

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-FAMOTIDINE

Comprimés de famotidine USP

10 mg

Antagoniste des récepteurs H₂

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

Date de préparation:
27 janvier 2020

Control Number: 233270

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
SURDOSAGE	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
CONSERVATION ET STABILITÉ	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES.....	16
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	17

APO-FAMOTIDINE
Comprimés de famotidine USP

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimé pelliculé à 10 mg	Cellulose microcristalline , cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydrate, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol , stéarate de magnesium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-FAMOTIDINE (famotidine) est indiqué:

- pour le traitement des affections suivantes, pour lesquelles une réduction soutenue de la sécrétion gastrique est nécessaire, à savoir : indigestion acide, brûlures d'estomac, et irritations ou aigreurs d'estomac;
- pour la prévention des symptômes postprandiaux (indigestion acide, brûlures d'estomac ainsi qu'irritations ou aigreurs d'estomac), y compris les symptômes nocturnes associés au repas du soir, qui pourraient occasionner des troubles du sommeil.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant.

On a observé des cas de sensibilité croisée avec des substances de cette catégorie. Par conséquent, les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à certains antagonistes des récepteurs H₂ doivent s'abstenir de prendre APO-FAMOTIDINE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Dans les études cliniques, on n'a pas observé de complications chez les patients souffrant d'autres affections gastro-intestinales (par ex., ulcère duodéal, ulcère gastrique) et, dans l'ensemble, l'état de ces patients ne s'est pas dégradé de façon notable sur le plan clinique. Toutefois, en présence de difficulté à déglutir ou de douleur à la déglutition, de vomissements sévères, de méléna (selles noires), d'étouffement ou de douleurs thoraciques, ou si les malaises abdominaux persistent, les patients doivent consulter un médecin pour déterminer la cause sous-jacente. Le soulagement des symptômes à la suite d'un traitement par APO-FAMOTIDINE (famotidine) n'écarte pas la possibilité de tumeurs malignes au niveau de l'estomac.

Les patients qui souffrent d'une maladie coexistante grave doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par APO-FAMOTIDINE.

Les patients qui prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent souffrir de dyspepsie puisqu'il s'agit d'un des effets secondaires propres à cette classe de médicaments; ils doivent donc consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre APO-FAMOTIDINE.

Les patients âgés de plus de 40 ans qui éprouvent des brûlures d'estomac pour la première fois ou qui ont constaté une perte de poids involontaire doivent consulter un médecin avant de prendre ce produit.

Ne pas poursuivre le traitement pendant plus de deux semaines consécutives sans consulter un médecin.

Appareil digestif

Les patients ayant des antécédents d'ulcère compliqué, ceux qui constatent une perte de poids involontaire en association avec des symptômes de dyspepsie ainsi que les personnes d'âge moyen ou âgées qui souffrent de symptômes dyspeptiques depuis peu ou qui ont observé une modification de leurs symptômes dyspeptiques doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par APO-FAMOTIDINE.

Fonction rénale

Les patients atteints d'une néphropathie grave doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par APO-FAMOTIDINE. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,48 m²).

Étant donné que des réactions indésirables au niveau du 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 modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 50 ml/min) ou grave (clairance de la créatinine de < 30 ml/min), car la demi-vie d'élimination de la famotidine est alors plus longue (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave).

Populations particulières

Femmes enceintes: Des études sur la reproduction ont été réalisées chez des rates et des lapines après l'administration par voie orale de doses de famotidine allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour chez les rates et 500 mg/kg/jour chez les lapines (environ 2500 et 625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [80 mg], respectivement) et n'ont démontré aucun effet sur la fertilité, ni d'effet foetotoxique exercés par la famotidine. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a cependant été effectuée chez la femme enceinte.

Étant donné que l'innocuité de famotidine n'a pas été établie chez les femmes enceintes, ces dernières devraient s'abstenir de prendre le produit durant la grossesse, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Femmes qui allaitent: La famotidine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes qui allaitent doivent donc s'abstenir de prendre ce médicament ou doivent cesser d'allaiter.

