'une part pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et d'autre part pour faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un cancer méconnu.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PEPDINE 20 mg dans cette indication reste insuffisant.

PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé

Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans les indications :

- « Ulcère duodéal »
- « Ulcère gastrique bénin »,
- « Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ».

Le service médical rendu par cette spécialité reste insuffisant dans les indications :

- « Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »,
- « Syndrome de Zollinger-Ellison ».

PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé

Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans les indications :

- « Ulcère duodéal »
- « Ulcère gastrique bénin »,
- « Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ».

Le service médical rendu par cette spécialité reste insuffisant dans l'indication :

- « Syndrome de Zollinger-Ellison ».

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM excepté dans les indications « Syndrome de Zollinger-Ellison » et « Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »

▸ Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

▸ Taux de remboursement : 15 %

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>

Annexe 1 : PEPDINE 20 mg, tableau comparatif des RCP (14/04/2003 Vs 21/10/2008)

Légende utilisée pour comparer les textes :

- Dans la colonne de gauche figure l'ampliation d'AMM du 14/04/2003.
- Dans celle de droite, l'ampliation d'AMM du 21/10/2008.

Les différences entre l'ampliation d'AMM du 14/04/2003 et celle du 21/10/2008 sont signalées par le surlignage.

PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003	PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008
<p>1. DENOMINATION PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. <u>Indications thérapeutiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcère duodéal, - Ulcère gastrique bénin, - Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible, - Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, - Syndrome de Zollinger-Ellison. 	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Famotidine20 mg Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcère duodéal, • Ulcère gastrique bénin, • Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible, • Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, • Syndrome de Zollinger-Ellison. <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Ulcère gastro-duodéal</u> _40 mg par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines. - <u>Œsophagite par reflux gastro-œsophagien</u> - Œsophagite de grade I et II : 20 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines. - Œsophagite de grade III et IV : 40 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines. - <u>Traitement d'entretien des ulcères duodénaux</u> 20 mg par jour, le soir. - <u>Syndrome de Zollinger-Ellison</u> La dose initiale recommandée est de 20 mg toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. <p><u>Chez l'insuffisant rénal sévère</u></p> <p>Chez l'insuffisant rénal sévère dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/mn, la dose journalière doit être réduite à 20 mg pris le soir (cf. "4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi").</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament. <p>4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Des réactions croisées ont été observées entre les différents antagonistes des récepteurs H2. La prudence s'impose donc lors de la mise en route d'un traitement par la famotidine chez des patients ayant des antécédents de manifestations sévères d'hypersensibilité avec d'autres molécules de cette classe.</p> <p>La tolérance et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ulcère gastro-duodéal</u> 40 mg par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines. • <u>Œsophagite par reflux gastro-œsophagien</u> • Œsophagite de grade I et II : 20 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines. • Œsophagite de grade III et IV : 40 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines. • <u>Traitement d'entretien des ulcères duodénaux</u> 20 mg par jour, le soir. • <u>Syndrome de Zollinger-Ellison</u> La dose initiale recommandée est de 20 mg toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. <p><u>Chez l'insuffisant rénal sévère</u></p> <p>Chez l'insuffisant rénal sévère dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/mn, la dose journalière doit être réduite à 20 mg pris le soir (voir rubrique 4.4).</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Des réactions croisées ont été observées entre les différents antagonistes des récepteurs H2. La prudence s'impose donc lors de la mise en route d'un traitement par la famotidine chez des patients ayant des antécédents de manifestations sévères d'hypersensibilité avec d'autres molécules de cette classe.</p> <p>La tolérance et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><u>Cancer gastrique</u></p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><u>Cancer gastrique</u></p> <p>Son existence doit être éliminée avant l'administration de famotidine.</p> <p>L'amélioration symptomatique d'un ulcère gastrique sous famotidine n'exclut pas une malignité éventuelle.