

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ
(famotidine) USP
Comprimés de 10 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Vita Health Products Inc.
150 Beghin Avenue
Winnipeg, MB
Canada R2J 3W2

Date de préparation :
le 8 février 2016

Numéro de contrôle : 190046

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) USP Comprimés de 10 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La famotidine est un inhibiteur compétitif des récepteurs H₂ de l'histamine. L'inhibition de la sécrétion des sucs gastriques est la principale activité pharmaceutique sur le plan clinique. La famotidine réduit la quantité d'acide et de pepsine ainsi que le volume de sécrétion gastrique basale, nocturne et stimulée.

Une étude de biodisponibilité comparative en dose unique a été réalisée sur deux préparations roses de 10 mg de famotidine, le RÉGULATEUR D'ACIDITÉ et le PEPCID^{MD} AC. Les données pharmacocinétiques calculées pour la famotidine dans les comprimés RÉGULATEUR D'ACIDITÉ et le PEPCID^{MD} AC sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	Comprimés de RÉGULATEUR D'ACIDITÉ 1 x 10 mg	Comprimés de PEPCID ^{MD} AC 1 x 10 mg	Proportion (%) Moyenne géométrique
ASC _T (ng·h/mL)	218,1 228,5 (30)	227,9 234,4 (24)	95,7
ASC _I (ng·h/mL)	226,1 236,2 (29)	234,6 241,1 (23)	96,4
C _{max} (ng/mL)	36,0 37,5 (29)	37,8 39,4 (30)	95,2
T _{max} * (h)	2,69 (1,3)	2,54 (1,0)	-
T _{1/2} * (h)	3,30 (1,0)	3,14 (0,81)	-

*Pour le T_{max} et le T_{1/2}, les données sont les moyennes arithmétiques (écarts-types).
** Comprimés de Pepcid^{MD} AC de 10 mg (Merck Frosst Canada Inc., Canada).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) est indiqué pour le traitement des affections pour lesquelles une diminution contrôlée des sécrétions gastriques est nécessaire, telles que les indigestions et les troubles, brûlures ou aigreurs d'estomac. RÉGULATEUR D'ACIDITÉ est aussi indiqué dans la prévention de ces symptômes lorsqu'ils sont liés à la consommation de nourriture et/ou de boissons.

CONTRE-INDICATIONS

En cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce médicament.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Lors des essais cliniques, les patients présentant d'autres maladies sous-jacentes liées à de l'hyperacidité gastro-intestinale (ex : ulcère duodénal, ulcère gastrique) n'ont pas souffert de complications; de manière générale, ils n'ont montré aucun signe significatif de détérioration de leur condition. Cependant, si les patients ont des difficultés à avaler ou des douleurs abdominales persistantes, les causes sous-jacentes doivent être déterminées. La réponse symptomatique au traitement au RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) n'exclut pas la présence d'une tumeur gastrique maligne.

Les patients souffrant d'une maladie rénale grave, d'antécédents de complications liées à un ulcère, de maladies coexistantes graves, ceux ayant subi une perte de poids de manière involontaire et conjointement à la présence de symptômes dyspeptiques et les patients d'âge moyen ou plus âgés présentant de nouveaux symptômes dyspeptiques ou ayant noté de récents changements des symptômes préexistants devraient consulter un médecin avant de commencer un traitement au RÉGULATEUR D'ACIDITÉ.

Les patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent souffrir de dyspepsie et devraient consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre RÉGULATEUR D'ACIDITÉ.

Le traitement ne devrait pas excéder deux semaines de traitement ininterrompu sans un avis médical.

Interactions médicamenteuses :

Des études sur la famotidine menées chez l'Homme, l'animal et *in vitro* n'ont mis en évidence aucune interférence notable avec l'élimination des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomaux 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 indicateur du débit sanguin hépatique et/ou d'extraction hépatique d'un médicament a été testé et aucun effet notable de ces paramètres a été démontré.

L'utilisation concomitante d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium à des doses couramment utilisées n'influe ni sur la pharmacodynamique ni sur la biodisponibilité du RÉGULATEUR D'ACIDITÉ. La famotidine n'agit pas sur l'alcool déshydrogénase

gastrique et par conséquent sur le taux d'alcool dans le sang.

