

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-FAMOTIDINE
Comprimés de famotidine USP
20 mg et 40 mg

Antagoniste des récepteurs histaminiques H₂

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision:
Le 6 septembre 2018

Numéro de la demande : 219169

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-FAMOTIDINE
Comprimés de famotidine, USP
20 mg et 40 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs histaminiques H2

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Famotidine inhibe de façon compétitive l'histamine au niveau des récepteurs H2. L'activité pharmacologique de famotidine, la plus importante sur le plan clinique, est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. Famotidine réduit la quantité d'acide et de pepsine dans l'estomac ainsi que le volume de la sécrétion gastrique basale, nocturne et stimulée.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la famotidine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg d'APO-FAMOTIDINE en comprimés à 40 mg ou de Pepcid en comprimés à 40 mg. Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des études de biodisponibilité comparative Famotidine (dose : 40 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	APO-FAMOTIDINE	Pepcid®†	
ASC _T (ng·h/mL)	747 773 (27)	704 734 (30)	106,1
ASC _I (ng·h/mL)	774 800 (26)	729 760 (29)	105,9
C _{max} (ng/mL)	126 131 (29)	120 125 (29)	104,4
T _{max} (h)*	2,35 (23)	2,65 (25)	--
t _{1/2} (h)*	2,88 (14)	2,88 (15)	--

* Moyennes arithmétiques (CV %).

** Basé sur la moyenne des moindres carrés.

† Pepcid® est fabriqué par Merck, Sharp & Dohme Canada, et a été acheté au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-FAMOTIDINE (comprimés de famotidine) est indiqué pour le traitement des affections suivantes dans lesquelles une réduction soutenue de la sécrétion gastrique est nécessaire, à savoir :

1. le traitement de l'ulcère duodéal aigu;
2. la prévention de l'ulcère duodéal;
3. le traitement de l'ulcère gastrique aigu de caractère bénin;
4. le traitement de maladies liées à une hypersécrétion gastrique (tel le syndrome de Zollinger-Ellison);
5. le traitement du reflux gastro-œsophagien;
6. la prévention des récurrences chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Une sensibilité croisée a été observée avec les médicaments de cette classe. Par conséquent, APO-FAMOTIDINE ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs histaminiques H₂.

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave

Étant donné que des réactions défavorables au niveau du système nerveux central (SNC) ont été rapportées chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, il est recommandé d'espacer les doses ou d'administrer des doses plus faibles chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 à 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), car la demi-vie d'élimination de la famotidine est alors plus longue (voir Pharmacocinétique sous PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Des études effectuées chez l'homme, chez l'animal et *in vitro* ont montré que la famotidine n'avait entraîné aucune modification significative de la cinétique des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomales comme le système cytochrome P450. Les composés expérimentés chez l'homme comprenaient la warfarine, la théophylline, la phénytoïne, le diazépam, l'aminopyrine et l'antipyrine. Le vert d'indocyanine utilisé comme index du débit sanguin hépatique et de l'extraction hépatique de médicament, ou des deux à la fois, n'a révélé aucun effet significatif de la famotidine sur ces deux paramètres. De plus, les études sur la famotidine n'ont montré aucune augmentation des taux sanguins d'alcool escomptés après l'ingestion d'alcool.

Traitement de l'ulcère gastrique

Avant d'amorcer le traitement de l'ulcère gastrique avec APO-FAMOTIDINE, il faut écarter toute

éventualité de cancer de l'estomac. La réponse symptomatique de l'ulcère gastrique à l'administration de APO-FAMOTIDINE n'exclut pas la présence d'une tumeur gastrique maligne.

Grossesse

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

L'innocuité de famotidine durant la grossesse n'ayant pas encore été établie, il faut par conséquent soupeser les bienfaits escomptés du traitement en regard des risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La famotidine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes qui allaitent devraient donc soit interrompre le traitement, soit cesser d'allaiter.

