

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PEPTIC GUARD**

(Comprimés de famotidine, USP)

**Comprimés à 10 mg**

Antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine

**Mylan Pharmaceuticals ULC**  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

**Date de révision :** Le 7 décembre 2011

Numéro de contrôle : 151147

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PEPTIC GUARD**

(Comprimés de famotidine, USP)

**Comprimés 10 mg**

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

PEPTIC GUARD (famotidine) est un inhibiteur compétitif des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine. L'activité pharmacologique la plus importante sur le plan clinique de PEPTIC GUARD est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. PEPTIC GUARD 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**

PEPTIC GUARD (famotidine) est indiqué pour le traitement des conditions suivantes alors qu'une réduction contrôlée des sécrétions gastriques s'avère nécessaire, soit dans les cas d'indigestion acide, de brûlements d'estomac ou de dérangements ou reflux gastriques. PEPTIC GUARD (famotidine) est également indiqué pour la prévention de ces symptômes en association avec la consommation de certains aliments et (ou) breuvages, y compris les symptômes nocturnes associés aux repas pris en soirée et pouvant prétendument provoquer des troubles du sommeil.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à tout composant de ce médicament. On a observé une sensibilité croisée avec des médicaments de cette classe. Par conséquent, on ne doit pas administrer PEPTIC GUARD à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.

### **PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

Dans les essais cliniques, les patients présentant d'autres maladies d'acidité gastro-intestinale sous-jacentes (par ex., ulcère duodénal, ulcère gastrique) n'ont subi aucune complication; de façon générale, ils n'ont pas non plus démontré une détérioration cliniquement significative de leur état de santé. Par contre, si un patient a de la difficulté à avaler ou si son inconfort abdominal persiste, on devrait en déterminer la cause sous-

jacente. La réponse symptomatique au traitement par PEPTIC GUARD (famotidine) n'exclue par la présence d'une tumeur maligne gastrique.

Les patients souffrant d'une grave néphropathie ou présentant des antécédents d'ulcères avec complications, les patients avec une grave maladie coexistante ou une perte de poids non intentionnelle associée à certains symptômes dyspeptiques, ainsi que les patients d'âge moyen ou plus âgés qui présentent de nouveaux symptômes ou qui constatent des changements récents au niveaux de leurs symptômes dyspeptiques devraient consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par PEPTIC GUARD (famotidine).

Les patients qui consomment des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent contracter une dyspepsie en tant qu'effet secondaire avec la prise de ce médicament. Si tel est le cas, on doit consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre PEPTIC GUARD (famotidine).

La thérapie ne devrait pas dépasser deux semaines de traitement continu sans consultation médicale.

### **Interactions médicamenteuses**

Des études menées chez l'Homme, chez 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 P<sub>450</sub>. 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.

L'emploi concomitant d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium aux doses généralement utilisées, n'a aucune influence sur la pharmacodynamique ou la biodisponibilité de la famotidine. La famotidine n'affecte pas l'alcool déshydrogénase gastrique, ni, par conséquent, les taux d'éthanol sanguin.

### **Grossesse - Femmes enceintes**

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 des comprimés de famotidine n'a fait l'objet d'aucune étude auprès des femmes enceintes, PEPTIC GUARD ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, sauf si un médecin en décide autrement.

**Femmes qui allaitent**

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

**Enfants**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. On ne doit donc pas administrer PEPTIC GUARD (famotidine) aux enfants de moins de 12 ans.

**Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE, Pharmacocinétique).

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

On a démontré que la famotidine est généralement bien tolérée. Les réactions indésirables signalées chez plus de 1 % des patients étaient le mal de tête (céphalée) et les étourdissements. Ces réactions se sont par contre manifestées à une fréquence comparable chez les patients traités par placebo.

Les paramètres de laboratoire peuvent être affectés pendant le traitement par la famotidine, mais les changements ne sont généralement pas considérés importants. Parmi les changements des paramètres de laboratoire signalés, on retrouve des élévations des taux de l'AST et de l'ALT et du nombre des leucocytes (globules blancs), ainsi qu'une baisse des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Ces changements sont rarement d'importance clinique.

Aucun des patients ou sujets traités par la famotidine n'a eu à abandonner l'étude en raison d'expériences indésirables des paramètres de laboratoire.

