

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Injection de famotidine
10 mg/mL**

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
24 juin 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 174698

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Injection de Famotidine
10 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine

MODE D' ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La famotidine est un inhibiteur compétitif des récepteurs H2 de l'histamine. L'activité pharmacologique la plus importante sur le plan clinique de la famotidine est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. La 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 USAGE CLINIQUE

L'injection de famotidine est indiquée chez certains patients hospitalisés qui sont atteints d'hypersécrétion gastrique pathologique ou d'ulcères insolubles, ou comme un alternatif à la forme orale pour l'usage à court terme chez les patients qui ne peuvent prendre de médicaments par la voie orale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Une sensibilité croisée avec des médicaments de cette classe a été observée. Par conséquent, la famotidine ne devrait pas être administrée à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine.

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère

Puisque des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère 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 sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), pour compenser l'allongement de la demi-vie d'élimination de la

famotidine (voir PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Des études effectuées chez l'homme, l'animal et *in vitro* ont montré que la famotidine d'interférait pas de manière significative avec l'élimination des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomaux comme le système du cytochrome P450. Les composés étudiés chez les humains incluaient : 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 la famotidine, il convient d'écartier la possibilité d'un cancer de l'estomac. La réponse symptomatique de l'ulcère gastrique au traitement à la famotidine n'écarte pas la présence d'un cancer de l'estomac.

Grossesse

Des études sur la reproduction ont été menées chez les rates et les lapines 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 la 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.

Usage pédiatrique

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

Chez les personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction de l'âge (voir PHARMACOLOGIE DE L'HUMAIN, 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 sévère, il faut ajuster la posologie (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RÉACTIONS ADVERSES

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%
Sécheresse de la bouche	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 incluant des crampes musculaires	0,1%
Arthralgie	0,1%
Peau	1,7%
Prurit	0,4%
Éruption cutanée 0,3 %	0,3%
Alopécie	0,2%
Rougeur	0,2%
Acné	0,1%
Peau sèche	0,1%
Appareil cardiovasculaire	1,0%
Palpitations	0,2%
Sens	0,9%
Troubles du goût	0,1%
Acouphènes	0,1%
Œdème orbitaire	<0,1%
Appareil génito-urinaire	0,9%

Les effets indésirables rapportés pour les comprimés de famotidine peuvent également se produire pour les injections de famotidine. De plus, de l'irritation temporaire au site d'injection a été observé avec les injections de famotidine.

Depuis la commercialisation du médicament, les effets indésirables suivantes ont été signalées : urticaire, valeurs anormales des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie et œdème de Quincke. Une nécrose toxique de l'épiderme a été rapportée dans de très rares cas avec des récepteurs antagonistes H₂, des cas de bradycardie, des blocages AV et autres arythmies ont rarement été rapportés chez des patients qui prennent la famotidine.

D'autres effets indésirables ont également été signalés pour lesquelles on n'a toutefois pu établir un lien de causalité avec la famotidine: agitation, confusion, hallucinations, convulsions du grand mal, de rares cas d'impuissance, thrombocytopénie, pancytopénie, leucopénie et agranulocytose.

Des cas rares de gynécomastie ont été signalés. Chez la plupart des patients qui ont été suivis, cette réaction a disparu suivant l'arrêt du traitement.

Valeurs anormales de laboratoire

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'ASAT, d'ALAT, d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique. Ces changements sont rarement significatifs 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 TRAITEMENTS DU SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience de surdose intentionnelle à ce jour. Des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées chez des patients atteints d'hypersécrétions pathologiques sans

entraîner d'effets indésirables. En présence d'un surdosage, il faut éliminer le médicament non absorbé des voies digestives, surveiller le patient et lui administrer un traitement d'appoint.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration intraveineuse

Chez certains patients hospitalisés, atteints d'hypersécrétion pathologique ou pour des ulcères insolubles, ou chez des patients qui sont incapables de recevoir des doses par voie orale, les injections de famotidine peuvent être administrées. La dose recommandée est de 20 mg aux 12 heures.

Les traitements par injection intraveineuses doivent être changé pour de l'administration orale dès que la situation aiguë est sous contrôle.

Usage concomitant avec des antiacides

Des antiacides peuvent être pris en concomitance, au besoin.