Administration chez les enfants

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

Administration chez les personnes âgées

L'administration de la famotidine n'exige aucun réglage posologique en fonction de l'âge (voir Pharmacocinétique sous PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN). Comme ce médicament est principalement excrété par le rein, le risque de réactions toxiques est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il faut user de prudence dans la sélection de la dose chez ces patients et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale. Il est nécessaire de régler la posologie dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir Patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave sous PRÉCAUTIONS et Réglage de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Conduire une automobile ou faire fonctionner une machine

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

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Famotidine est généralement bien toléré; la plupart des réactions défavorables observées ont été légères et transitoires. Les effets secondaires énumérés ci-dessous ont été observés lors d'études cliniques contrôlées, auprès de 2 333 patients. Au cours de ces études où l'on a comparé famotidine à un placebo, la fréquence globale des réactions défavorables qui se sont manifestées dans le groupe qui prenait famotidine à raison de 40 mg, au coucher, s'est révélée similaire à celle constatée dans le groupe recevant un placebo. Aucun effet antiandrogène ou tout autre effet

défavorable de nature hormonale n'a été observé.

Chez des patients traités avec famotidine dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les réactions défavorables suivantes pour lesquelles il existe peut-être une relation de cause à effet avec le médicament sont apparues à une fréquence supérieure à 1 % : céphalées (4,6 %), étourdissements (1,2 %), constipation (1,2 %) et diarrhée (1,6 %).

D'autres réactions ont été signalées lors d'essais 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

Réactions gastro-intestinales	8,0 %
Nausées	1,6 %
Vomissements	0,9 %
Anorexie	0,5 %
Douleur abdominale	0,3 %
Sécheresse de la bouche	0,2 %
Réactions du 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 %
Réactions de l'appareil respiratoire	4,4 %
Bronchospasmes	< 0,1 %
Réactions diverses	3,0 %
Fatigue	0,6 %
Asthénie	0,3 %
Fièvre	0,2 %
Réactions de l'appareil locomoteur	1,7 %
Douleurs musculosquelettiques, y compris crampes musculaires	0,1 %
Arthralgie	0,1 %
Réactions cutanées	1,7 %
Prurit	0,4 %
Éruption cutanée	0,3 %
Alopécie	0,2 %
Rougeur	0,2 %

Acné	0,1 %
Sécheresse de la peau	0,1 %
Réactions cardiovasculaires	1,0 %
Palpitations	0,2 %
Réactions sensorielles	0,9 %
Trouble du goût	0,1 %
Tinnitus	0,1 %
Œdème orbitaire	< 0,1 %
Réactions de l'appareil génito-urinaire	0,9 %

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

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

Des cas de gynécomastie ont été rarement rapportés. Chez la plupart des patients qui ont été suivis, cette réaction est disparue à l'arrêt du traitement.

Valeurs anormales de laboratoire

Les valeurs de laboratoire peuvent être altérées pendant le traitement avec famotidine, mais ces altérations ne sont généralement pas considérées comme graves. Parmi les valeurs anormales observées au cours des études cliniques, on signale une augmentation des taux d'ASAT, d'ALAT, d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique. Ces modifications ont été rarement significatives sur le plan clinique.

Le traitement a dû être interrompu chez trois patients seulement, à la suite d'anomalies relevées dans les résultats des analyses de laboratoire, bien que des anomalies aient été présentes au début de l'étude.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les réactions défavorables liées au surdosage sont semblables à celles observées dans la pratique clinique normale (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES). Des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées à des patients souffrant de maladies liées à une hypersécrétion sans entraîner de réactions défavorables graves. En cas de surdosage, il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Il faut éliminer le produit non encore absorbé des voies digestives, surveiller le patient et le soumettre à un traitement d'appoint.