Au cours de la période de commercialisation des doses prescrites, qui sont plus élevées que les doses recommandées pour les indications sans ordonnance, on a signalé les réactions indésirables suivantes : urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, jaunisse cholestatique, anaphylaxie, œdème de Quincke. De très rares cas d'épidermolyse bulleuse toxique ont été signalés avec l'emploi des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie avec la famotidine : agitation, confusion, hallucinations, crises grand mal, rare cas d'impuissance, thrombocytopénie, pancytopénie, leucopénie, et agranulocytose.

Rarement, on a signalé une gynécomastie. Dans la majorité des cas, celle-ci était réversible lors de l'arrêt du traitement.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucune expérience de surdosage délibéré n'a été documentée à ce jour. Des doses atteignant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées à des patients présentant un état d'hypersécrétion pathologique sans qu'aucun effet secondaire grave ne se manifeste. Dans le cas d'un surdosage, le traitement devrait en être un de soutien visant à soulager les symptômes. Tout médicament non absorbé devrait être éliminé du tractus gastro-intestinal, le patient devrait être sous surveillance et un traitement de soutien devrait être instauré.

La DL<sub>50</sub> de la famotidine par voie orale chez les rats et les souris, mâles et femelles, était supérieure à 5000 mg/kg.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Adultes et enfants de 12 ans ou plus : 10 mg, au besoin, pour soulager les symptômes. Pour la prévention des symptômes d'acidité associés à la consommation d'aliments et (ou) de breuvages : 10 mg, de 10 à 15 minutes avant l'ingestion. Répéter si les symptômes se manifestent à nouveau, jusqu'à un maximum de 20 mg par période de 24 heures.

La thérapie ne devrait pas dépasser deux semaines de traitement continu, sans consultation médicale.

### **Administration avec des antiacides**

On peut administrer des antiacides en concomitance, au besoin.

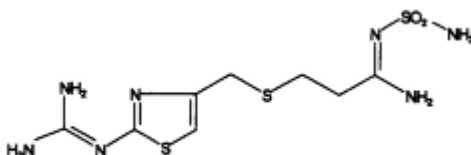
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Nom propre :** Famotidine, USP

**Nom chimique :** Propanimidamide, *N'*-(aminosulfonyl)-3-[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]thio]-.

**Formule développée :**



Famotidine

**Formule moléculaire :** C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

**Poids moléculaire :** 337,45

**Description :** La famotidine est une poudre cristalline de blanc à blanc jaunâtre pâle. Elle est franchement soluble dans l'acide acétique glacial, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'éthanol. Son point de fusion varie entre 163,0 et 164,5°C.

**II. Composition :** Chaque comprimé enrobé par film renferme 10 mg de famotidine et les ingrédients non médicinaux suivants :

cellulose microcristalline; amidon prégélatinisé; talc, stéarate de magnésium; lactose, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer rouge synthétique, et oxyde de fer jaune synthétique.

**III. Recommandations en matière de stabilité et de conservation :**

PEPTIC GUARD devrait être conservé entre 15° et 30° C, à l'abri de la lumière.

## PRÉSENTATION

PEPTIC GUARD (famotidine) en comprimés de 10 mg – Comprimés roses, carrés, biconvexes, et enrobés de film, portant l'inscription « FM » sur « 10 » sur une face et aucune inscription sur l'autre. Disponible en plaquettes alvéolées de 12 et de 24 comprimés.

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR**

### ***PEPTIC GUARD*** ***FAMOTIDINE EN COMPRIMÉS DE 10 MG***

#### **QU'EST-CE QUE PEPTIC GUARD? DANS QUELLES CIRCONSTANCES DOIT-ON L'UTILISER?**

Les comprimés PEPTIC GUARD offrent un soulagement rapide et efficace des brûlements d'estomac et de l'indigestion acide. De plus, lorsque pris 10-15 minutes avant un repas, PEPTIC GUARD peut même prévenir les brûlements d'estomac avant qu'ils ne se manifestent.

De jour ou de nuit, PEPTIC GUARD soulage et prévient les brûlements d'estomac. Un comprimé, pris avant votre repas du soir, peut prévenir les symptômes de brûlements d'estomac nocturnes, vous permettant ainsi de dormir toute la nuit.

#### **QUEL EST LE MODE D'ACTION DE PEPTIC GUARD?**

Contrairement aux antiacides qui neutralisent l'acide gastrique existant, mais qui permettent la production continue de suc gastrique, PEPTIC GUARD → réduit vraiment la production excessive de suc gastrique pouvant provoquer des brûlements d'estomac. Ceci permet à PEPTIC GUARD → d'offrir un contrôle prolongé de l'acidité, de jour comme de nuit.