Ajustement de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 mL/min) ou sévère (< 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 approximativement 24 heures chez le patient anurique. Puisque les effets indésirables touchant SNC ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, afin de prévenir l'accumulation du médicament chez ces patients, la dose de famotidine peut être réduite de moitié ou allonger l'intervalle entre deux doses jusqu'à 36 à 48 heures, selon la réponse clinique du patient.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

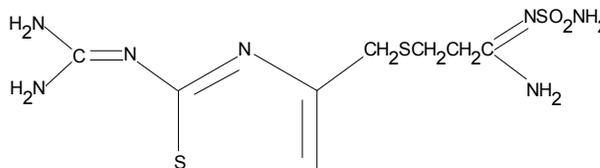
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : famotidine

Nom chimique :

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

Formule structurelle :



Formule moléculaire : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Poids moléculaire : 337.44

pH et pKa : pH 9.04 - 9.54 and pKa = 6.49

Point de fusion : 163 – 164°C

Description : La famotidine est une poudre cristalline blanche à jaune pâle qui est librement soluble dans le diméthylformamide et dans l'acide acétique glaciale, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme l'éther et l'acétate d'éthyle. La famotidine est sensible à la lumière.

COMPOSITION

Injection de famotidine, 10 mg/mL : Chaque mL de solution limpide et incolore de famotidine pour injection contient 10 mg de famotidine, ainsi que les ingrédients non-médicinaux suivants : 4 mg d'acide L-aspartique, 20 mg de mannitol et de l'eau pour injection. L'injection multidose contient également de l'alcool benzylique 0,9 % comme agent de conservation.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Injection de famotidine, 10 mg/mL : Entreposer entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler. Toute portion inutilisée doit être jetée. Les formats multidoses doivent être jetés 28 jours après le prélèvement initial.

Les solutions diluées doivent être utilisées à l'intérieur de 24 heures, dû à la possibilité de contamination bactérienne pendant la préparation.

SOLUTIONS DILUÉES

Dilution de la Famotidine Injection pour la perfusion				
Solution d'injection de famotidine	Volume de la solution compatible IV	Volume final	Concentration finale	Taux d'infusion
2 mL	3 mL	5 mL	4 mg/mL	> 2 minutes
2 mL	8 mL	10 mL	2 mg/mL	> 2 minutes
2 mL	100 mL	102 mL	0.196 mg/mL	15-30 minutes

Les solutions de famotidine sont compatibles avec: Eau pour injection, Injection de chlorure de sodium 0.9%, Injection de dextrose 5 %, Injection de dextrose 10 %, Soluté lactate de Ringer pour injection et injection de bicarbonate de sodium à 5 %.

Note : Comme avec tous les produits médicamenteux parentéraux, les solutions intraveineuses doivent être inspectées visuellement pour leur clarté, des particules, un précipité, de la décoloration et des fuites avant l'administration, lorsque la solution et l'emballage le permettent. Les solutions brouillées montrant des particules, un précipité, de la décoloration ou des fuites ne devraient pas être administrées. Jeter toute portion inutilisée.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Injection de famotidine, 10 mg/mL : Une solution limpide incolore ou légèrement jaunâtre. Offerte en fioles à dose unique sans agent de conservation de 2 mL (boîtes de 10). Également offerte en fioles à doses multiples avec agent de conservation de 4 mL (boîtes de 1 et 5) et de 20 mL (boîtes de 1 et 10).

PHARMACOLOGIE

I. PHARMACOLOGIE DE L'HUMAIN

Chez les volontaires sains et chez les 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 étant 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 une administration par voie intraveineuse, l'effet maximal était atteint en 30 minutes. L'administration de doses intraveineuses uniques de 10 et de 20 mg a inhibé la sécrétion basale nocturne pendant une période de 10 à 12 heures. La dose de 20 mg est associée avec une durée d'action plus longue chez la plupart des patients.

Des doses orales uniques de 20 et de 40 mg ont inhibé la sécrétion acide basale nocturne chez tous les participants ; la sécrétion d'acide gastrique a été inhibée en moyenne de 86 et 94 %, respectivement, pour une période d'au moins 10 heures. Des doses semblables administrées le matin ont inhibé la sécrétion d'acide stimulée par la nourriture chez tous les participants ; la suppression moyenne de obtenue de 3 à 5 heures après l'administration a été de 76 % et de 84 %, respectivement, et de 25 % et 30 % de 8 à 10 heures après l'administration. Cependant, chez certains participants traités avec une dose de 20 mg, l'effet anti-sécrétoire a cessé plus tôt, à l'intérieur de 6 à 8 heures après la prise du médicament. Aucun effet cumulatif causé par des doses répétées n'a été observé. 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 pendant les périodes d'activité anti-sécrétoire 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.

La présence de reflux gastro-œsophagien (RGO) semble être corrélée avec le pourcentage de

temps, sur 24 heures, auquel l'œsophage est exposé à l'acide. Chez les patients atteints de RGO, des administrations de 20 mg, deux fois par jour, et 40 mg deux fois par jour de famotidine réduit l'exposition intra-œsophagien à l'acide dans la portée normale mesurée par un suivi du pH intra-œsophagien pendant 24 heures. Dans des études cliniques de patients atteints de RGO avec une œsophagite ulcéreuse ou érosive vérifiée endoscopiquement, l'administration deux fois par jour de 40 mg est plus efficace que l'administration deux fois par jour de 20 mg dans la guérison de lésions œsophagiennes. Les deux traitements étaient supérieurs au placebo.