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>La famotidine étant excrétée principalement par le rein, il faut observer des précautions chez l'insuffisant rénal. Si la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/mn, il convient de réduire la dose journalière à 20 mg le soir.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques et l'élimination urinaire de la famotidine chez les patients mâles cirrhotiques ont été retrouvées similaires à celles des sujets à foie sain.</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé</u></p> <p>Quand la famotidine a été administrée à des patients âgés, il n'a pas été observé une fréquence accrue des effets indésirables, ni de modifications de ceux-ci. Aucune adaptation de posologie liée à l'âge seul ne paraît nécessaire.</p> <p>4.5. <u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>L'administration concomitante d'antiacides (topiques gastro-intestinaux) diminue l'absorption digestive de la famotidine. Il faut prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la famotidine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>4.6. <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Grossesse :</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou</p>	<p>Son existence doit être éliminée avant l'administration de famotidine.</p> <p>L'amélioration symptomatique d'un ulcère gastrique sous famotidine n'exclut pas une malignité éventuelle.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>La famotidine étant excrétée principalement par le rein, il faut observer des précautions chez l'insuffisant rénal. Si la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/mn, il convient de réduire la dose journalière à 20 mg le soir.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques et l'élimination urinaire de la famotidine chez les patients mâles cirrhotiques ont été retrouvées similaires à celles des sujets à foie sain.</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé</u></p> <p>Quand la famotidine a été administrée à des patients âgés, il n'a pas été observé une fréquence accrue des effets indésirables, ni de modifications de ceux-ci. Aucune adaptation de posologie liée à l'âge seul ne paraît nécessaire.</p> <p>4.5. <u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>L'administration concomitante d'antiacides (topiques gastro-intestinaux) diminue l'absorption digestive de la famotidine. Il faut prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la famotidine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>4.6. <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la famotidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la</p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>foetotoxique de la famotidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la famotidine pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement :</u></p> <p>Le passage dans le lait maternel des antihistaminiques H2 est documenté, avec un rapport de concentrations lait/plasma élevé mais les doses ingérées par l'enfant restent faibles (environ 1 % de la dose maternelle). Néanmoins, seules des données cinétiques sont disponibles. La tolérance chez l'enfant en cas de traitement maternel, a fortiori s'il est prolongé ou à doses élevées, n'est pas connue.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.</p> <p>4.7. <u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Sans objet.</p> <p>4.8. <u>Effets indésirables</u></p> <p>Ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rarement : céphalées, vertiges, constipation et diarrhée ; - encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausée et/ou vomissements, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angioneurotique, arthralgies ; - très rares cas d'agranulocytose, pancytopenie, leucopénie et thrombopénie ; - très exceptionnellement : syndrome de Lyell, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire surtout pour la voie intraveineuse, hallucinations, confusion. <p>4.9. <u>Surdosage</u></p> <p>A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ont toléré des posologies allant jusqu'à 800 mg/jour pendant plus d'un an sans que l'on ait observé l'apparition d'effets indésirables</p>	<p>famotidine pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le passage dans le lait maternel des antihistaminiques H2 est documenté, avec un rapport de concentrations lait/plasma élevé mais les doses ingérées par l'enfant restent faibles (environ 1 % de la dose maternelle). Néanmoins, seules des données cinétiques sont disponibles. La tolérance chez l'enfant en cas de traitement maternel, a fortiori s'il est prolongé ou à doses élevées, n'est pas connue.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.</p> <p>4.7. <u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Sans objet.