La dose létale moyenne (DL₅₀) de la famotidine, administrée par voie orale chez des souris et des rats mâles et femelles, a été supérieure à 5 000 mg/kg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ULCÈRE DUODÉNAL

Traitement de l'ulcère aigu

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement par voie orale de l'ulcère duodéal aigu est de 40 mg de APO-FAMOTIDINE, une fois par jour, au coucher. Le traitement doit être maintenu pendant 4 à 8 semaines, mais cette durée peut être abrégée en cas de cicatrisation confirmée de l'ulcère. Cette dernière se produit en effet après 4 semaines de traitement, dans la plupart des cas d'ulcère duodéal.

Traitement d'entretien

Afin de prévenir les récurrences d'ulcère duodéal, il est recommandé de maintenir le traitement avec APO-FAMOTIDINE à la dose de 20 mg, une fois par jour, au coucher, pendant 6 à 12 mois selon la gravité du cas.

ULCÈRE GASTRIQUE DE NATURE BÉNIGNE

Traitement de l'ulcère aigu

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement par voie orale de l'ulcère gastrique aigu de nature bénigne est de 40 mg de APO-FAMOTIDINE, une fois par jour, au coucher. Le traitement doit être maintenu pendant 4 à 8 semaines, mais cette durée peut être abrégée en cas de cicatrisation confirmée de l'ulcère.

MALADIES LIÉES À UNE HYPERSÉCRÉTION GASTRIQUE (P. EX. LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

La posologie de APO-FAMOTIDINE chez les patients souffrant d'une maladie liée à une hypersécrétion gastrique varie avec chaque patient. La dose d'attaque recommandée chez l'adulte est de 20 mg, toutes les 6 heures. Chez certains patients, une dose d'attaque supérieure peut s'avérer nécessaire. La posologie doit être modifiée selon les besoins de chaque patient et maintenue aussi longtemps que l'exigent les résultats cliniques. Des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées à certains patients atteints d'une forme grave du syndrome de Zollinger-Ellison.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

La dose de APO-FAMOTIDINE recommandée pour le soulagement des symptômes du reflux gastro-œsophagien est de 20 mg, deux fois par jour.

Pour le traitement de l'œsophagite érosive ou des ulcères associés au reflux gastro-œsophagien, la dose recommandée est de 40 mg de APO-FAMOTIDINE, deux fois par jour.

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

Administration concomitante d'antiacides

Des antiacides peuvent être administrés conjointement, au besoin.

Réglage de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 à 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination de la famotidine est plus longue. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, elle peut excéder 20 heures et atteindre 24 heures environ chez les patients anuriques. Des effets indésirables au niveau du SNC ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Par conséquent, afin d'éviter une accumulation excessive du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, on peut réduire de moitié la dose de APO-FAMOTIDINE ou augmenter l'intervalle entre les doses jusqu'à 36 à 48 heures en fonction de la réponse clinique du patient.

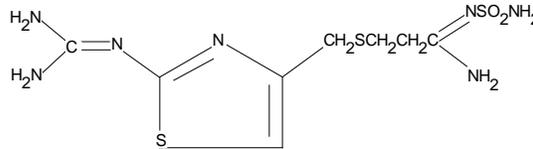
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : famotidine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Poids moléculaire : 337,44 g/mol

pH et pKa : pH de 9,04 à 9,54 et pKa = 6,49

Point de fusion : 163 °C à 164 °C

Description : la famotidine est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle qui est très soluble dans le diméthylformamide et dans l'acide acétique glacé, 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

APO-FAMOTIDINE en comprimés à 20 mg et à 40 mg : En plus de l'ingrédient actif, la famotidine, chaque comprimé pelliculé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants :Acide stéarique, Cellulose microcristalline, Cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnesium.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

APO-FAMOTIDINE Tablets, 20 mg and 40 mg : Conserver à une température ambiante comprise entre 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière. Garder le contenant hermétiquement fermé.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

APO-FAMOTIDINE en comprimés à 20 mg : les comprimés pelliculés beiges en forme de D portent l'inscription « APO » au-dessus de « 20 » sur un côté. Ils sont offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 × 10), et en conditionnement unitaire d'Apotex destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 (20 × 31) et de 700 comprimés (20 × 35).