Femmes enceintes :

Des études sur la reproduction ont été menées chez des rats et des lapins après l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour, respectivement (soit environ 2500 et 625 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme [80 mg]), et n'ont révélé aucune altération de la fertilité ni aucun effet nuisible de la famotidine sur le fœtus. Toutefois, aucune étude appropriée ou bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte.

Puisque l'innocuité du RÉGULATEUR D'ACIDITÉ n'a pas été établie chez la femme enceinte, les femmes enceintes ne devraient pas utiliser RÉGULATEUR D'ACIDITÉ sauf avis contraire d'un médecin.

Femmes qui allaitent :

La famotidine est détectable dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent devraient soit arrêter la prise de ce médicament soit interrompre l'allaitement.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, RÉGULATEUR D'ACIDITÉ ne devrait pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées :

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

EFFETS INDÉSIRABLES

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) est généralement bien toléré. Des maux de tête et des étourdissements ont été signalés chez des patients à une fréquence \geq à 1 % soit une fréquence comparable à celles des patients traités avec des placebos.

Les résultats des tests en laboratoire peuvent être altérés par un traitement au RÉGULATEUR D'ACIDITÉ, mais ces altérations ne sont habituellement pas considérées comme pertinentes. Parmi les altérations observées pendant les études cliniques, on a noté une hausse du nombre d'AST, d'ALT et de leucocytes ainsi qu'une diminution de la quantité d'hémoglobine et de l'hématocrite. Ces changements sont rarement significatifs sur le plan clinique.

Aucun patient/sujet traité à la famotidine n'a dû interrompre son traitement du fait d'anomalie dans les résultats de laboratoires.

Au cours de l'utilisation commerciale de doses prescrites qui sont plus élevées que celles recommandées pour une utilisation sans ordonnance, les effets indésirables suivants ont été signalés : urticaire, valeurs anormales des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème de Quincke. De l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse n'a été que très rarement signalée lors de l'utilisation d'antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine.

Les effets indésirables suivants ont été reportés sans qu'une relation de cause à effet avec RÉGULATEUR D'ACIDITÉ n'ait pu être établie : agitation, confusion, hallucinations, crises tonico-cloniques, rares cas d'impuissance, thrombocytopenie, pancytopenie, leucopénie et polynucléose.

Quelques rares cas de gynécomastie ont été reportés. Dans la plupart des cas qui ont fait l'objet d'un suivi, les effets se sont dissipés après l'arrêt du traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

À ce jour, aucun cas de surdosage délibéré n'a été signalé. Aucun effet indésirable grave n'a été observé lors de l'utilisation de dosage allant jusqu'à 800 mg/jour chez des patients souffrant d'hypersécrétion pathologique. En cas de surdosage, le traitement doit être axé sur le soutien et le soulagement des symptômes. La quantité de médicament non absorbée devrait être éliminée du tractus gastro-intestinal. Le patient devrait être suivi et un traitement de soutien devrait être employé.

La DL₅₀ orale de la famotidine chez les rats et souris mâles et femelles est supérieure à 5000 mg/kg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants de 12 ans et plus : 10 mg, tel que recommandé pour soulager les symptômes. Pour prévenir les symptômes liés à l'hyperacidité lors de la consommation de nourriture et/ou de boissons : 10 mg, une heure avant de manger. Répéter si les symptômes réapparaissent, jusqu'à un maximum de 20 mg par 24 heures.

Le traitement ne devrait pas excéder deux semaines de traitement ininterrompu sans un avis médical.

Administration concomitante d'antiacides :

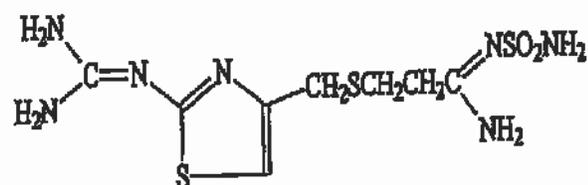
Des antiacides peuvent être pris simultanément, au besoin.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE :

<u>Nom commercial :</u>	RÉGULATEUR D'ACIDITÉ
<u>Nom commun :</u>	famotidine
<u>Nom chimique :</u>	N ² -(aminosulfonyl)-3-[[[2-[(diaminométhylène)amino]-4-thiazolyl]méthyl]thio]Propanimidamide.