</p> <p>4.8. <u>Effets indésirables</u></p> <p>Ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • rarement : céphalées, vertiges, constipation et diarrhée ; • encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausée et/ou vomissements, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angioneurotique, arthralgies, troubles du goût ; • très rares cas d'agranulocytose, pancytopenie, leucopénie, neutropénie et thrombopénie ; • très exceptionnellement : syndrome de Stevens Johnson / syndrome de Lyell, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire surtout pour la voie intraveineuse, hallucinations, confusion, convulsions. <p>4.9. <u>Surdosage</u></p> <p>Les effets indésirables rapportés en cas de surdosage ont été identiques aux effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation habituelle normale du médicament (cf 4.8 Effets indésirables). Des malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ont toléré des doses allant jusqu'à 800 mg/jour pendant plus d'un an sans que l'on ait</p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>notables. La surveillance clinique et le traitement symptomatique seront toutefois mis en œuvre en cas d'apparition de signes de surdosage.</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. <u>Propriétés pharmacodynamiques</u></p> <p>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2</p> <p>CODE ATC : A02BA03</p> <p>La famotidine réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale et stimulée.</p> <p>Après administration orale, le début de l'effet antiseécrétoire survient en moins d'une heure, avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.</p> <p>Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne de 86-94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures.</p> <p>Le pH intra-gastrique nocturne basal atteint, après doses vespérales de 20 mg et 40 mg de famotidine, des valeurs moyennes de 5 et 6,4 respectivement.</p> <p>5.2. <u>Propriétés pharmacocinétiques</u></p> <p>La famotidine obéit à une pharmacocinétique de type linéaire.</p> <p>La famotidine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques, qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 et 3 heures. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40-45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet de premier passage est minime. Il n'y a pas d'accumulation du médicament à la suite de doses répétées.</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures.</p> <p>Le métabolisme du médicament est hépatique et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde.</p> <p>Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la famotidine est de</p>	<p>observé l'apparition d'effets indésirables notables. La surveillance clinique et le traitement symptomatique seront toutefois mis en œuvre en cas d'apparition de signes de surdosage.</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. <u>Propriétés pharmacodynamiques</u></p> <p>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2, Code ATC : A02BA03.</p> <p>La famotidine réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale et stimulée.</p> <p>Après administration orale, le début de l'effet antiseécrétoire survient en moins d'une heure, avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.</p> <p>Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne de 86-94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures.</p> <p>Le pH intra-gastrique nocturne basal atteint, après doses vespérales de 20 mg et 40 mg de famotidine, des valeurs moyennes de 5 et 6,4 respectivement.</p> <p>5.2. <u>Propriétés pharmacocinétiques</u></p> <p>La famotidine obéit à une pharmacocinétique de type linéaire.</p> <p>La famotidine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques, qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 et 3 heures. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40-45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet de premier passage est minime. Il n'y a pas d'accumulation du médicament à la suite de doses répétées.</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures.</p> <p>Le métabolisme du médicament est hépatique et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde.</p> <p>Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la famotidine est de 65-70 % de la dose absorbée, dont 25-30 % sous forme inchangée.</p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>65-70 % de la dose absorbée, dont 25-30 % sous forme inchangée.</p> <p>La clairance rénale est de 250-450 ml/min., ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire.</p> <p>Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.</p> <p>5.3. <u>Données de sécurité préclinique</u> Sans objet.</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. <u>Incompatibilités</u></p> <p>6.2. <u>Durée de conservation</u></p> <p>6.3. <u>Précautions particulières de conservation</u></p> <p>6.4. <u>Nature et contenance du récipient</u></p> <p>6.5. <u>Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation</u></p>	<p>La clairance rénale est de 250-450 ml/min., ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire.</p> <p>Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.</p> <p>5.3. <u>Données de sécurité préclinique</u> Sans objet.</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. <u>Liste des excipients</u> Amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc. <u>Pelliculage</u> : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, talc.</p> <p>6.2. <u>Incompatibilités</u> Sans objet.</p> <p>6.3. <u>Durée de conservation</u> 3 ans.</p> <p>6.4. <u>Précautions particulières de conservation</u> Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5. <u>Nature et contenu de l'emballage extérieur</u> 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC)</p> <p>6.6. <u>Précautions particulières d'élimination et de manipulation</u></p>