Enfants (< 12 ans): L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Par conséquent, APO-FAMOTIDINE ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées: L'administration de la famotidine n'exige aucun ajustement posologique lié à l'âge (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Il a été démontré que famotidine (famotidine) est généralement bien toléré. Les effets indésirables rapportés chez > 1 % des patients ont été les céphalées et les étourdissements. Ces effets se sont produits à une fréquence comparable chez les patients recevant un placebo.

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament ont été évalués dans 28 essais cliniques auprès de plus de 13 000 patients. Le Tableau 1, à la section Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance, présente les effets indésirables selon leur fréquence, observés dans les essais cliniques menés en postcommercialisation.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

On a constaté certains changements dans les valeurs de laboratoire suivant le traitement par famotidine, mais ces modifications sont en général jugées peu significatives. Parmi les valeurs anormales observées au cours des études cliniques, on note une augmentation des taux d'AST, d'ALT et du nombre de globules blancs, ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Ces modifications étaient rarement significatives sur le plan clinique.

Aucun des patients du groupe famotidine n'a dû interrompre son traitement en raison d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire.

Effets indésirables observés lors de la pharmacovigilance

Depuis la commercialisation du médicament d'ordonnance, dont les doses sont plus élevées que celles recommandées pour le médicament en vente libre, les effets indésirables suivants ont été signalés : urticaire, valeurs anormales des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, asthénie, fatigue, somnolence, douleur et gêne abdominales, douleur abdominale haute, diarrhée, sécheresse buccale, nausées, vomissements, prurit, éruption cutanée, hypersensibilité, malaise, anaphylaxie et oedème de Quincke. De très rares cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés suivant la prise d'un antagoniste des récepteurs H₂.

D'autres effets indésirables ont également été signalés, mais on n'a toutefois pas pu établir un lien de causalité avec famotidine: agitation, confusion, hallucinations, crises tonico-cloniques, rares cas d'impuissance, thrombopénie, pancytopénie, leucopénie et agranulocytose.

De rares cas de gynécomastie ont été signalés. Chez la plupart des patients qui ont été suivis, cet effet est disparu à l'arrêt du traitement.

Données postcommercialisation

Les effets indésirables identifiés en postcommercialisation à l'emploi de la famotidine sont présentés au Tableau 1 ci-dessous. La fréquence des effets indésirables, estimée à partir des taux de rapports spontanés, est présentée selon la convention suivante:

Très fréquents	≥ 1/10
Fréquents	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1000 et < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1000
Très rares	< 1/10 000
Inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)	

Tableau 1: Effets indésirables identifiés en postcommercialisation à l'emploi de la famotidine en vente libre, par catégorie de fréquence estimée à partir d'études cliniques

Classes de systèmes et d'organes Effet indésirable – Terme privilégié	Catégorie de fréquence	
	Études cliniques	Taux de rapports spontanés
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	Peu fréquent*	Très rare
Asthénie, fatigue	Peu fréquent*	Très rare
Somnolence	Rare*	Très rare
Troubles digestifs		
Gêne et douleur abdominales	Peu fréquent*	Très rare
Douleur abdominale haute	Inconnue	Très rare
Diarrhée	Peu fréquent*	Très rare
Sécheresse buccale	Rare*	Très rare
Nausées	Peu fréquent*	Très rare
Vomissements	Peu fréquent	Très rare
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		
Prurit	Rare*	Très rare
Éruption cutanée	Peu fréquent*	Très rare
Urticaire	Inconnue	Très rare
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité Réactions anaphylactiques	Inconnue	Très rare
oedème de Quincke	Inconnue	Très rare
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Malaise	Inconnue	Très rare
*pas significativement supérieurs à ceux observés avec le placebo ($p < 0,05$)		

Dans le tableau ci-dessus, la fréquence des effets indésirables présentée sous la première colonne « Catégorie de fréquence » a été établie selon leur incidence observée lors d'études cliniques ou épidémiologiques adéquatement conçues, si l'incidence est disponible ou, si elle ne l'est pas, la fréquence est présentée comme étant « Inconnue ». Sous la seconde colonne « Catégorie de fréquence », la fréquence des mêmes effets indésirables a été estimée selon les taux de rapports spontanés. Le numérateur représente le nombre total d'effets indésirables relatifs à un terme privilégié ou à un concept médical signalés à la compagnie, et le dénominateur représente les données sur l'exposition au médicament, calculées à partir des données de ventes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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 microsomaux 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 ou de l'extraction hépatique de médicaments, ou des deux à la fois, n'a révélé aucun effet significatif de la famotidine sur ces deux paramètres.

