

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-FAMOTIDINE

(comprimé de famotidine, USP)

dosé à 20 mg et à 40 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6
Canada

Date de révision :
le 16 octobre 2011

Numéro de contrôle : 149677

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr MYLAN-FAMOTIDINE
(comprimé de famotidine, USP)
dosé à 20 mg et à 40 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) est un inhibiteur compétitif des récepteurs H₂ de l'histamine. L'activité pharmacologique la plus importante sur le plan clinique de MYLAN-FAMOTIDINE est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. MYLAN-FAMOTIDINE diminue la quantité d'acide et de pepsine dans l'estomac, de même que le volume de la sécrétion gastrique basale, nocturne et stimulée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) est indiqué pour le traitement des affections suivantes pour lesquelles une diminution de la sécrétion gastrique est nécessaire, à savoir :

1. le traitement de l'ulcère duodéal aigu;
2. la prévention de l'ulcère duodéal;
3. le traitement de l'ulcère gastrique aigu de nature bénigne;
4. le traitement d'affections liées à une hypersécrétion gastrique (comme le syndrome de Zollinger-Ellison);
5. le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO);
6. la prévention des récurrences chez un patient atteint de RGO.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament. On a observé une sensibilité croisée avec des médicaments de cette classe. Par conséquent, MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'insuffisance rénale de modérée à grave

Puisque des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ont été signalés, il peut être nécessaire d'espacer les doses ou d'administrer des doses plus faibles chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), pour compenser l'allongement de la demi-vie d'élimination de la famotidine (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Des études menées chez l'Homme, l'animal et *in vitro* ont montré que la famotidine n'avait entraîné aucune interférence notable avec l'élimination des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomales comme le système cytochrome P₄₅₀. Les composés testés chez l'Homme comprenaient la warfarine, la théophylline, la phénytoïne, le diazépam, l'aminopyrine et l'antipyrine. Le vert d'indocyanine employé comme indice du débit sanguin hépatique et (ou) d'extraction hépatique d'un médicament n'a révélé aucun effet notable de la famotidine sur ces paramètres. De plus, des études sur la famotidine n'ont montré aucune augmentation des taux attendus d'alcool dans le sang après l'ingestion d'alcool.

Traitement de l'ulcère gastrique

Avant d'entreprendre le traitement d'un ulcère gastrique à l'aide de MYLAN-FAMOTIDINE, il convient d'écarter la possibilité d'un cancer de l'estomac. La réponse symptomatique de l'ulcère gastrique au traitement à MYLAN-FAMOTIDINE n'écarte pas la présence d'un cancer de l'estomac.

Grossesse

Des études sur la reproduction ont été menées chez des rats et des lapins après l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour, respectivement (environ 2 500 et 625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement) et n'ont révélé aucune altération de la fertilité ni aucun effet nuisible sur le fœtus. Toutefois, aucune étude appropriée ou bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte.

Puisque l'innocuité de la famotidine pendant la grossesse n'a pas été établie, il faut sopeser les avantages du traitement à MYLAN-FAMOTIDINE et les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La famotidine est excrétée dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent devraient interrompre le traitement ou cesser l'allaitement.

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été établies chez l'enfant.

Emploi chez la personne âgée

Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction de l'âge (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE HUMAINE, Pharmacocinétique). Puisque ce médicament est excrété en grande partie par les reins, le risque de réactions toxiques peut être plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une altération de leur fonction rénale, il convient de choisir avec soin la dose et de procéder à une surveillance de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, il faut ajuster la posologie (voir les sections intitulées PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale de modérée à grave et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à grave).

Conduire une automobile ou faire fonctionner une machine

La famotidine peut causer certains effets indésirables comme des étourdissements, de la confusion et des hallucinations. Par conséquent, les patients doivent connaître la façon dont ils réagissent à la famotidine avant de conduire une automobile ou de faire fonctionner une machine, ou de pratiquer des activités qui nécessitent de la vigilance et de la coordination (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- **Signalez la réaction en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :**
 - **Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou**
 - **Postez à : Programme Canada Vigilance Santé Canada**
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web MedEffectTM Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel en soins de santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.

La famotidine est habituellement bien tolérée; la plupart des effets indésirables ont été légers et passagers. Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés pendant les études cliniques menées auprès de 2 333 patients. Au cours des études cliniques contrôlées où l'on a comparé la famotidine à un placebo, la fréquence totale des effets indésirables signalés dans le groupe recevant 40 mg de famotidine au coucher était comparable à celle constatée dans le groupe recevant le placebo. Aucun effet antiandrogène ou autre effet indésirable de nature hormonale n'a été observé.

Au cours des études cliniques contrôlées, les effets indésirables suivants, pouvant être liés au médicament, ont été signalés à une fréquence supérieure à 1 % chez les patients traités par la famotidine : céphalée (4,6 %), étourdissements (1,2 %), constipation (1,2 %) et diarrhée (1,6 %).