APO-FAMOTIDINE en comprimés à 40 mg : les comprimés pelliculés brun pâle et en forme de D portent l'inscription « APO » au-dessus de « 40 » sur un côté. Ils sont offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 × 10), et en conditionnement unitaire d'Apotex destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 (20 × 31) et de 700 comprimés (20 × 35).

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

P^rAPO-FAMOTIDINE Tablets

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

APO-FAMOTIDINE est la marque déposée pour la substance appelée famotidine. Ce médicament est délivré **sur ordonnance seulement**. La famotidine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs histaminiques H₂. Ces composés permettent de réduire la quantité d'acide produite dans l'estomac. Ils sont donc utiles pour le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum ou pour le traitement d'autres affections, comme le reflux gastro-œsophagien ou le syndrome de Zollinger-Ellison, caractérisées par une surproduction d'acide au niveau de l'estomac.

Important – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement.

Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.

**Ne plus utiliser un médicament après la date d'expiration.
Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Lire les informations suivantes avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une** des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- Ne prenez pas APO-FAMOTIDINE si vous êtes allergique à l'un de ses composants ou à un autre antagoniste des récepteurs histaminiques H₂.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- Vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Vous souffrez d'une maladie du foie ou d'une maladie du rein confirmée.
- Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit un médicament délivré sur ordonnance ou obtenu en vente libre.

MODE D'EMPLOI DU MÉDICAMENT

- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin. Pour le traitement des ulcères, on recommande généralement une dose unique à prendre au coucher, mais il peut arriver que la posologie soit différente. Quel que soit le cas, votre médecin ou votre pharmacien demeure la personne la mieux indiquée pour vous renseigner.
- S'il le juge nécessaire, votre médecin pourra également vous recommander de prendre un antiacide.
- Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante. Si tel est le cas, attendez et conformez-vous à l'horaire établi par votre médecin. Ne prenez jamais deux doses du médicament à la fois.
- **L'INNOCUITÉ DE FAMOTIDINE CHEZ L'ENFANT N'A PAS ENCORE ÉTÉ ÉTABLIE.**
- Observez rigoureusement les directives établies par votre médecin concernant le régime alimentaire. Certains aliments ou boissons et certains médicaments, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), peuvent avoir un effet irritant sur l'estomac et aggraver votre état.
- Même si vous commencez à vous sentir mieux, n'interrompez pas votre traitement, car il arrive souvent que la douleur s'estompe avant la guérison complète. Ne modifiez pas la posologie et n'interrompez pas la prise de votre médicament sans en parler d'abord avec votre médecin.
- APO-FAMOTIDINE n'interagit généralement pas avec les autres médicaments que vous pourriez prendre. Toutefois, il est important que vous informiez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez obtenus sans ordonnance.
- **Conserver à une température ambiante comprise entre 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière. Garder le contenant hermétiquement fermé.**

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

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

Surdosage :

Si vous prenez une trop grande quantité de APO-FAMOTIDINE, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES AU MÉDICAMENT – CE QU’IL CONVIENT DE FAIRE

En plus de l’effet escompté, tout médicament peut parfois occasionner des réactions indésirables. La plupart des gens, toutefois, n’ont aucun problème lorsqu’ils prennent APO-FAMOTIDINE.

Prévenez votre médecin dès l’apparition de l’une des réactions suivante : maux de tête, étourdissements, diarrhée, constipation et troubles du foie accompagnés de symptômes tels que douleur abdominale, vomissements, fatigue et jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau).

Parmi les autres réactions défavorables rapportées moins fréquemment, on note: sécheresse de la bouche, nausées ou vomissements, malaises gastriques, perte d’appétit, fatigue, éruption cutanée, démangeaisons, perte de cheveux, jaunisse, douleurs articulaires, crampes musculaires et troubles mentaux; ces réactions ont disparu à l’arrêt du traitement. Des convulsions ont été rapportées, quoique très rarement, chez des patients atteints de troubles rénaux.