L'utilisation concomitante d'hydroxyde d'aluminium, d'hydroxyde de magnésium, ou des deux, aux doses couramment utilisées, n'influe pas sur la pharmacodynamique ni sur la biodisponibilité de famotidine. La famotidine n'exerce aucun effet sur l'alcool déshydrogénase au niveau de l'estomac, ni sur les concentrations sanguines d'éthanol.

Les patients doivent consulter un médecin avant d'utiliser ce produit en concomitance avec les médicaments suivants :

Itraconazole

L'emploi concomitant de famotidine et d'antiacides à base d'hydroxyde de magnésium avec l'itraconazole, un antifongique, entraîne une baisse significative des concentrations plasmatiques minimales et maximales d'itraconazole, pouvant ainsi réduire l'efficacité de cet antifongique.

Carbonate de calcium

L'effet hypophosphatémiant du carbonate de calcium est atténué lors de la prise concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ par les patients sous hémodialyse chronique.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été démontrée.

Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été démontrée.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été démontrée.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été démontrée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Des antiacides peuvent être administrés conjointement, au besoin. L'utilisation concomitante de ce produit avec d'autres antagonistes des récepteurs H₂ est déconseillée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus:

Soulagement des symptômes: Un comprimé (10 mg), au besoin.

Prévention des symptômes dus à l'acidité causée par l'ingestion d'aliments ou de liquides:

Un comprimé (10 mg) 10 à 15 minutes avant de consommer des aliments ou des boissons pouvant causer des brûlures d'estomac.

Le comprimé doit être avalé entier, avec un verre d'eau. Si les symptômes réapparaissent, répéter la dose jusqu'à un maximum de 2 comprimés (20 mg en tout) sur une période de 24 heures.

Ne pas poursuivre le traitement pendant plus de 2 semaines consécutives sans consulter un médecin.

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par ACID CONTROL AC. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,48 m²). Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure à 30 à 50 ml/min) ou grave (clairance de la créatinine de < 30 ml/min), la demi-vie d'élimination de famotidine augmente. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, elle pourrait dépasser 20 heures, et atteindre environ 24 heures chez les patients anuriques. Comme des effets indésirables au niveau du SNC ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, on peut réduire de moitié la dose de famotidine ou prolonger l'intervalle entre les doses jusqu'à 36 à 48 heures en fonction de la réponse clinique du patient, et ce, afin d'éviter une accumulation excessive du médicament chez ces patients.

SURDOSAGE

Il n'existe à ce jour aucune donnée sur les symptômes du surdosage, après ingestion délibérée du médicament. Des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées à des patients souffrant de maladies liées à une hypersécrétion sans entraîner d'effets indésirables 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 lui prodiguer 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 5000 mg/kg.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**Mode d'action**

Famotidine est un inhibiteur compétitif des récepteurs histaminiques 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.

Pharmacodynamie

Chez des volontaires sains et chez des patients présentant une hyperchlorhydrie, la famotidine a inhibé la sécrétion gastrique basale nocturne et diurne, ainsi que la sécrétion activée par une multitude de stimuli tels que la pentagastrine et les aliments.