D'autres réactions ont été signalées dans les études cliniques, mais les circonstances dans lesquelles elles sont apparues n'ont pas permis d'établir une relation de cause à effet avec le médicament. Toutefois, leur survenue ne peut être ignorée même s'il s'agit pour la plupart, de réactions peu fréquentes. Elles ont donc été regroupées ci-dessous à titre de mise en garde à l'intention du médecin traitant :

Troubles gastro-intestinaux	8,0 %
Nausées	1,6 %
Vomissement	0,9 %
Anorexie	0,5 %
Malaise abdominal	0,3 %
Xérostomie	0,2 %
Système nerveux / troubles psychiatriques	7,3 %
Insomnie	0,6 %
Somnolence	0,4 %
Anxiété	0,3 %
Paresthésie	0,3 %
Dépression	0,2 %
Diminution de la libido	0,1 %
Appareil respiratoire	4,4 %
Bronchospasme	< 0,1 %
Organisme entier	3,0 %
Fatigue	0,6 %
Asthénie	0,3 %

Fièvre	0,2 %
Appareil locomoteur	1,7 %
Douleur musculosquelettique y compris crampes musculaires	0,1 %
Arthralgie	0,1 %
Peau	1,7 %
Prurit	0,4 %
Éruption cutanée	0,3 %
Alopécie	0,2 %
Bouffées vasomotrices	0,2 %
Acné	0,1 %
Peau sèche	0,1 %
Appareil cardiovasculaire	1,0 %
Palpitations	0,2 %
Sens	0,9 %
Trouble du goût	0,1 %
Acouphènes	0,1 %
Œdème orbitaire	< 0,1 %
Appareil génito-urinaire	0,9 %

Les réactions défavorables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation du médicament : urticaire, alopécie, valeurs anormales des enzymes hépatiques, hépatite, ictère cholestatique, anaphylaxie et œdème angioneurotique, agitation, confusion, hallucinations, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose. Une pneumonie interstitielle et un syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été rapportés très rarement. De plus, chez des patients atteints d'insuffisance rénale, les réactions défavorables suivantes ont été rapportées, quoique très rarement : convulsions et allongement de l'intervalle QT. Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs histaminiques H₂, des cas de bradycardie, de bloc auriculoventriculaire et d'autres arythmies ont été rarement rapportés avec la famotidine.

D'autres réactions défavorables ont été également signalées pour lesquelles on n'a toutefois pu établir une relation de cause à effet avec la famotidine : crises tonico-cloniques, pancytopénie et rares cas d'impuissance.

Des cas rares de gynécomastie ont été signalés. Dans la plupart des cas qui ont fait l'objet d'un suivi, l'effet est disparu après l'arrêt du traitement.

Anomalies des résultats des épreuves

Les résultats des épreuves de laboratoire peuvent être altérés par un traitement par la famotidine, mais ces modifications ne sont habituellement pas considérées comme graves. Parmi les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire observées pendant les études cliniques, on a noté une hausse des taux d'AST, d'ALT, d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique. Ces changements ont rarement eu de signification sur le plan clinique.

Seulement trois patients ont dû interrompre le traitement en raison d'anomalies relevées dans les résultats des épreuves de laboratoire, toutefois ces anomalies étaient déjà présentes au début du traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets indésirables en cas de surdosage sont comparables à ceux observés en emploi clinique normal (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). Des doses pouvant atteindre 800 mg/jour ont été administrées à des patients atteints d'affections liées à une hypersécrétion gastrique pathologique sans produire d'effets indésirables graves. En cas de surdosage, il faut appliquer des mesures de soutien et instaurer un traitement axé sur la suppression des symptômes. Il faut éliminer le médicament non absorbé des voies digestives, surveiller le patient et lui administrer un traitement d'appoint.

La DL₅₀ de la famotidine administrée par voie orale chez des rats et des souris mâles et femelles était supérieure à >5 000 mg/kg.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison régional immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ULCÈRE DUODÉNAL

Traitement de l'ulcère aigu

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement par voie orale de l'ulcère duodéal aigu est de 40 mg de MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) une fois par jour au coucher. Le traitement doit être administré pendant 4 à 8 semaines, mais la durée du traitement peut être

abrégée si la guérison de l'ulcère peut être confirmée. La guérison se produit habituellement après 4 semaines de traitement dans la plupart des cas d'ulcère duodénal.

Traitement d'entretien

Afin de prévenir les récurrences d'ulcère duodénal, il est recommandé de poursuivre le traitement à MYLAN-FAMOTIDINE à raison de 20 mg une fois par jour au coucher, pendant 6 à 12 mois selon la gravité de l'affection.

ULCÈRE GASTRIQUE BÉNIN

Traitement de l'ulcère aigu

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement par voie orale de l'ulcère gastrique aigu de nature bénigne est de 40 mg une fois par jour au coucher. Le traitement doit être administré pendant 4 à 8 semaines, mais la durée du traitement peut être abrégée si la guérison de l'ulcère peut être confirmée.

AFFECTIONS LIÉES À UNE HYPERSÉCRÉTION GASTRIQUE PATHOLOGIQUE (COMME LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

La posologie de MYLAN-FAMOTIDINE chez les patients atteints d'une affection liée à une hypersécrétion gastrique pathologique varie d'un patient à l'autre. La dose d'attaque recommandée chez l'adulte est de 20 mg, toutes les 6 heures. Chez certains patients, une dose d'attaque supérieure peut être nécessaire. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient et maintenue aussi longtemps qu'il est indiqué sur le plan clinique. Des doses pouvant atteindre 800 mg/jour ont été administrées à certains patients atteints d'un syndrome de Zollinger-Ellison grave.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

La posologie recommandée pour soulager les symptômes de reflux gastro-œsophagien est de 20 mg de famotidine, deux fois par jour.