Formule développée :



<u>Formule moléculaire :</u>	C ₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S ₃
<u>Masse moléculaire :</u>	337,44 g/mol
<u>Description:</u>	La famotidine est un composé cristallin de couleur variant 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.
<u>Composition:</u>	Chaque comprimé contient : cire de carnauba, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, oxyde rouge de fer, amidon, talc, dioxyde de titane. En plus des ingrédients listés ci-dessus, les comprimés marron contiennent de l'oxyde de fer jaune.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Les flacons devraient être conservés entre 15°C et 30°C à l'abri de la lumière et des taux d'humidité élevés. Les bandes alvéolées contenant des doses unitaires devraient être conservées entre 15°C et 25°C à l'abri de la lumière et des taux d'humidité élevés.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) est disponible sous les formes suivantes :

10 mg : comprimés enrobés ronds, biconvexes, roses, avec 'FAM' et '10' gravés sur un côté et uni sur l'autre.

Disponibilité : les comprimés de 10 mg sont disponibles en plaquettes de 6, 12, 18, 30, 60 et 90 unités.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

QU'EST-CE QUE LE RÉGULATEUR D'ACIDITÉ ?

Les comprimés RÉGULATEUR D'ACIDITÉ (famotidine) ont prouvé cliniquement leur efficacité à soulager rapidement et efficacement les douleurs liées aux brûlures et aux aigreurs d'estomac. RÉGULATEUR D'ACIDITÉ contient de la famotidine, un ingrédient précédemment disponible uniquement sur ordonnance. RÉGULATEUR D'ACIDITÉ agit en réduisant le flux excessif d'acide gastrique pouvant entraîner des maux d'estomac, contrairement aux antiacides qui neutralisent l'acide gastrique existant. Un (1) comprimé de RÉGULATEUR D'ACIDITÉ régule l'acide gastrique pour une période pouvant aller jusqu'à neuf heures. RÉGULATEUR D'ACIDITÉ est disponible en petits comprimés enrobés faciles à avaler.

DANS QUELS CAS DEVRAIT-IL ÊTRE PRIS ?

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ soulage rapidement et efficacement les troubles, brûlures et aigreurs d'estomac dus à un excès d'acide gastrique. RÉGULATEUR D'ACIDITÉ prévient aussi l'apparition de ces symptômes lors de la consommation de nourriture et/ou de boissons.

COMMENT RÉGULATEUR D'ACIDITÉ DEVRAIT-IL ÊTRE PRIS ?

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Pour le soulagement des symptômes, prendre un (1) comprimé. Pour prévenir les symptômes liés à l'hyperacidité lors de la consommation de nourriture et/ou de boissons, prendre un (1) comprimé une heure avant de manger. Prendre un second comprimé si les symptômes réapparaissent. Ne pas prendre plus de 2 comprimés en 24 heures. Si les symptômes persistent plus de deux semaines, consulter un médecin.

QUAND CONSULTER UN MÉDECIN OU UN PHARMACIEN ?

Ce médicament peut ne pas convenir à certaines personnes. Consulter un médecin ou un pharmacien avant toute utilisation en cas :

- d'allergie à l'un des ingrédients de ce produit
- de grossesse ou d'allaitement

- de difficulté à avaler ou de gêne persistante au niveau de l'abdomen
- de maladie rénale grave ou de toute autre maladie grave
- d'apparition, chez les personnes de plus de 40 ans, de nouveaux symptômes dyspeptiques ou d'une modification récente des symptômes préexistants
- de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ces médicaments pouvant être la cause des symptômes)
- d'antécédents de complications liées à un ulcère
- de perte de poids de manière involontaire et conjointement à la présence de symptômes dyspeptiques

RÉGULATEUR D'ACIDITÉ est généralement bien toléré. En cas de symptômes inhabituels, veuillez consulter un médecin.