#### **DANS QUELLES CIRCONSTANCES DOIT-ON UTILISER PEPTIC GUARD?**

PEPTIC GUARD offre un soulagement rapide et efficace des brûlements d'estomac, de l'indigestion acide ou des dérangements ou reflux gastriques provoqués par un excès de suc gastrique. PEPTIC GUARD peut également prévenir de tels symptômes, toute la journée ou toute la nuit, lorsque ceux-ci sont provoqués par la consommation d'aliments et (ou) de breuvages.

#### **COMMENT DOIT-ON PRENDRE PEPTIC GUARD?**

Adultes et enfants de 12 ans ou plus : Pour le soulagement des symptômes, prendre un (1) comprimé. Pour la prévention de symptômes d'acidité provoqués par l'ingestion d'aliments et (ou) de breuvages, prendre un (1) comprimé avant de manger. Si les symptômes se manifestent à nouveau, on peut prendre un autre comprimé. On ne doit pas prendre plus de deux (2) comprimés au cours d'une période de 24 heures. Si les symptômes persistent pendant plus de deux semaines consécutives, consultez votre médecin.

## **QUAND DOIT-ON CONSULTER UN MÉDECIN OU UN PHARMACIEN?**

Ce médicament peut ne pas convenir à certaines personnes. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser le médicament si :

- Vous êtes allergique à un des composants de ce produit.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous avez de la difficulté à respirer ou ressentez un inconfort persistant au niveau des abdominaux (douleurs abdominales).
- Vous souffrez d'une maladie rénale grave ou de toute autre maladie grave.
- Vous avez plus de 40 ans et vous ressentez de nouveaux symptômes d'indigestion acide ou de brûlements d'estomac ou vos symptômes ont changé dernièrement.
- Vous prenez des médicaments avec ou sans ordonnance, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] (puisque les AINS pourraient causer vos symptômes).
- Vous avez des antécédents d'ulcères avec complications.
- Vous présentez une perte de poids non intentionnelle associée à certains symptômes d'indigestion acide ou de brûlements d'estomac.

PEPTIC GUARD est généralement bien toléré. Si des symptômes inhabituels se manifestaient, on devrait consulter un médecin.

## **QUE PEUT-ON FAIRE D'AUTRE POUR ÉVITER CES SYMPTÔMES?**

- Ne vous allongez pas peu de temps après avoir mangé.
- Si vous avez un surplus de poids, perdez du poids.
- Si vous fumez, cessez de fumer ou réduisez votre consommation de cigarettes.
- Évitez les aliments reconnus pour causer de tels symptômes, et évitez ou limitez les aliments comme la caféine, le chocolat, les aliments gras, les aliments épicés et l'alcool.
- Ne mangez pas juste avant de vous coucher.

## **DESCRIPTION**

Chaque comprimé rose, carré, à rebords biseautés, porte l'inscription « FM » sur « 10 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face; il s'agit d'un comprimé enrobé par film, facile à avaler.

## **INGRÉDIENTS**

### **Ingrédient actif :**

Chaque comprimé PEPTIC GUARD renferme 10 mg de famotidine.



### **Ingrédients non médicinaux :**

**Les comprimés enrobés par film** contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline; amidon prégélatinisé, talc, stéarate de magnésium, lactose, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer rouge synthétique et oxyde de fer jaune synthétique.

### **COMMENT DOIT-ON CONSERVER PEPTIC GUARD?**

- Conservez les comprimés à température ambiante (15° à 30°C) à l'abri de la lumière.
- Il est recommandé de laisser les plaquettes alvéolées dans leur boîte jusqu'à ce que tous les comprimés aient été utilisés.
- Gardez ce médicament, et tous les médicaments, hors de la portée des enfants.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien s'il vous faut d'autres renseignements.

La monographie de produit est disponible sur demande pour les médecins et les pharmaciens.

Mylan Pharmaceuticals ULC  
Toronto, Canada

## PHARMACOLOGIE

### I. PHARMACOLOGIE HUMAINE

Tant chez les volontaires normaux que chez les sujets dits hypersécréteurs, 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.