Pour le traitement de l'érosion ou de l'ulcération de l'œsophage associée au reflux gastro-œsophagien, la posologie recommandée est de 40 mg de famotidine, deux fois par jour.

Pour la prévention des récurrences chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien, la posologie recommandée est de 20 mg de famotidine, deux fois par jour.

Administration concomitante d'antiacides

Des antiacides peuvent être pris en concomitance, au besoin.

Ajustement posologique pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination de la famotidine est augmentée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, elle peut dépasser 20 heures, atteignant environ 24 heures chez le patient anurique. Puisque des effets indésirables touchant le SNC ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, afin de prévenir l'accumulation du médicament chez ces patients, on peut réduire la dose de famotidine de moitié ou allonger l'intervalle entre deux doses jusqu'à 36 à 48 heures selon la réponse clinique du patient.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

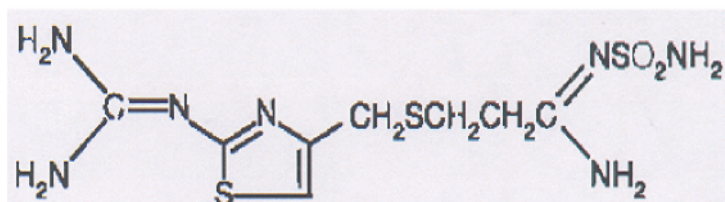
I. SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Famotidine, USP

Nom chimique : *N'*-(aminosulfonyl)-3-[[[2-[(diaminométhylène)amino]-4-thiazolyl]méthyl]thio] propanimidamide.

Formule empirique : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Formule développée :



Masse moléculaire : 337,4 g/mol

Description : La famotidine est un composé cristallin dont la couleur varie du blanc au jaune pâle, très soluble dans l'acide acétique glacial, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'éthanol.

II. COMPOSITION

Comprimé

Chaque comprimé pour l'administration par voie orale renferme 20 mg ou 40 mg de famotidine. Les comprimés dosés à 20 mg et à 40 mg renferment les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, talc, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 400, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les comprimés dosés à 20 mg contiennent également de l'hydroxypropylméthylcellulose, tandis que les comprimés dosés à 40 mg contiennent de l'hydroxypropylméthylcellulose et de l'oxyde de fer noir.

III. STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

MYLAN-FAMOTIDINE en comprimé

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) en comprimé dosé à 20 mg - Comprimé pelliculé, beige, biconvexe en forme de D, portant l'inscription « FM 20 » sur un côté et « G » sur l'autre. Ils sont disponibles en emballages-coques de 30 et de 100 comprimés, ainsi qu'en flacons de 100 et de 500 comprimés.

MYLAN-FAMOTIDINE (famotidine) en comprimé dosé à 40 mg - Comprimé pelliculé, de couleur caramel, biconvexe en forme de D, portant l'inscription « FM 40 » sur un côté et « G » sur l'autre. Ils sont disponibles en emballages-coques de 30 et de 100 comprimés, ainsi qu'en flacons de 100 et de 500 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

^{Pr}MYLAN-FAMOTIDINE

Le médecin et le pharmacien peuvent obtenir les renseignements d'ordonnance complets.

MYLAN-FAMOTIDINE est le nom de marque de la famotidine, délivrée uniquement **sur ordonnance par votre médecin**. La famotidine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine. Elle diminue la quantité d'acide produite par l'estomac. C'est pourquoi ce médicament est utilisé pour le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum et pour d'autres affections, par exemple le reflux gastro-œsophagien ou le syndrome de Zollinger-Ellison, caractérisées par une surproduction d'acide dans l'estomac.

N'oubliez pas : Ce médicament est prescrit pour l'affection précise dont vous êtes atteint. **Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections.**

N'utilisez pas de médicaments périmés.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Veillez lire l'information suivante attentivement. **Si vous avez besoin d'explications ou de renseignements supplémentaires, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.**

AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que certaines des situations suivantes s'appliquent à vous, veuillez en informer votre médecin :

- Ne prenez pas MYLAN-FAMOTIDINE si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients ou à d'autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez de le faire.
- Vous avez une maladie du rein ou du foie confirmée.
- Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments (d'ordonnance ou en vente libre).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Prenez ce médicament tel que votre médecin vous l'a prescrit. Pour le traitement des ulcères, on recommande généralement une dose unique à prendre au coucher, mais

il peut arriver dans certains cas que la posologie soit différente. Quoi qu'il en soit, suivez les directives de votre médecin et de votre pharmacien.