<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE</p> <p>8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II</p> <p>9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET 3 avenue Hoche 75114 PARIS CEDEX 08</p> <p>10. DATE D'APPROBATION/REVISION</p> <p align="right"><i>[voir page7]</i></p>	<p><i>[voir page 8]</i></p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET 3, AVENUE HOCHÉ 75114 PARIS CEDEX 08</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 329 327-3: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) • 556 481-3: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p> <hr/> <p align="center">CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II.</p>

PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003	PEPDINE 20 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008

Annexe 2 : PEPDINE 40 mg, tableau comparatif des RCP (14/04/2003 Vs 21/10/2008)

Légende des couleurs utilisées pour comparer les textes :

- Dans la colonne de gauche figure l'ampliation d'AMM du 14/04/2003.
- Dans celle de droite, l'ampliation d'AMM du 21/10/2008.

Les différences entre l'ampliation d'AMM du 14/04/2003 et celle du 21/10/2008 sont signalées par le surlignage.

PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003	PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008
<p>1. DENOMINATION PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. <u>Indications thérapeutiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcère duodéal, - Ulcère gastrique bénin, - Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, - Syndrome de Zollinger-Ellison. <p>4.2. <u>Posologie et mode d'administration</u></p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Famotidine40 mg Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcère duodéal, • Ulcère gastrique bénin, • Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, • Syndrome de Zollinger-Ellison. <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>- <u>Ulcère gastro-duodéal</u> 40 mg par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines.</p> <p>- <u>Oesophagite par reflux gastro-œsophagien de grade III et IV</u> 40 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines.</p> <p>- <u>Syndrome de Zollinger-Ellison</u> La dose initiale recommandée est de 20 mg de famotidine toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.</p> <p><u>Chez l'insuffisant rénal sévère</u> Chez l'insuffisant rénal sévère dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/mn, la dose doit être réduite à 20 mg pris le soir (cf. "4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi").</p> <p>4.3. Contre-indications - Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.</p> <p>4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u> Des réactions croisées ont été observées entre les différents antagonistes des récepteurs H2. La prudence s'impose donc lors de la mise en route d'un traitement par la famotidine chez des patients ayant des antécédents de manifestations sévères d'hypersensibilité avec d'autres molécules de cette classe. La tolérance et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><u>Cancer gastrique</u> Son existence doit être éliminée avant l'administration de famotidine. L'amélioration symptomatique d'un ulcère gastrique sous famotidine n'exclut pas une malignité éventuelle.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> La famotidine étant excrétée principalement par le rein, il faut observer des</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ulcère gastro-duodéal</u> 40 mg par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines. • <u>Oesophagite par reflux gastro-œsophagien de grade III et IV</u> 40 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines. • <u>Syndrome de Zollinger-Ellison</u> La dose initiale recommandée est de 20 mg de famotidine toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. <p><u>Chez l'insuffisant rénal sévère</u> Chez l'insuffisant rénal sévère dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/mn, la dose doit être réduite à 20 mg pris le soir (voir rubrique 4.4).</p> <p>4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u> Des réactions croisées ont été observées entre les différents antagonistes des récepteurs H2. La prudence s'impose donc lors de la mise en route d'un traitement par la famotidine chez des patients ayant des antécédents de manifestations sévères d'hypersensibilité avec d'autres molécules de cette classe. La tolérance et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><u>Cancer gastrique</u> Son existence doit être éliminée avant l'administration de famotidine. L'amélioration symptomatique d'un ulcère gastrique sous famotidine n'exclut pas une malignité éventuelle.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> La famotidine étant excrétée principalement par le rein, il faut observer des précautions chez l'insuffisant rénal. Si la clairance de la créatinine est égale ou</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>précautions chez l'insuffisant rénal. Si la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/mn, il convient de réduire la dose journalière à 20 mg le soir.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques et l'élimination urinaire de la famotidine chez les patients mâles cirrhotiques ont été retrouvées similaires à celles des sujets à foie sain.</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé</u></p> <p>Quand la famotidine a été administrée à des patients âgés, il n'a pas été observé une fréquence accrue des effets indésirables, ni de modifications de ceux-ci. Aucune adaptation de posologie liée à l'âge seul ne paraît nécessaire.</p> <p>4.5. <u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>L'administration concomitante d'antiacides (topiques gastro-intestinaux) diminue l'absorption digestive de la famotidine. Il faut prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la famotidine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>4.6. <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la famotidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la famotidine pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le passage dans le lait maternel des antihistaminiques H2 est documenté, avec un rapport de concentrations lait/plasma élevé mais les doses ingérées par l'enfant restent faibles (environ 1 % de la dose maternelle). Néanmoins, seules des données cinétiques sont disponibles. La tolérance chez l'enfant en cas de</p>	<p>inférieure à 30 ml/mn, il convient de réduire la dose journalière à 20 mg le soir.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques et l'élimination urinaire de la famotidine chez les patients mâles cirrhotiques ont été retrouvées similaires à celles des sujets à foie sain.</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé</u></p> <p>Quand la famotidine a été administrée à des patients âgés, il n'a pas été observé une fréquence accrue des effets indésirables, ni de modifications de ceux-ci. Aucune adaptation de posologie liée à l'âge seul ne paraît nécessaire.</p> <p>4.5. <u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>L'administration concomitante d'antiacides (topiques gastro-intestinaux) diminue l'absorption digestive de la famotidine. Il faut prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la famotidine (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>4.6. <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la famotidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la famotidine pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le passage dans le lait maternel des antihistaminiques H2 est documenté, avec un rapport de concentrations lait/plasma élevé mais les doses ingérées par l'enfant restent faibles (environ 1 % de la dose maternelle). Néanmoins, seules des données cinétiques sont disponibles. La tolérance chez l'enfant en cas de traitement maternel, a fortiori s'il est prolongé ou à doses élevées, n'est pas connue.</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>traitement maternel, a fortiori s'il est prolongé ou à doses élevées, n'est pas connue. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.</p>	<p>En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.</p>