QUELLES MESURES SUPPLÉMENTAIRES PEUVENT AIDER À ÉLIMINER LES SYMPTÔMES ?

- Ne pas s'allonger juste après avoir mangé.
- Pour les personnes en surpoids, essayer de perdre du poids.
- Pour les fumeurs, arrêter de fumer ou réduire la consommation de cigarettes.
- Éviter ou limiter les aliments tels que la caféine, le chocolat, les aliments gras et l'alcool.
- Ne pas manger juste avant d'aller se coucher.

DESCRIPTION

Chaque comprimé enrobé rond, biconvexe, rose ou marron a 'FAM' et '10' gravés sur un côté et est uni de l'autre côté.

INGRÉDIENTS

Principe actif :

Chaque comprimé de RÉGULATEUR D'ACIDITÉ contient 10 mg de famotidine.

Ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé enrobé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, oxyde de fer rouge, amidon, dioxyde de titane. En plus des ingrédients listés ci-dessus, les comprimés marron contiennent de l'oxyde de fer jaune.

COMMENT CONSERVER RÉGULATEUR D'ACIDITÉ?

Les plaquettes devraient être conservées entre 15°C et 25°C à l'abri de la lumière et des taux d'humidité élevés. Il est préférable de conserver les plaquettes dans leur boîte jusqu'à ce que tous les comprimés aient été utilisés.

Garder ce produit et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Consulter un médecin ou un pharmacien pour de plus amples renseignements.

La monographie de ce produit est disponible sur demande d'un médecin ou d'un pharmacien.

PHARMACOLOGIE

I. PHARMACOLOGIE HUMAINE

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

Après administration par voie orale, une relation dose/effet a été mise en évidence entre la quantité de famotidine et l'augmentation du pH gastrique entre et après la prise de nourriture, pour des doses de famotidine comprises entre 0,5 et 10 mg. Il a été démontré, par comparaison avec l'effet d'un placebo, que des doses de famotidine comprises entre 2,5 et 10 mg ont un effet significatif sur le pH de l'estomac. Pour une dose de 5 ou 10 mg, le début de l'effet s'est manifesté environ 1,5 heure après la prise de la dose alors que pour une dose de 2,5 mg, l'effet ne s'est manifesté que 2,5 heures après la prise de la dose. L'effet maximal, c'est-à-dire le pic de la valeur moyenne du pH, a été obtenu après 3,5 heures. L'effet lié à la prise de 5 ou 10 mg continue jusqu'à approximativement 9 heures après la prise de la dose. La famotidine était bien tolérée à ces dosages.

Les concentrations sériques de gastrine à jeun et postprandiale 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 exocrine du pancréas ne sont pas altérées par la famotidine.

Autres effets :

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

Pharmacocinétique :

L'absorption de la famotidine est incomplète. La biodisponibilité des doses administrées par voie orale varie de 40 à 45 %. La biodisponibilité peut légèrement augmenter avec la prise de nourriture, cependant cela n'a pas d'effet sur le plan clinique. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise d'antiacide aux doses communément utilisées. La famotidine subit un effet de premier passage minime. Les concentrations maximales en plasma sont atteintes une à trois heures après la prise de doses par voie orale. Les concentrations en plasma après la prise de doses multiples sont semblables à celles obtenues après la prise de doses uniques. Dans le plasma, 15 à 20 % de la famotidine se lie aux protéines.

La demi-vie d'élimination de la famotidine est de 2,5 à 3,5 heures. La famotidine est éliminée par voie rénale (65 à 70 %) et métabolique (30 à 35 %). La clairance rénale de la famotidine varie de 250 à 450 mL/min, mettant en évidence de l'excrétion tubulaire.

Vingt-cinq (25) à 30 % d'une dose prise par voie orale et 65 à 70 % d'une dose prise par voie intraveineuse sont récupérés dans l'urine sous forme inchangée. Le S-oxyde est le seul métabolite identifié chez l'Homme. 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 et par conséquent un ajustement de l'intervalle posologique peut être nécessaire (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients âgés, aucune modification significative sur le plan clinique de la pharmacocinétique de la famotidine n'a été mise en évidence en lien avec l'âge.