- Au besoin, le médecin peut également recommander la prise d'un antiacide.
- Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous constatez l'oubli, sauf si cette dose se trouve trop rapprochée de la suivante, dans ce cas prenez seulement la dose prescrite à l'heure prévue. **Ne doublez pas la dose.**
- L'INNOCUITÉ DE FAMOTIDINE CHEZ L'ENFANT N'A PAS ÉTÉ ÉTABLIE.
- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin concernant le régime alimentaire. Certains aliments ou boissons ainsi que certains médicaments, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), peuvent irriter l'estomac et aggraver votre état.
- Prenez le médicament pendant toute la durée prévue du traitement, même si vous commencez à vous sentir mieux. Habituellement, la douleur s'atténue avant la guérison complète de l'affection. **Ne modifiez pas la posologie et ne cessez pas votre traitement avant d'avoir consulté votre médecin.**
- MYLAN-FAMOTIDINE n'interfère habituellement pas avec d'autres médicaments que vous pourriez prendre. Toutefois, il est important que vous informiez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez obtenus sans ordonnance.
- Conservez à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement. Gardez à l'abri de la lumière.

Peut-on conduire une automobile ou faire fonctionner une machine pendant un traitement avec MYLAN-FAMOTIDINE?

Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec MYLAN-FAMOTIDINE, comme des étourdissements, peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine. La réponse de chacun au traitement avec MYLAN-FAMOTIDINE peut varier. **Attendez de connaître votre réaction au traitement avant de conduire une automobile ou de faire fonctionner une machine (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES AU MÉDICAMENT – CE QU'IL CONVIENT DE FAIRE).**

Surdose :

Dans un cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional immédiatement.

EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT - CE QU'IL CONVIENT DE FAIRE

En plus de ses effets voulus, tout médicament peut causer des effets indésirables. La plupart des personnes n'ont aucun problème lorsqu'ils prennent ce médicament.

Consultez votre médecin dès que possible si l'un des effets indésirables suivants se manifeste : céphalée, étourdissement, constipation, diarrhée et troubles du foie accompagnés de symptômes tels que douleur abdominale, vomissements, fatigue et jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau).

Parmi les autres effets indésirables signalés moins fréquemment, on note la sécheresse de la bouche, les nausées et vomissements, les malaises gastriques, la perte d'appétit, la fatigue, l'éruption cutanée, les démangeaisons, perte de cheveux, l'ictère, les douleurs dans les articulations, les crampes musculaires et les troubles mentaux; ces réactions ont cessé à l'arrêt du traitement. Des convulsions ont été rapportées, quoique très rarement, chez des patients atteints de troubles rénaux.

Quelques personnes peuvent être allergiques à certains médicaments. Si l'un des effets indésirables suivants se manifeste après avoir pris MYLAN-FAMOTIDINE, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin : gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (accompagné d'une difficulté à respirer ou à avaler), urticaire ou réactions cutanées graves (très rares cas rapportés avec cette classe de médicaments).

D'autres réactions peuvent également survenir chez certains patients. Si vous notez un symptôme inhabituel, consultez votre médecin.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- **Signalez la réaction en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :**
 - **Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou**
 - **Postez à : Programme Canada Vigilance Santé Canada**
 - **Indice postal 0701E**
 - **Ottawa, ON K1A 0K9**

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel en soins de santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.

INGRÉDIENTS

Ingrédient actif : Chaque comprimé de Mylan-Famotidine contient de la famotidine. Le médicament est présenté en deux dosages : 20 mg (couleur beige) et 40 mg (couleur caramel).

Ingrédients non médicinaux : Les comprimés dosés à 20 mg et à 40 mg renferment les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, talc, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 400, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les comprimés à 20 mg contiennent également de l'hydroxypropylméthylcellulose, tandis que les comprimés à 40 mg contiennent de l'hydroxypropylméthylcellulose et de l'oxyde de fer noir.

PHARMACOLOGIE

Deux études de biodisponibilité ont été menées auprès de volontaires en santé, une à l'aide de comprimés dosés à 20 mg de MYLAN-FAMOTIDINE et l'autre à l'aide de comprimés dosés à 40 mg dosés à MYLAN-FAMOTIDINE. La vitesse et le taux d'absorption de la famotidine après l'administration d'une dose unique de 40 mg (2 comprimés à 20 mg ou 1 comprimé à 40 mg) de MYLAN-FAMOTIDINE et du produit de marque ont été mesurés et comparés. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Mylan-Famotidine (2 x 20 mg comprimé oral) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				

PARAMÈTRE	À L'ÉTUDE [†] MYLAN- FAMOTIDINE Comprimé dosé à 20 mg	RÉFÉRENCE [‡] PEPCID [®] Comprimés dosé à 20 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	702,51 720,0 (22,5)	722,49 749,4 (28,7)	97,2	87,4% -- 108,2%
ASC _{inf} (ng.h/mL)	735,26 752,1 (21,7)	754,49 781,0 (27,8)	97,5	88,0% -- 107,9%
C _{max} (ng/mL)	123,5891 127,0 (24,4)	128,9738 135,3 (34,1)	95,8	84,5% -- 108,6%
T _{max} [*] (h)	1,958 (31,9)	1,896 (33,0)	---	---
T _½ [*] (h)	3,164 (21,0)	3,188 (25,8)	---	---

[†] Mylan-Famotidine (ramipril) comprimé dosé à 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

[‡] Pepcid[®] comprimé dosé à 20 mg (MSD – Canada) a été acheté au Canada.

* Le T_{max} et la T_½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type) (CV %).