Chez des patients traités par la famotidine pendant 6 mois, les rechutes de l'érosion ou l'ulcération œsophagienne étaient significativement moins élevées que chez les patients traités avec un placebo. Il a également été démontré que la famotidine est supérieur au placebo dans la prévention de la détérioration symptomatique.

Autres effets

Les effets pharmacologiques systémiques de la famotidine dans le SNC ou les systèmes cardiovasculaires, respiratoires ou endocriniens n'ont pas été déterminés à ce jour. Les concentrations sériques de prolactine n'augmentent pas après des doses intraveineuses en bolus de 20 mg de famotidine et aucun effet antiandrogénique n'a été détecté.

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 conséquence 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. Il 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 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. Toutefois, la clairance du médicament peut être réduite chez les patients âgés présentant une diminution de la fonction rénale (voir PRÉCAUTIONS, Chez les personnes âgées).

II. PHARMACOLOGIE ANIMALE

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et d'autres agents favorisant la sécrétion d'acide dans l'estomac. Chez les chiens, la dose efficace moyenne (DE50) était de 0,03 mg/kg après l'administration par voie orale ou intraveineuse de la famotidine. Chez les chiens, 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 1 heure avant le repas, a inhibé de 96 % en moyenne la réponse acide chez les chiens 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, adrénnergiques, 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 dans 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. Cependant, dans les oreillettes du cobaye, la famotidine a exercé une inhibition non-compétitive des récepteurs H₂ et le rétablissement après une période sans médicament était retardée.

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 aucune 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 la rate. 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 70 %, respectivement, dans le cas d'une dose administrée par voie orale, comparativement à 83 % et 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 voie orale ont été excrétés dans l'urine, comparativement à 100 % de la dose par intraveineuse.

Effets sur les enzymes microsomaux hépatiques qui métabolisent les médicaments La famotidine n'a pas modifié la durée de sommeil provoqué par le pentobarbital ou l'hexobarbital et n'a pas affecté l'excrétion de l'acide ascorbique, ce qui indique qu'elle n'a pas d'effet 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 prévient les érosions gastriques induites par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligation pylorique, des drogues telles que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prédnisolone ou des ulcères duodénaux causés par la cystéamine et la mépirizole. Elle a également accéléré de façon significative la guérison de lésions gastriques induites par l'acide acétique et les ulcères duodénaux produits par le mépirizole.

L'effet anti-ulcéreux de la famotidine administrée avec les hydroxydes de magnésium et d'aluminium était plus important 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 le taux d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), particulièrement en réponse à une stimulation de l'histamine.

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a pas eu d'effet sur le potentiel électrique intragastrique lorsque étudiée à des doses intra-gastriques plus de dix fois plus élevées que celles requises pour bloquer la sécrétion gastrique de façon maximale.

Effets cardiorénaux

Les effets cardiorénaux de la famotidine ont été étudiés chez le chien et le chat. L'administration par voie orale de 10 mg/kg de famotidine n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle des 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 orale de 10 mg/kg 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, l'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 faible dose (1,0 mg/kg par voie orale) et une faible diminution à la posologie de 9 mg/kg. Chez la souris, suivant l'administration intrapéritonéale de 6 à 150 mg/kg, aucun signe ou symptôme évident du système nerveux central n'a été observé. Chez la souris, la famotidine n'était pas active comme un antagoniste de l'action sur le SNC du TRH, de la neurotensine, de la substance P ou d'amphétamines. La famotidine était libre d'activité majeure ou mineure tranquillisante,

anticonvulsivante, anticholinergique, de blocage des ganglions ou dopaminergique. Chez le chat, la famotidine n'a pas affecté l'EEG ou la réponse à une excitation, mais a prolongé la durée de la décharge de l'hippocampe. Seulement 4 % de la concentration plasmatique de la drogue a été détectée dans le fluide cérébrospinal.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	DL₅₀ (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

^x En solution (eau désionisée acide 50 - 55°C).

Toxicité subaiguë et chronique

La famotidine est bien tolérée par les rats et les chiens à des doses de 2 g/kg, deux fois par jour, prises oralement lors d'études subaiguës et à des doses jusqu'à 1 000 ou 2 000 mg/kg/jour pendant un an. La granulosité éosinophile du cytoplasme des cellules gastriques principales avait une plus grande incidence chez les rats recevant des doses de 200 mg/kg/jour ou plus du composé comparativement au groupe témoin. Ceci est considéré comme un effet adverse dû à l'activité pharmacologique exagérée du composé à des doses extrêmement élevées et est considéré comme n'ayant aucune signification toxicologique. Lors d'une étude chez les rats pendant 106 semaines, conçue pour étudier le potentiel carcinogène du composé, le changement gastrique n'a pas progressé vers une hyperplasie ou un néoplasie. De façon similaire, les souris, recevant une administration pendant 92 semaines, n'ont démontré aucune évidence de potentiel néoplasique. Considérant les résultats des études menées sur des médicaments apparentés sur le plan pharmacologique, ce changement était complètement réversible.