II. PHARMACOLOGIE ANIMALE

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine ou tout autre sécrétagogue. Après administration par voie orale ou intraveineuse de la famotidine, la dose efficace moyenne (DE₅₀) chez le chien était de 0,03 mg/kg. La sécrétion gastrique chez le chien a été inhibée pendant au moins 24 heures par l'administration d'une dose de 2,1 mg/kg. Une dose orale de 3 mg/kg administrée une heure avant le repas a, en moyenne, inhibé de 96 % la réponse acide chez le chien pendant une période postprandiale de 4 heures.

Mode d'action :

La famotidine est un inhibiteur compétitif spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine. En revanche, aucun effet *in vitro* n'a été mis en évidence sur les réactions médiées par les récepteurs histaminiques H₁, bêta, adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine n'a eu aucun effet sur la fixation des ligands radioactifs aux récepteurs dopaminergiques, neuroleptiques, sérotoninergiques, adrénergiques, cholinergiques et purinergiques. De même, aucun effet de la famotidine n'a été montré lors de tests sur les récepteurs spécifiques aux androgènes.

L'interaction entre la famotidine et les récepteurs H₂ est fonction des tissus. Dans les poumons de cobayes et les glandes gastriques de lapins, 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, au niveau des orifices des oreillettes de cobayes, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H₂ retardant le rétablissement après arrêt du médicament.

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 restée inchangée après l'administration de doses répétées, indiquant que le médicament n'a pas tendance à s'accumuler.

Chez le rat, après administration d'une dose de famotidine par voie orale, les concentrations de radioactivité les plus élevées 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 la barrière hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat. Elle était toutefois décelable dans le lait maternel des rates.

Métabolisme et excrétion :

Le dérivé du sulfoxyde, qui était présent en faibles quantités, a été le seul métabolite de la famotidine décelé dans les urines de rat et de chien. Chez le rat, dans le cas d'une dose administrée par voie orale, l'excrétion de la radioactivité par les voies urinaire et fécale était respectivement de 28 et de 70 %, tandis que, dans le cas d'une dose administrée par voie intraveineuse, l'excrétion de la radioactivité par les voies urinaire et fécale était respectivement de 83 et de 17 %. 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, suggérant qu'elle n'a pas d'effet sur les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a induit aucun des changements qui sont provoqués par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. *In vitro*, la famotidine exerce une suppression minimale de l'activité de la N-déméthylase, de l'aminopyrine et du diazépam et n'a montré que 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 pylorique ou des médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone. Elle a également empêché la formation d'ulcères duodénaux causés par la cystéamine et le mepirizole. La famotidine a accéléré de façon significative la guérison des lésions gastriques causées par l'acide acétique et les ulcères duodénaux provoqués par le mepirizole.

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

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

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

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a eu aucun effet sur le potentiel électrique intragastrique lorsqu'elle est administrée à des doses intragastriques de 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 rat et le chien. L'administration par voie orale de famotidine à 10 mg/kg n'a eu aucun effet sur la tension artérielle des rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration par voie intraveineuse de famotidine à 1,0 et 4,0 mg/kg n'a eu aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires liés au système nerveux autonome, à la tension artérielle, à la fréquence cardiaque ou à la fonction respiratoire.

Chez le chien conscient, l'administration par voie orale d'une dose de 10 mg/kg n'a eu aucun 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 eu des effets inverses sur la réaction d'évitement à un choc électrique (par pression sur un levier), causant une amélioration de la réaction lorsqu'elle est administrée à faible dose (1,0 mg/kg par voie orale) et une légère diminution de la réaction pour une dose 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. De plus, la famotidine n'a pas eu d'effet antagoniste sur les actions 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, la famotidine n'a pas modifié l'électroencéphalogramme ou la réaction d'éveil, mais a cependant allongé la durée de la post-décharge hippocampique. Seulement 4 % de la concentration plasmatique du médicament ont été décelés dans le liquide céphalorachidien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	Orale*	4 684
	F	Orale*	3233
Souris	M	I.V. (4%)	254
	F	I.V. (4%)	358
Rat	M	Orale*	4 907
	F	Orale*	4 049
Rat	M	I.P	987
	F	I.P	814