**Mylan-Famotidine
(1 x 40 mg comprimé oral)
À partir de données mesurées**

**Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)**

PARAMÈTRE	À L'ÉTUDE [†] MYLAN- FAMOTIDINE Comprimés dosé à 40 mg	RÉFÉRENCE [‡] PEPCID [®] Comprimés dosé à 40 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	735,1 766,3 (28,01)	713,4 735,9 (23,18)	103	94 – 113
ASC _{inf} (ng.h/mL)	772,8 802,1 (27,00)	757,5 773,6 (21,65)	102	93 – 112
C _{max} (ng/mL)	121,5 127,3 (30,03)	115,6 120,5 (30,55)	105	96 – 116
T _{max} * (h)	2,5 (0,8)	2,5 (0,8)	---	---
T _½ * (h)	3,59 (1,49)	3,77 (2,21)	---	---

[†] Mylan-Famotidine (ramipril) comprimé dosé à 40 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

[‡] Pepcid[®] comprimé dosé à 40 mg (MSD – Canada) a été acheté au Canada.

* Le T_{max} et la T_½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type) (CV %).

I. PHARMACOLOGIE HUMAINE

Chez des volontaires en santé et chez des patients atteints d'hypersécrétion gastrique, la famotidine a inhibé la sécrétion gastrique basale nocturne et diurne ainsi que la sécrétion activée par divers stimuli tels que la pentagastrine et les aliments.

Le début de l'effet antisécrétoire s'est manifesté dans l'heure qui a suivi l'administration par voie orale; l'effet maximal était lié à la dose et il était obtenu après une à trois heures. La durée de l'inhibition de la sécrétion variait de 10 à 12 heures. Après l'administration par voie intraveineuse, l'effet maximal était atteint en 30 minutes. L'administration de doses uniques de 10 et de 20 mg par voie intraveineuse a inhibé la sécrétion basale nocturne pendant une période de 10 à 12 heures. Chez la plupart des participants, on a observé la plus longue durée d'action avec la dose de 20 mg. Des doses uniques de 20 et de 40 mg, administrées par voie orale, ont inhibé la sécrétion acide basale nocturne chez tous les participants; la sécrétion moyenne d'acide gastrique a été inhibée à 86 et à 94 %, respectivement, pendant au moins 10 heures. Des doses semblables administrées le matin ont inhibé la sécrétion acide stimulée par les aliments chez tous les participants, la suppression moyenne obtenue de 3 à 5 heures après la prise du médicament a été de 76 et de 84 %, respectivement, et de 25 et de 30 % de 8 à 10 heures après la prise du médicament. Toutefois, chez certains participants traités par la dose de 20 mg, l'effet antisécrétoire a cessé plus tôt, soit de 6 à 8 heures après la prise du médicament. L'administration de doses répétées n'a entraîné aucun

effet cumulatif. On a noté une hausse du pH intragastrique nocturne basal après la prise le soir de doses de 20 mg et de 40 mg de famotidine, jusqu'à des valeurs moyennes de 5,0 et de 6,4, respectivement. Lorsque des doses de 20 mg ou de 40 mg de famotidine étaient administrées le matin, on a noté, de 3 à 8 heures après l'administration du médicament, que le pH diurne basal entre les périodes digestives s'était élevé à près de 5,0.

Les concentrations sériques de gastrine à jeun et après les repas peuvent être légèrement élevées durant les périodes d'activité antisécrétoire du médicament, et un traitement prolongé peut entraîner une prolifération de la flore bactérienne gastrique. La vidange gastrique et la fonction pancréatique exocrine ne sont pas altérées par la famotidine.

Il semble exister une bonne corrélation entre la présence de reflux gastro-œsophagien et le pourcentage de temps sur 24 heures pendant lequel l'œsophage est exposé à l'acide gastrique. Chez des patients atteints de reflux gastro-œsophagien, l'administration de 20 mg et de 40 mg de famotidine 2 fois par jour a permis de ramener à des valeurs normales la durée de l'exposition de l'œsophage à l'acide gastrique, mesurée par une surveillance du pH œsophagien pendant 24 heures. Au cours d'études cliniques menées auprès de patients atteints de reflux gastro-œsophagien chez qui l'endoscopie avait mis en évidence une œsophagite érosive ou des ulcères, l'administration de 40 mg de famotidine deux fois par jour était plus efficace que l'administration de 20 mg deux fois par jour pour guérir les lésions de l'œsophage. Les deux schémas posologiques étaient supérieurs au placebo.

Chez des patients traités pendant six mois par la famotidine, les récurrences d'érosions et d'ulcères de l'œsophage étaient nettement moins fréquentes que chez les patients qui avaient reçu un placebo. La famotidine s'est révélée supérieure au placebo pour prévenir l'aggravation des symptômes.

Autres effets

À ce jour, on n'a noté aucun effet pharmacologique général de la famotidine sur le système nerveux central, ni d'effet cardiovasculaire, respiratoire ou endocrinien. Après l'administration de 20 mg de famotidine sous la forme d'un bolus intraveineux, on n'a noté aucune augmentation du taux sérique de prolactine et aucun effet antiandrogène.