Quelques personnes peuvent être allergiques à certains médicaments. Si vous présentez l’une des réactions suivantes après la prise de APO-FAMOTIDINE, cessez le traitement avec ce médicament et communiquez avec votre médecin immédiatement : gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (accompagné d’une difficulté à respirer ou à avaler), urticaire ou réactions cutanées graves (très rares cas rapportés avec cette classe de médicaments).

D’autres réactions peuvent également survenir. Si vous notez, en cours de traitement, des symptômes inhabituels, consultez votre médecin.

INGRÉDIENTS

Principe actif : Le comprimé APO-FAMOTIDINE contient de la famotidine et est présenté en deux teneurs : 20 mg (beige) et 40 mg (brun clair).

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, Cellulose microcristalline, Cire de carnauba,

croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnesium.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de APO-FAMOTIDINE :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 6 septembre 2018

PHARMACOLOGIE

I. PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

Chez des volontaires sains et chez des sujets accusant une hypersécrétion gastrique, famotidine a inhibé la sécrétion gastrique basale nocturne et diurne ainsi que la sécrétion activée par une variété de 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 orale; l'effet maximal, survenant au bout d'une à trois heures, était fonction de la dose. L'inhibition sécrétoire a duré de 10 à 12 heures. L'effet maximal consécutif à l'administration intraveineuse s'est manifesté en moins de 30 minutes. Des doses intraveineuses uniques de 10 à 20 mg ont inhibé la sécrétion basale nocturne pendant une période de 10 à 12 heures. Chez la plupart des sujets, la plus longue durée d'action a été observée avec la dose de 20 mg.

Des doses orales uniques de 20 et 40 mg ont inhibé la sécrétion acide basale nocturne chez tous les sujets; la sécrétion moyenne d'acide gastrique a été inhibée à 86 % et à 94 %, respectivement, pendant au moins 10 heures. Des doses semblables administrées le matin ont supprimé la sécrétion acide stimulée par les aliments chez tous les sujets; 3 à 5 heures après l'administration, la suppression moyenne a été de 76 % et 84 %, respectivement, ou, 8 à 10 heures après la prise du médicament, de 25 % et 30 %. Chez certains sujets traités à la dose de 20 mg, cependant, l'effet antisécrétoire a cessé plus tôt, en moins de 6 à 8 heures. L'administration de doses répétées n'a donné lieu à aucun effet cumulatif. La prise de doses de 20 et de 40 mg de famotidine, le soir, a haussé le pH intragastrique nocturne basal jusqu'à des valeurs moyennes de 5,0 et 6,4, respectivement. La prise de famotidine, le matin, a haussé à environ 5,0 le pH diurne basal entre les périodes digestives, 3 et 8 heures après l'administration de 20 ou 40 mg.

Les concentrations sériques en gastrine à jeun et après les repas peuvent être légèrement élevées durant les périodes d'activité antisécrétoire du médicament, et un traitement prolongé peut favoriser une prolifération de la flore bactérienne gastrique. Famotidine n'influe pas sur la vidange gastrique ni sur la fonction pancréatique exocrine.

Il semble y avoir une corrélation entre la présence de reflux gastro-œsophagien et le pourcentage de temps sur 24 heures pendant lequel l'œsophage est en contact avec l'acide gastrique. Chez des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien, l'enregistrement du pH œsophagien sur une durée de 24 heures a permis de constater que famotidine, administré à raison de 20 mg, deux fois par jour et de 40 mg, deux fois par jour, a ramené à des valeurs normales la durée de contact de l'œsophage avec l'acide gastrique. Dans des études cliniques portant sur des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien et chez qui l'endoscopie avait mis en évidence une œsophagite érosive ou des ulcères, l'administration de 40 mg de famotidine, deux fois par jour, s'est révélée plus efficace que 20 mg, deux fois par jour, pour guérir les lésions de l'œsophage. L'effet des deux régimes posologiques s'est avéré supérieur à celui du placebo.