<p>4.7. <u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>
<p>Sans objet.</p>	<p>Sans objet.</p>
<p>4.8. <u>Effets indésirables</u></p>	<p>4.8. Effets indésirables</p>
<p>Ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rarement : céphalées, vertiges, constipation et diarrhée ; - encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausée et/ou vomissements, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angio-neurotique, arthralgies ; - très rares cas d'agranulocytose, pancytopenie, leucopénie et thrombopénie ; - très exceptionnellement : syndrome de Lyell, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire surtout pour la voie intraveineuse, hallucinations, confusion. 	<p>Ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • rarement : céphalées, vertiges, constipation et diarrhée ; • encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausée et/ou vomissements, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angio-neurotique, arthralgies, troubles du goût ; • très rares cas d'agranulocytose, pancytopenie, leucopénie, neutropénie et thrombopénie ; • très exceptionnellement : syndrome de Stevens Johnson / syndrome de Lyell, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire surtout pour la voie intraveineuse, hallucinations, confusion, convulsions.
<p>4.9. <u>Surdosage</u></p>	<p>4.9. Surdosage</p>
<p>A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ont toléré des posologies allant jusqu'à 800 mg/jour pendant plus d'un an sans que l'on ait observé l'apparition d'effets indésirables notables. La surveillance clinique, et le traitement symptomatique seront toutefois mis en œuvre en cas d'apparition de signes de surdosage.</p>	<p>Les effets indésirables rapportés en cas de surdosage ont été identiques aux effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation habituelle normale du médicament (cf 4.8 Effets indésirables). Des malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ont toléré des doses allant jusqu'à 800 mg/jour pendant plus d'un an sans que l'on ait observé l'apparition d'effets indésirables notables.</p>
<p>La surveillance clinique, et le traitement symptomatique seront toutefois mis en œuvre en cas d'apparition de signes de surdosage.</p>	<p>La surveillance clinique et le traitement symptomatique seront toutefois mis en œuvre en cas d'apparition de signes de surdosage.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>
<p>5.1. <u>Propriétés pharmacodynamiques</u></p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p>
<p>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2</p>	<p>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2, Code ATC : A02BA03.</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>CODE ATC A02BA03</p> <p>La famotidine réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale et stimulée.</p> <p>Après administration orale, le début de l'effet antiseécrétoire survient en moins d'une heure, avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.</p> <p>Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne de 86-94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures.</p> <p>Le pH intra-gastrique nocturne basal atteint, après doses vespérales de 20 mg et 40 mg de famotidine, des valeurs moyennes de 5 et 6,4 respectivement.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>La famotidine obéit à une pharmacocinétique de type linéaire.</p> <p>La famotidine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques, qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 et 3 heures. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40-45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet de premier passage est minime. Il n'y a pas d'accumulation du médicament à la suite de doses répétées.</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures.</p> <p>Le métabolisme du médicament est hépatique et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde.</p> <p>Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la famotidine est de 65-70 % de la dose absorbée, dont 25-30 % sous forme inchangée.</p> <p>La clairance rénale est de 250-450 ml/min., ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire.</p> <p>Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>	<p>La famotidine réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale et stimulée.</p> <p>Après administration orale, le début de l'effet antiseécrétoire survient en moins d'une heure, avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.</p> <p>Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne de 86-94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures.</p> <p>Le pH intra-gastrique nocturne basal atteint, après doses vespérales de 20 mg et 40 mg de famotidine, des valeurs moyennes de 5 et 6,4 respectivement.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>La famotidine obéit à une pharmacocinétique de type linéaire.</p> <p>La famotidine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques, qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 et 3 heures. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40-45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet de premier passage est minime. Il n'y a pas d'accumulation du médicament à la suite de doses répétées.</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures.</p> <p>Le métabolisme du médicament est hépatique et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde.</p> <p>Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la famotidine est de 65-70 % de la dose absorbée, dont 25-30 % sous forme inchangée.</p> <p>La clairance rénale est de 250-450 ml/min., ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire.</p> <p>Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. <u>Incompatibilités</u></p> <p>6.2. <u>Durée de conservation</u></p> <p>6.3. <u>Précautions particulières de conservation</u></p> <p>6.4. <u>Nature et contenance du récipient</u></p> <p>6.5. <u>Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation</u></p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1. Liste des excipients Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc. Pelliculage : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose.</p> <p>6.2. Incompatibilités Sans objet.</p> <p>6.3. Durée de conservation 3 ans.</p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 15 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) 50 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC)</p> <p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.</p>

<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003</p>	<p align="center">PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008</p>
<p>7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE</p> <p>8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II</p> <p>9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET 3 avenue Hoche 75114 PARIS Cedex 08</p> <p>10. DATE D'APPROBATION/REVISION</p>	<p><i>[voir page 8]</i></p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET 3, AVENUE HOCHE 75114 PARIS CEDEX 08</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 329 332-7: 15 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) • 556 484-2: 50 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire]</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire]</p> <p>11. DOSIMETRIE Sans objet.</p> <p>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.</p>

PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 14/04/2003	PEPDINE 40 mg, comprimé pelliculé Ampliation d'AMM du 21/10/2008
	<hr/> CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II.