Pharmacocinétique

L'absorption de la famotidine est incomplète. La biodisponibilité moyenne des doses administrées par voie orale varie de 40 à 45 %. La prise d'aliments peut augmenter légèrement la biodisponibilité du médicament, tandis que les antiacides peuvent la diminuer légèrement; toutefois, ces effets n'ont pas de conséquences sur le plan clinique. La famotidine subit un métabolisme de premier passage minime. Après l'administration de doses par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 3 heures. Après l'administration de doses multiples, les concentrations plasmatiques sont comparables à celles obtenues après l'administration de doses uniques. De 15 à 20 % de la famotidine se lie aux protéines plasmatiques. La famotidine a une demi-vie d'élimination variant de 2,5 à 3,5 heures. La

famotidine est éliminée par voie rénale (de 65 à 70 %) et métabolique (de 30 à 35 %). La clairance rénale de la famotidine varie de 250 à 450 mL/min, ce qui révèle une certaine excrétion tubulaire.

Entre 25 et 30 % d'une dose administrée par voie orale et de 65 à 70 % d'une dose administrée par voie intraveineuse sont récupérés dans l'urine sous forme inchangée. Le seul métabolite identifié chez l'humain est le S-oxyde. Il existe une relation étroite entre les valeurs de clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de la famotidine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, c'est-à-dire dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, la demi-vie d'élimination de la famotidine peut dépasser 20 heures. Cette situation peut nécessiter un ajustement de l'intervalle posologique en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir les sections intitulées PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients âgés, on n'a relevé aucune modification significative sur le plan clinique de la pharmacocinétique de la famotidine liée avec l'âge. Toutefois, dans le cas des patients âgés qui ont une fonction rénale diminuée, la clairance du médicament peut être réduite (voir la section intitulée PRÉCAUTION, Personnes âgées).

II. PHARMACOLOGIE ANIMALE

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et d'autres agents favorisant la sécrétion acide dans l'estomac. Chez le chien, la dose efficace moyenne (DE₅₀) était de 0,03 mg/kg après l'administration par voie orale ou intraveineuse de la famotidine. Chez le chien, l'administration d'une dose de 2,1 mg/kg par voie orale a inhibé la sécrétion gastrique pendant au moins 24 heures. Une dose orale de 3 mg/kg administrée une heure avant le repas a inhibé de 96 % en moyenne la réponse acide pendant une période post-prandiale de 4 heures.

Mode d'action

La famotidine est un antagoniste spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine qu'elle inhibe de façon compétitive. Par contre, elle n'a exercé aucun effet *in vitro* sur les réactions médiées par les récepteurs histaminiques H₁, bêta₁-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive en ce qui concerne la fixation d'un ligand radioactif aux récepteurs dopaminergiques, neuroleptiques, sérotoninergiques, adrénérergiques, cholinergiques et purinergiques. Elle s'est aussi révélée incapable de se fixer aux récepteurs spécifiques aux androgènes.

L'interaction entre la famotidine et les récepteurs H₂ est fonction des tissus. Dans les poumons du cobaye et les glandes gastriques du lapin, les effets de la famotidine étaient surmontables et facilement réversibles après une période sans médicament, indiquant l'inhibition compétitive classique au niveau des récepteurs H₂. Toutefois, dans les oreillettes du cobaye, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H₂, et le rétablissement après une période sans médicament a été retardé.

Absorption et distribution

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la famotidine ont été étudiés chez deux espèces animales. L'absorption était de 28 % chez le rat et de 43 % chez le chien. Chez le chien, la demi-vie plasmatique était de 2,5 heures et est demeurée inchangée après l'administration de doses répétées, indiquant que le médicament n'a pas tendance à s'accumuler. Après l'administration d'une dose de famotidine par voie orale chez le rat, les concentrations de radioactivité les plus fortes ont été observées dans le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie, les glandes sous-maxillaires, les artères, la membrane épiphysaire, le fascia et l'uvée. Le profil de distribution n'a pas été altéré par l'administration de doses répétées. La famotidine n'a pas traversé efficacement les barrières hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat. Elle était toutefois décelable dans le lait maternel des rates.

Métabolisme et excrétion

Le seul métabolite de la famotidine décelé dans les urines du rat et du chien a été le dérivé sulfoxyde, présent en faibles quantités. L'élimination urinaire et fécale de la radioactivité chez le rat était de 28 et de 70 %, respectivement, dans le cas d'une dose administrée par voie orale, comparativement à 83 et à 17 %, respectivement, pour une dose administrée par voie intraveineuse. Chez le rat, environ 2,4 % de la dose ont été éliminés par l'intermédiaire de la bile. Chez le chien, 45 % d'une dose administrée par voie orale ont été excrétés dans l'urine, comparativement à 100 % d'une dose administrée par intraveineuse.

Effets sur les enzymes microsomales hépatiques qui métabolisent les médicaments

La famotidine n'a pas modifié la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital ou l'hexobarbital et n'a pas altéré l'excrétion de l'acide ascorbique, ce qui indique qu'elle n'a pas d'effets sur les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a causé aucun des changements provoqués par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. *In vitro*, la famotidine n'a exercé qu'une suppression minimale de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine et du diazépam, et elle a montré peu d'affinité pour les hydroxylases hépatiques de la testostérone chez la souris.