Chez des patients traités pendant six mois avec famotidine, les récurrences d'œsophagite érosive et d'ulcères associés au reflux gastro-œsophagien ont été moins fréquentes que chez les patients qui avaient reçu un placebo. Famotidine s'est également révélé supérieur au placebo dans la prévention de l'aggravation des symptômes.

Autres effets

Avec la prise de famotidine, on n'a pas observé, à ce jour, d'effets pharmacologiques généraux sur le système nerveux central ni d'effets respiratoires ou endocriniens. Les concentrations sériques en prolactine n'ont pas augmenté après des injections intraveineuses rapides de 20 mg de famotidine et l'on n'a décelé aucun effet antiandrogène.

Pharmacocinétique

L'absorption de famotidine est partielle. La biodisponibilité moyenne des doses orales varie entre 40 % et 45 %. Les aliments peuvent augmenter légèrement la biodisponibilité, tandis que les antiacides peuvent la diminuer quelque peu; ces effets n'ont toutefois aucune répercussion clinique. Famotidine subit un métabolisme de premier passage minime. Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 3 heures. Les taux plasmatiques sont semblables, que l'on administre des doses multiples ou uniques. Une proportion de 15 % à 20 % de la dose est liée aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination de famotidine se situe entre 2,5 et 3,5 heures. Ce médicament est éliminé par les reins (65 % à 70 %) et par voie métabolique (30 % à 35 %). Sa clairance rénale varie entre 250 et 450 mL/min, ce qui traduit une certaine excrétion tubulaire.

Sont récupérées intactes dans les urines 25 % à 30 % d'une dose orale et 65 % à 70 % d'une dose intraveineuse. Le seul métabolite identifié chez l'homme est le S-oxyde. Il existe une relation étroite entre les valeurs de la clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de 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 et commander un ajustement des intervalles entre les prises dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les sujets âgés, on ne constate aucune modification de la pharmacocinétique de famotidine reliée à l'âge qui soit significative sur le plan clinique. Toutefois, chez les personnes âgées dont la fonction rénale est réduite, la clairance rénale du médicament peut être diminuée (voir Administration chez les personnes âgées sous PRÉCAUTIONS).

II. PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et d'autres agents favorisant la sécrétion acide dans l'estomac. Chez le chien, la dose efficace moyenne (DE50) a été de 0,03 mg/kg après l'administration orale ou intraveineuse de la famotidine. Une dose orale de 2,1 mg/kg a inhibé la sécrétion gastrique pendant au moins 24 heures, tandis qu'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 histaminiques H₂ qu'elle inhibe de façon compétitive. Par contre, elle n'a exercé aucun effet *in vitro* sur les réactions facilitées par les

récepteurs histaminiques H1, bêta1-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive sur 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 H2 est fonction des tissus. Dans les poumons du cobaye et les glandes gastriques du lapin, les effets de la famotidine étaient surmontables et facilement réversibles après lavage, indiquant un antagonisme de compétition classique au niveau des récepteurs H2. Dans les oreillettes du cobaye, cependant, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H2, et le rétablissement succédant au lavage de la famotidine 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. La demi-vie plasmatique chez ce dernier était de 2,5 heures et est demeurée inchangée après l'administration de doses répétées, signe que le médicament n'a pas tendance à s'accumuler. Chez le rat, les concentrations de radioactivité les plus fortes après l'administration d'une dose orale de famotidine ont été observées dans les voies gastro-intestinales, les reins, le foie, les glandes sous-maxillaires, les artères, la membrane épiphysaire, le fascia et l'uvée. L'administration de doses répétées n'a pas modifié le profil de distribution. La famotidine n'a pas traversé efficacement la barrière hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat, mais elle était présente dans le lait maternel de cet animal.