Après l'administration orale d'une dose de 0,5 mg et de 10 mg de famotidine, une relation dose-effet a clairement été démontrée par la hausse du pH gastrique entre et après les repas. Il a été démontré que des doses de 2,5 à 10 mg de famotidine avaient une activité statistiquement significative sur le pH gastrique comparativement au placebo. Aux doses de 5 mg et de 10 mg, le début d'action a eu lieu environ 1,5 heure après administration de la dose, alors qu'à la dose de 2,5 mg, le début d'action a eu lieu 2,5 heures après administration de la dose. L'effet maximal, tel que mesuré par l'aire sous la courbe, a été observé après 3,5 heures. À tous les niveaux posologiques, la famotidine a été bien tolérée. Les données pharmacodynamiques tirées des études sur l'effet pendant la nuit ont démontré que l'action d'une dose de 10 mg se poursuivait jusqu'à 12 heures après administration de la dose.

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

Autres effets

Aucun effet pharmacologique systémique de la famotidine sur le SNC, l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire ou le système endocrinien n'a été signalé à ce jour. Les concentrations sériques de 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 la famotidine est partielle. La biodisponibilité des doses orales varie entre 40 et 45 %. La famotidine subit un métabolisme de premier passage minime. Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques sont atteintes en 1 à 3 heures. Dans une étude de bioéquivalence, on a obtenu des valeurs de C_{max} de 41 ng/ml et de 40 ng/ml pour le comprimé pelliculé à 10 mg et les comprimés à croquer à 10 mg, respectivement.

Absorption: L'absorption de la famotidine a été étudiée chez deux espèces animales; elle était de 28 % chez le rat et de 43 % chez le chien.

Distribution: La distribution de la famotidine a été étudiée chez deux espèces animales. La demi-vie plasmatique chez le chien 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 le tube digestif, 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 les barrières hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat, mais elle était présente dans le lait maternel de cet animal.

Métabolisme: Le seul métabolite de la famotidine décelé dans les urines du rat et du chien était le dérivé sulfoxyde, présent en faibles quantités.

Excrétion: 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 %, respectivement, d'une dose intraveineuse. Chez le rat, environ 2,4 % de la dose a été excrétée dans la bile. Chez le chien, 45 % de la 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 porte à croire qu'elle n'induit pas les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a causé aucun des changements provoqués par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. In vitro, la famotidine n'a exercé qu'une suppression minime de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine et du diazépam, et elle a manifesté 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 prévenu les ulcères 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 ajoutée aux hydroxydes de magnésium et d'aluminium était plus important que la somme des effets de ces médicaments pris 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 de 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 aux doses 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 un choc 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 thyroïdolibérine, 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 ni la réaction d'éveil, mais elle a prolongé la durée de la post-décharge hippocampique. On n'a décelé que 4 % de la concentration plasmatique du médicament dans le liquide céphalorachidien.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de famotidine et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

APO-FAMOTIDINE 10 mg: comprimés pelliculés roses, carrés et biconvexes portant l'inscription « 10 » gravée sur un côté et aucune inscription sur l'autre. Offerts en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 2, 6, 12, 18, 24, 30 et 60 comprimés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

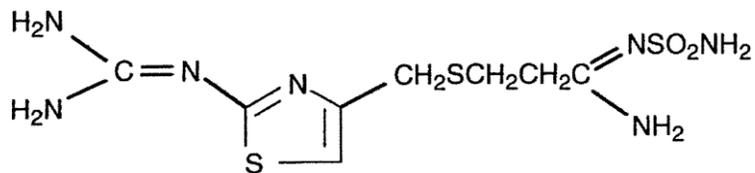
Dénomination commune: famotidine

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

Formule moléculaire: $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

Masse moléculaire: 337.44 g/mol

Formule développée:



Description: La famotidine se présente sous forme de composé cristallin blanc ou 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et d'autres agents favorisant la sécrétion acide dans l'estomac. Chez le chien, la dose efficace moyenne (DE50) a été de 0,03 mg/kg après l'administration orale ou intraveineuse de 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 de nourrir les animaux 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 médiées par les récepteurs histaminiques H₁, β ₁-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive sur 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 les glandes gastriques du lapin, les effets de la famotidine étaient surmontables et facilement réversibles après lavage, ce qui indique un antagonisme de compétition 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 succédant au lavage de la famotidine a été retardé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	Orale ^x	4684
	F	Orale ^x	3233
Souris	M	i.v. (4%)	254
	F	i.v. (4%)	358
Rat	M	Oralex	4907
	F	Oralex	4049
Rat	M	i.p.	987
	F	i.p.	814

^xEn solution (eau désionisée acide entre 50 et 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 1000 ou 2000 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 aucun signe 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 semblables 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 2000 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (approximativement 2500 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 aucun signe de létalité foetale 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 foetale ou de tératogénicité.