Effets gastro-intestinaux autres que les effets antisécrétoires

Chez le rat, la famotidine a empêché les érosions gastriques provoquées par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligature du pylore ou des médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone; elle a aussi empêché la formation d'ulcères duodénaux causés par la cystéamine et le mépirizole. Elle a également accéléré de façon significative la guérison des lésions gastriques causées par l'acide acétique et les ulcères duodénaux provoqués par le mépirizole.

L'effet anti-ulcéreux de la famotidine administrée avec les hydroxydes de magnésium et d'aluminium était plus grand que la somme des effets de ces médicaments utilisés séparément.

La famotidine a inhibé les lésions gastriques et les hémorragies causées par le prélèvement de sang et l'injection d'histamine chez le rat anesthésié.

Chez le rat normal, la famotidine n'a eu aucun effet sur la concentration en histamine de la muqueuse gastrique, mais elle a diminué les taux d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), surtout en réponse à la stimulation par l'histamine.

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a pas eu d'effet sur le potentiel électrique intragastrique lorsqu'elle a été administrée à des doses intragastriques plus de dix fois supérieures à celles nécessaires pour un blocage maximal de la sécrétion gastrique.

Effets cardiorénaux

Les effets cardiorénaux de la famotidine ont été étudiés chez le chien et le rat. L'administration par voie orale de 10 mg/kg de famotidine n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle de rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration par voie intraveineuse de famotidine à raison de 1,0 et 4,0 mg/kg n'a pas eu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires relatifs au système nerveux autonome, à la tension artérielle, à la fréquence cardiaque ou à la fonction respiratoire. Chez le chien conscient, l'administration d'une dose de 10 mg/kg par voie orale n'a pas eu d'effet diurétique.

Effets sur le système nerveux central

Les effets de la famotidine sur le système nerveux central ont été étudiés chez le singe-écureuil, la souris et le chat. Chez le singe, la famotidine a exercé des effets inverses sur la réaction d'évitement à un choc électrique (par pression sur un levier), on a noté une augmentation à dose faible (1,0 mg/kg par voie orale) et une légère diminution à la posologie de 9 mg/kg. Chez la souris, l'administration par voie intrapéritonéale de 6 à 150 mg/kg n'a permis d'observer aucun signe évident de modification du comportement ni aucun symptôme d'activité du système nerveux central. En outre, la famotidine n'est pas active comme antagoniste des effets de la thyroïdolibérine, de la neurotensine, de la substance P ou de l'amphétamine sur le SNC. La famotidine n'a aucune activité tranquillisante (majeure ou mineure), anticonvulsivante, anticholinergique, ganglioplégique ou dopaminergique. Chez le chat, elle n'a pas modifié l'électroencéphalogramme ou la réaction d'éveil, mais elle a allongé la durée de la post-décharge hippocampique. Seulement 4 % de la concentration plasmatique du médicament a été décelée dans le liquide céphalorachidien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	orale ^x	4684
	F	orale ^x	3233
Souris	M	I.V. (4%)	254
	F	I.V. (4%)	358
Rat	M	orale ^x	4907
	F	orale ^x	4049
Rat	M	I.P.	987
	F	I.P.	814

^xEn solution (eau désionisée acide de 50 à 55 °C).

Toxicités subaiguë et chronique

Au cours d'études sur la toxicité subaiguë menées chez le rat et le chien, la famotidine a été bien tolérée après l'administration par voie orale de 2 g/kg, deux fois par jour, ainsi que pendant un traitement de un an par des doses pouvant atteindre 1 000 ou 2 000 mg/kg/jour. On a noté une hausse de l'incidence de granules éosinophiliques dans le cytoplasme des cellules gastriques principales chez les rats qui avaient reçu des doses de 200 mg/kg/jour ou plus comparativement aux rats du groupe témoin. On considère qu'il s'agit d'un effet indésirable attribuable à l'activité pharmacologique excessive de la famotidine à ces doses extrêmement élevées et il n'aurait pas de signification sur le plan de la toxicité. Au cours d'une étude de 106 semaines conçue pour évaluer le pouvoir carcinogène de la famotidine chez le rat, ce changement gastrique n'a pas évolué vers l'hyperplasie ou la néoplasie. De même, on n'a noté aucun signe de pouvoir néoplasique chez des souris qui ont reçu le produit pendant 92 semaines. Selon les résultats d'études menées sur des médicaments apparentés sur le plan pharmacologique, ce changement était complètement réversible.

Études de reproduction

Au cours d'études menées chez le rat, l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité et la capacité de reproduction.

Chez des rates gravides, l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour ou par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation, n'a pas révélé de preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité.

Chez des lapines gravides, l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour, du 6^e au 18^e jour de la gestation, n'a pas révélé de preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité.

Mutagenèse

On a soumis la famotidine à une épreuve de rétromutation (épreuve d'Ames) à l'aide de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* avec et sans activation métabolique. On n'a constaté aucun pouvoir mutagène. On a effectué les mêmes études avec un mélange réactif de famotidine et de nitrite de sodium ainsi qu'avec des dérivés C-nitrosés de la famotidine et elles se sont aussi révélées négatives. On a soumis la famotidine et ses dérivés C-nitrosés à un test de recombinaison (rec-assay) à l'aide de *Bacillus subtilis* H17 et M45; les résultats indiquent que ces substances n'endommagent pas l'ADN. Au cours d'études in vivo chez la souris, on a effectué des épreuves de recherche de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques et elles n'ont mis aucun effet mutagène en évidence.