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'excrétion urinaire et l'élimination fécale de la radioactivité chez le rat se sont élevées à 28 % et 70 %, respectivement, d'une dose orale, comparativement à 83 % et 17 % d'une dose intraveineuse. Environ 2,4 % de la dose a été excrétée dans la bile. Chez le chien, 45 % d'une dose orale a été excrétée dans l'urine, comparativement à 100 % d'une dose 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 perturbé l'excrétion de l'acide ascorbique, ce qui suggère qu'elle n'induit pas d'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 manifesté peu d'affinité pour les hydroxylases hépatiques de la testostérone chez la souris.

Effets gastro-intestinaux autres que les effets antisécrétoires

La famotidine a prévenu chez le rat les ulcères de stress provoqués par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligature du pylore ou l'administration de médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone; elle a aussi empêché les ulcères duodénaux causés par la cystéamine et le mépirizole. Elle a également accéléré de façon significative la cicatrisation des

lésions gastriques provoquées par l'acide acétique et des ulcères duodénaux imputables au mépirizole.

L'effet antiulcéreux de la famotidine administrée conjointement 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 résultant du prélèvement de sang et de l'injection d'histamine chez le rat anesthésié.

Chez le rat bien portant, la famotidine n'a exercé aucun effet sur la concentration en histamine de la muqueuse gastrique, mais elle a diminué les taux d'adénosine monophosphate-3',5' cyclique (cAMP), surtout en réponse à la stimulation histaminique.

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a pas modifié le potentiel électrique intragastrique lorsqu'on l'a 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 orale de 10 mg/kg de famotidine n'a aucunement modifié la tension artérielle de rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de la famotidine à raison de 1,0 et 4,0 mg/kg n'a pas influé 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, une dose orale de 10 mg/kg n'a exercé 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 exercé des effets contraires sur la réaction d'évitement à une décharge électrique (par pression sur un levier), l'augmentant à dose faible (1,0 mg/kg par voie orale) et la diminuant légèrement à la posologie de 9 mg/kg. Chez la souris, l'administration 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; la famotidine ne s'est en outre pas révélée un antagoniste actif des effets de la thyrolibérine, de la neurotensine, de la substance P ou de l'amphétamine sur le SNC. La famotidine est dépourvue d'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 prolongé la durée de la postdécharge hippocampique. On n'a décelé que 4 % de la concentration plasmatique du médicament dans le liquide céphalorachidien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL50
Souris	M	Orale*	4 684
	F	Orale*	3 233
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 désionisée acide à 50 °C à 55 °C)

Toxicité subaiguë et chronique

La famotidine a été bien tolérée par le rat et le chien au cours d'études sur la toxicité subaiguë comportant l'administration orale de 2 g/kg, deux fois par jour, ainsi que pendant un traitement d'un an avec des doses pouvant aller jusqu'à 1 000 ou 2 000 mg/kg/jour. Chez les rats traités avec des posologies de 200 mg/kg/jour ou plus, on a constaté, comparativement aux témoins, une hausse de l'incidence des granulations cytoplasmiques éosinophiles dans les cellules gastriques principales. On considère qu'il s'agit là d'un effet secondaire dû à l'activité pharmacologique excessive de la famotidine à ces posologies extrêmement élevées; c'est pourquoi on ne lui accorde aucune signification sur le plan de la toxicité. Ce changement gastrique chez le rat n'a pas évolué vers l'hyperplasie ou la néoplasie au cours d'une étude de 106 semaines destinée à évaluer le pouvoir carcinogène de la famotidine. De même, on n'a observé aucune preuve de pouvoir néoplasique chez la souris lors de l'administration de cette substance pendant 92 semaines. D'après les résultats d'études menées avec des composés apparentés sur le plan pharmacologique, ce changement était entièrement réversible.

La famotidine administrée par voie intraveineuse a été bien tolérée chez le rat traité pendant 13 semaines avec des posologies allant jusqu'à 20 mg/kg/jour ainsi que, à l'exception de vomissements occasionnels, chez le chien ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant 5 à 26 semaines.