L'administration intraveineuse de famotidine était bien tolérée par des rats pendant 13 semaines à des concentrations posologiques jusqu'à 20 mg/kg/jour et, chez les chiens, excepté des

vomissements occasionnels, à des doses jusqu'à 10 mg/kg/jour de 5 à 26 semaines.

Études de reproduction

Lors d'une étude chez les rats ayant reçu des doses orales jusqu'à 2 000 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses jusqu'à 200 mg/kg/jour (approximativement 2 500 et 250 fois la dose humaine maximale recommandée, respectivement), la fertilité et la reproduction n'étaient pas affectées.

La famotidine donnée oralement à des rates enceintes jusqu'à des doses 2000 mg/kg/jour ou par voie intraveineuse à des doses jusqu'à 200 mg/kg/jour, du 7^e au 17^e jour de grossesse n'a démontré aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité.

L'administration orale de famotidine à des lapines enceintes du 6^e au 18^e jour de grossesse à des concentrations jusqu'à 500 mg/kg/jour, n'a révélé aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité.

Mutagénicité

On a soumis la famotidine à une épreuve de rétro-mutation (test d'Ames) utilisant *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* avec et sans activation métabolique. Aucun potentiel mutagène n'a été observé. Ces mêmes études ont été effectuées avec de la famotidine/sodium, un mélange réactionnel de nitrites et des dérivés C-nitrosés de famotidine; les résultats sont également négatifs. On a soumis la famotidine et les dérivés C-nitrosés de la famotidine à un test de recombinaison (rec-assay) en utilisant *Bacillus subtilis* H17 et M45; les résultats indiquent que ces composés 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.

Carcinogénicité

Une étude carcinogène orale de 92 semaines a été complétée chez des souris à des doses de 20, 200 et 2 000 mg/kg/jour. Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 106 semaines chez les rats à qui on a administré des doses de 20, 200 et 2 000 mg/kg/jour n'a pas révélé de potentiel carcinogène pour la famotidine.

Études spéciales

Les effets de la famotidine sur la glande thyroïde de rats ont été évalués après 5 semaines d'administration orale à des doses jusqu'à 2000 mg/kg/jour. Aucun signe de modifications liées au traitement des concentrations des hormones thyroïdiennes sériques, du poids de la glande thyroïde ou de son apparence microscopique n'a été observé après l'administration de la famotidine.

Lors d'une étude immunogène, aucun effet sur la production d'anticorps IgE n'a été observé dans le sérum de souris qui avaient reçu une injection intrapéritonéale de la famotidine seule (jusqu'à 2 mg/8 mL/jour) ou mélangé avec de l'albumine sérique de souris ou de l'ovalbumine. Les sérums étaient prélevés afin de mesurer l'anaphylaxie passive cutanée chez les rats qui ont reçu des solutions d'antigènes similaire à celles utilisées lors de doses initiales. Similairement, aucun signe de réaction anaphylactique n'a été observé chez des cochons d'inde injectés de manière intraveineuse avec de la famotidine après les doses initiales jusqu'à 10 mg/mL (trois fois, S.C., à des intervalles de 6 jours).

BIBLIOGRAPHIE

1. Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, Muller P, Simon B. Famotidine: proven once-a-day treatment for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (suppl 134): 29-33.
2. Dicenta C, Pierzchala PA, Rhymer AR, Jaffe ME. 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;16:174-6.
4. Howard JM, Collen MJ, Chemer 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 JM, Chremos AN, Collen MJ, McArthur KE, Cherner JA, Maton PN, Ciarleglio CA, Cornelius MJ, Gardner JD, Jensen RT. Famotidine, a new, potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist: comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88: 1026-1033.
6. Hucker HB, Hutt JE, Chremos AN, 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 HG, Schmidt-Gayk H, Lichtwald K, Staiger C, 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, McMahan 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 M, 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: 308-312.
16. Product Monograph. PEPCID[®] (famotidine) Tablets, PEPCID[®] for Oral Suspension (famotidine for oral suspension), PEPCID[®] I.V. (famotidine injection). Histamine H₂-Receptor Antagonist. Merck Sharp & Dohme Canada, Quebec, Canada, Revised 7 août, 2002.
17. Package Insert. Famotidine Injection 10 mg/mL. Novex Pharma revised 23 juin, 2002.