Carcinogénèse

On a effectué une étude de cancérogénicité de 92 semaines portant sur l'administration par voie orale de doses de 20, de 200 et de 2 000 mg/kg/jour chez la souris. On n'a observé aucun potentiel carcinogène. On a obtenu le même résultat à la suite d'une étude de cancérogénicité de 106 semaines chez le rat où des doses de famotidine de 20, de 200 et de 2 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale.

Études spéciales

On a étudié les effets de la famotidine sur la glande thyroïde chez le rat après l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour pendant 5 semaines. On n'a noté aucun signe de changements associés au traitement par la famotidine sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, le poids de la thyroïde ou l'apparence microscopique de la glande.

Au cours d'études d'immunogénicité menées chez la souris, on n'a noté aucun effet sur la production d'anticorps de type IgE dans le sérum des souris qui avaient reçu une injection intrapéritonéale de famotidine, employée seule (jusqu'à 2 mg/8 mL/kg) ou en association avec de la sérumalbumine de souris ou avec de l'ovalbumine. Les sérums ont ensuite été utilisés pour mesurer l'anaphylaxie cutanée passive chez des rats qui ont été exposés à des solutions d'antigènes semblables à celles utilisées pour la dose initiale chez la souris. De même, aucune réaction anaphylactique n'a été observée chez les cobayes au cours d'un test de provocation où l'on a administré de la famotidine par voie intraveineuse après des doses initiales allant jusqu'à 10 mg/mL (trois fois, par voie sous-cutanée, à intervalles de six jours).

RÉFÉRENCES

1. Dammann H.G., Walter T.A., Muller P, B. Simon. The role of H₂-antagonists in Zollinger-Ellison Syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1984; 16:167-9.
2. Dicenta C., Pierzchala P.A., Rhymer A.R., Jaffe M.E. Outline of clinical studies with a new H₂-antagonist: famotidine. *Ital J Gastroenterol* 1984; 16:181-2.
3. Hayakawa A., Che K., Miyoshi A., Harasawa S., Miwa T. Makabatake T. Properties of famotidine in relation to safety. *Ital J Gastroenterol* 1984; 16(2):174-176.
4. Howard JM, Collen MJ, Cherner JA, McArthur KE, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Famotidine: An effective, potent H₂ antagonist for the therapy of Zollinger-Ellison Syndrome (ZES). *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1984;86:1117.
5. Howard J.M., Chremos A.N., Collen M.J., McArthur K.E., Cherner J.A., Maton P.N., Ciarleglio C.A., Cornelius M.J., Gardner J.D, Jensen R.T. Famotidine, a new potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist; comparison with cimetidine and ranitidine the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88:1026-33.
6. Hucker H.B., Hutt J.E., Chremos A.N. and Rotmensch H. Disposition and metabolism of famotidine, a potent H₂-receptor blocker in man. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol (in Soc. Proc.)* 1984; 43:655.
7. McCallum RW, Kuljian B, Chremos AN, Tupy-Visich MA, Huber PB. Prolonged gastric antisecretory effect of a novel H₂-receptor inhibitor, MK- 208. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1983;84:1245.
8. Miyoshi A, Muto V, Mori H, Miwa T, Nakazawa S, Ohe K, Hayakawa A. Famotidine: Summary of overall safety from Japanese clinical studies. *Ital J Gastroenterol* 1984;16(2):177-8.
9. Muller P., Dammann H.G., Schmidt-Gayk H., Lichtwald K., Staiger C. and Simon B. Famotidine (MK-208): Duration of action, 24-hour intragastric acidity, antipyrine kinetics and basal hormone levels in man. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1984; 86:1190.

10. Ohe K, Miyoshi A, Yachi A, Yabana T, Saton K, Sakita T, Fukutomi H, Mutoh H, Sugata F, Fujita Y, Matsuo Y, Mori H, Miwa T, Miwa M, Kubota Y, Watanabe Y, Nakazawa S, Segawa K, Tsukamoto S, Moriga M, Kishi S. Clinical pharmacology of famotidine-effect of famotidine on gastric secretion. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:169-71.
11. Ryan JR, Vargas R, Mantell G, Chremos AN, McMahon FG, Regel G. The effect of dose size, frequency and timing of famotidine (MK-208) on nocturnal and meal-stimulated gastric secretion. *Clin Pharmacol Ther (in Soc. Proc.)* 1984;35:271.
12. Ryan R. Clinical pharmacology of famotidine: Summary of data from the United States. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:171-4.
13. Shiratori K, Watanabe S, Maruyama M, Kurokawa K, Takeuchi T. Effect of famotidine on gastric secretion, and on 24-hour intragastric pH in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1984;86:1250.
14. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY. Effect of an H₂-receptor antagonist, MK-208, on gastric parietal and nonparietal secretion. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1983;84: 1314.
15. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY. Famotidine a new H₂- receptor antagonist effect on parietal nonparietal and pepsin secretion in man. *Dig Dis Sci* 1985;30:308-12.
16. Monographie de produit. Comprimés de PEPCID[®] (comprimés de famotidine), Merck Canada le 27 avril 2011. Numéro de contrôle : 145448.