* En solution (eau déionisée 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 lorsqu'elle est administrée deux fois par jour par voie orale à une concentration de 2 g/kg, de même que lorsqu'elle est administrée au cours d'un traitement d'un an à des doses pouvant atteindre 1000 ou 2000 mg/kg/jour. Une hausse de l'incidence de granules éosinophiliques dans le cytoplasme des cellules gastriques principales a été mise en évidence chez les rats qui avaient reçu des doses de 200 mg/kg/jour ou plus comparativement aux rats du groupe témoin. Il s'agit d'un effet indésirable attribuable à l'activité pharmacologique excessive de la famotidine à ces doses extrêmement élevées et cet effet 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, aucun signe de pouvoir néoplasique n'a été mis en évidence 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 entièrement réversible.

La famotidine a été bien tolérée chez le rat ayant reçu par intraveineuse une dose allant jusqu'à 20 mg/kg/jour pendant 13 semaines. De même, la famotidine a été bien tolérée chez le chien ayant reçu une dose allant jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant 5 à 26 semaines, hormis quelques vomissements.

Études de reproduction :

Au cours d'études menées chez le rat, la fertilité et la capacité de reproduction n'ont été pas altérées lors de l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour ou lors de l'administration par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (soit approximativement 2500 et 250 fois la dose maximale recommandée prescrite chez l'Homme).

Chez des rates gravides, aucune preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité n'a été mise en évidence lors de l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 2000 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.

Chez des lapines gravides, aucune preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité n'a été mise en évidence lors de 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.

Mutagenèse :

Aucun pouvoir mutagène n'a été mis en évidence lorsque la famotidine a été soumise à une épreuve de rétro-mutation (épreuve d'Ames) à l'aide de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* avec et sans activation métabolique. Les mêmes études ont été effectuées 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. La famotidine et ses dérivés C-nitrosés ont été soumis à un test de recombinaison (rec-assay) à l'aide des souches de *Bacillus subtilis* H17 et M45. Les résultats montrent qu'aucune de ces substances n'endommage l'ADN. Au cours d'études *in vivo* chez la souris, aucun effet mutagène n'a été mis en évidence lors de tests de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques.

Carcinogénèse :

Aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence chez la souris lors d'une étude de cancérogénicité de 92 semaines durant laquelle des doses de 20, 200 et 2 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale. De même, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence chez le rat lors d'une étude de cancérogénicité de 106 semaines durant laquelle des doses de 20, 200 et 2000 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale.

Études spéciales :

Les effets de la famotidine sur la glande thyroïde ont été étudiés chez le rat après administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour pendant 5 semaines. Aucun signe de changements associés au traitement par la famotidine n'a été mis en évidence 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, aucun effet n'a été mis en évidence sur la production d'anticorps de type IgE dans le sérum des souris qui avaient reçu une injection intrapéritonéale de famotidine (jusqu'à 2 mg/8 mL/kg) ou une injection de famotidine associée

avec de la séralbumine 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 suivant l'administration de la famotidine par voie intraveineuse à des doses initiales allant jusqu'à 10 mg/mL (trois fois, par voie sous-cutanée, à intervalles de six jours).

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Echizen H, Ishizaki T. Clinical pharmacokinetics of famotidine. *Clin Pharmacokin* 1991;21:178-94.
3. Hayakawa A, Che K, Miyoshi A, Harasawa S, Miwa T, Makabatake T. Properties of famotidine in relation to safety. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:174-176.
4. Lin JH, Chremos AN, Kanovsky SM, et al. Effects of antacids and food on absorption of famotidine. *Br J Clin Pharmac* 1987;24:551-53.
5. 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.
6. Monographie de produit. Comprimés de PEPCID® (comprimés de famotidine), Merck Canada le 27 avril 2011. Numéro de contrôle : 145448.
7. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of famotidine 10 mg tablets in fasting volunteers. Completed October 1996. Data on file at Novopharm Limited.
8. Product Monograph for Acid Control (famotidine) USP 10 mg Tablets. Teva Canada Limited. Control number 172917. May 1, 2014.