Études sur la reproduction

La fertilité et le pouvoir de reproduction n'ont pas été perturbés au cours d'études où l'on a administré à des rats des doses orales s'élevant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (approximativement 2 500 et 250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement).

Les mêmes posologies administrées à des rates gravides, du 7^e au 17^e jour de la gestation, n'ont révélé aucune preuve de létalité fœtale ou de tératogénicité.

De même, l'administration orale de la famotidine à des lapines gravides, du 6^e au 18^e jour de la gestation, à des posologies s'élevant jusqu'à 500 mg/kg/jour, n'a donné lieu à aucune manifestation de létalité fœtale ou de tératogénicité.

Effets mutagènes

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

Effets carcinogènes

On a mené une étude portant sur les effets carcinogènes pendant 92 semaines chez la souris à des doses orales de famotidine de 20, 200 et 2 000 mg/kg/jour. On n'a constaté aucune preuve de pouvoir carcinogène.

La même conclusion s'est imposée après une étude semblable effectuée aux mêmes posologies pendant 106 semaines chez le rat.

Études spéciales

On a étudié les effets de la famotidine sur la glande thyroïde chez le rat après administration orale de doses s'élevant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour pendant cinq semaines. On n'a décelé aucune preuve de perturbation de la concentration sérique en hormones thyroïdiennes, du poids de la thyroïde ou de son apparence microscopique qui puisse être reliée à l'administration de la famotidine.

Au cours d'études d'immunogénicité menées chez la souris, une injection intrapéritonéale unique de famotidine, soit seule (jusqu'à 2 mg/8 mL/kg), soit en association avec de la sérumalbumine de souris ou avec de l'ovalbumine, n'a exercé aucun effet sur la production d'anticorps de la classe des IgE dans le sérum. On a utilisé les sérums pour mesurer l'anaphylaxie cutanée passive chez des rats à qui l'on a ensuite administré des solutions d'antigènes semblables à celles que l'on avait employées pour la dose initiale chez la souris. De même, aucune réaction anaphylactique n'a été mise en évidence chez le cobaye à qui l'on a administré de la famotidine intraveineuse après des doses initiales allant jusqu'à 10 mg/mL (trois fois, par voie sous-cutanée, à intervalles de six jours).

BIBLIOGRAPHIE

1. Dammann HG, Walter TA, Muller P, Simon B. The role of H₂-antagonists in Zollinger-Ellison-Syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:167-9.
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, Cherner JA, McArthur KE, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Famotidine: An effective, potent H₂ antagonist for the therapy of Zollinger-Ellison Syndrome (ZES). *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1984;86:1117.
5. Howard 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;88:1026-33.
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, McMahon FG, Regel G. The effect of dose size, frequency and timing of famotidine (MK-208) on nocturnal and meal-stimulated gastric secretion. *Clin Pharmacol Ther (in Soc. Proc.)* 1984;35:271.
12. Ryan R. Clinical pharmacology of famotidine: Summary of data from the United States. *Ital*

J Gastroenterol 1984;16:171-4.

13. Shiratori K, Watanabe S, Maruyama M, Kurokawa K, Takeuchi T. Effect of famotidine on gastric secretion, and on 24-hour intragastric pH in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1984;86:1250.
14. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY. Effect of an H₂-receptor antagonist, MK-208, on gastric parietal and nonparietal secretion. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1983;84:1314.
15. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY. Famotidine a new H₂-receptor antagonist effect on parietal nonparietal and pepsin secretion in man. *Dig Dis Sci* 1985;30:308-12.
16. Product Monograph. PEPCID[®] (famotidine) Tablets. Histamine H₂-Receptor Antagonist. Merck Sharp & Dohme Canada, Quebec, Canada, Revised April 27, 2011, control number 145448.
17. Package Insert. Famotidine Injection 10 mg/mL. Novex Pharma revised June 2002.