Après l'administration par voie orale, on a clairement démontré un lien entre la réponse et la dose de 0,5 à 10 mg de famotidine en termes d'élévation du pH gastrique entre et après les repas. La famotidine à raison de 2,5 à 10 mg a démontré produire un effet statistiquement significatif sur le pH gastrique par comparaison au placebo. Les effets des doses de 5 et de 10 mg ont été observés environ 1,5 heure après l'administration, tandis que les bienfaits de la dose de 2,5 mg ont mis 2,5 heures à se faire ressentir. L'effet optimal, tel que mesuré par le pic moyen de la valeur du pH, est survenu à 3,5 heures. La famotidine était bien tolérée à ces posologies. Les données pharmacodynamiques provenant d'études nocturnes montrent que l'activité de la posologie de 10 mg se poursuit pendant jusqu'à 12 heures après l'administration de la dose.

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.

#### **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**

La famotidine n'est pas complètement absorbée. La biodisponibilité des doses administrées par voie orale est de 40 à 45 %. Bien que la biodisponibilité puisse augmenter légèrement avec la prise d'aliments, cet effet n'est pas d'importance clinique. Aux doses recommandées, la biodisponibilité de la famotidine n'est pas affectée par les doses habituelles d'antiacides. 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 10 mL/min, la demi-vie d'élimination de la famotidine peut dépasser 20 heures (voir 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.

## **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 (DE<sub>50</sub>) 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 postprandiale de 4 heures.

### **Mode d'action**

La famotidine est un antagoniste spécifique des récepteurs H<sub>2</sub> 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 H<sub>1</sub>, bêta<sub>1</sub>-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive en ce qui concerne la fixation d'un ligand radioactif aux récepteurs dopaminergiques, neuroleptiques, sérotoninergiques, adrénergiques, 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 H<sub>2</sub> est en 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 H<sub>2</sub>. Toutefois, dans les oreillettes du cobaye, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H<sub>2</sub>, 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 minime 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 mépimizole. Elle a également accéléré de façon significative la guérison des lésions gastriques causées par l'acide acétique et les ulcères duodénaux provoqués par le mépimizole.

L'effet antiulcéreux 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**

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

<sup>x</sup>En 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 qui 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.

L'administration intraveineuse de famotidine a été bien tolérée par les rats pendant 13 semaines à des doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg/jour et par les chiens, sauf pour quelques vomissements occasionnels, ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant 5 à 26 semaines.

### **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 ou par voie intraveineuse de doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (environ 2 500 et 250 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, respectivement) n'a pas altéré la fertilité ni 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<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation, n'a pas révélé de preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité.

### **Mutagenèse :**

On a soumis la famotidine à un test de mutation inverse (test de Ames) avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, avec et sans activation métabolique. On n'a noté aucun pouvoir mutagène. On a réalisé 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 testé la famotidine et ses dérivés C-nitrosés au cours d'une épreuve de recombinaison (rec-assay) à l'aide de *Bacillus subtilis* H17 et M45; les résultats ont montré que ces substances n'endommageaient pas l'ADN. Au cours d'étude menées chez la souris *in vivo*, les résultats des tests du micronoyau et d'aberrations chromosomiques n'ont mis en évidence aucun signe d'effet mutagène.

**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 sérualbumine 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. Hayakawa A, Che K, Miyoshi A, Harasawa S, Miwa T, Makabatake T. Properties of famotidine in relation to safety. *Ital j Gastroenterol* 1984;16:174-176.
2. McCallum RW, Kuljian B, Chremos AN, Tupy-Visich MA, Huber PB. Prolonged gastric antisecretory effect of a novel H<sub>2</sub>-receptor inhibitor, MK-208, *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1983;84:1245.
3. Barzaghi N, Gratti G, Crema F, Perucca E. Impaired bioavailability of famotidine given concurrently with a potent antacid. *J Clin Pharmacol* 1989;29:670-72.
4. Echizen H, Ishizaki T. Clinical pharmacokinetics of famotidine. *Clin Pharmacokin* 1991;21:178-94.
5. Lin JH, Chremos AN, Kanovsky SM, Schwartz S, Yeh KC, Kahn J. Effects of antacids and food on absorption of famotidine. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:551-53.
6. Mylan Pharmaceuticals ULC Data on File. 37 Advance Road. Etobicoke, Ontario.
7. Product monograph. PEPCID AC® Tablets (famotidine tablets). Merck Frosst Canada Ltd. Date preparation: August 4, 2005; Control number: 100128.