Mutagenèse

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

Carcinogénèse

On a mené une étude portant sur les effets carcinogènes pendant 92 semaines chez la souris à des doses orales de famotidine de 20, 200 et 2000 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène. La même conclusion s'est imposée après une étude semblable effectuée aux mêmes posologies pendant 106 semaines chez le rat.

Études particulières

On a étudié les effets de la famotidine sur la glande thyroïde chez le rat après administration orale de doses s'élevant jusqu'à 2000 mg/kg/jour pendant cinq semaines. On n'a décelé aucun signe de perturbation de la concentration sérique en hormones thyroïdiennes, du poids de la thyroïde ou de son apparence microscopique qui puisse être relié 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 par voie intraveineuse après des doses initiales allant jusqu'à 10 mg/ml (trois fois, par voie sous-cutanée, à intervalles de six jours).

RÉFÉRENCES

1. Hayakawa A, Che K, Miyoshi A, Harasawa S, Miwa T, Makabatake T. Properties of famotidine in relation to safety. *Ital J Gastroenterol* 1984; 16: 174 - 176.
2. McCallum RW, Kuljian B, Chremos AN, Tupy-Visich MA, Huber PB. Prolonged gastric antisecretory effect of a novel H₂-receptor inhibitor, MK-208. *Gastroenterology (in Soc. Proc.)* 1983; 84: 1245.
3. Barzaghi N, Gratti G, Crema F, Perucca E Impaired bioavailability of famotidine given concurrently with a potent antacid. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 670 -72.
4. Echizen H, Ishizaki T. Clinical pharmacokinetics of famotidine. *Clin Pharmacokin* 1991; 21: 178 - 94.
5. Lin JH, Chremos AN, Kanovsky SM, Schwartz S, Yeh KC, Kahn J. Effects of antacids and food on absorption of famotidine. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 551 -53.
6. PRODUCT MONOGRAPH, PEPCID AC®, famotidine tablets 10 mg, McNeil Consumer Healthcare, division of Johnson & Johnson Inc., Date of Revision: mai 24, 2019, control number: 225990.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**APO-FAMOTIDINE
Comprimés de famotidine USP**

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la vente de APO-FAMOTIDINE a été approuvée au Canada. Il ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas tous les renseignements au sujet de APO-FAMOTIDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

APO-FAMOTIDINE, un *régulateur de l'acidité*, procure un soulagement rapide et efficace des brûlures d'estomac, de l'indigestion acide, des aigreurs d'estomac et des irritations gastriques causées par un excès d'acide dans l'estomac. La prise de APO-FAMOTIDINE 10 à 15 minutes avant un repas peut prévenir l'apparition des brûlures d'estomac.

Jour ou nuit, APO-FAMOTIDINE soulage et prévient ces symptômes lorsqu'ils sont dus à la consommation d'aliments ou de boissons. La prise d'un comprimé avant le repas du soir peut empêcher l'apparition de brûlures d'estomac pendant la nuit et vous permettre de profiter d'une bonne nuit de sommeil.

Effets de ce médicament:

Contrairement aux antiacides qui neutralisent l'acidité gastrique, mais n'empêchent pas la production d'acide, APO-FAMOTIDINE diminue la production excessive d'acide qui peut provoquer des brûlures et des dérangements d'estomac. Cette propriété permet à APO-FAMOTIDINE de maîtriser l'acidité gastrique de façon durable, jour ou nuit.

Contre-indications:

- Allergie à la famotidine ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir la liste complète à la section Ingrédients non médicinaux).
- Réaction allergique à un autre produit contenant un acidoréducteur (p. ex., ranitidine).
- Prise concomitante avec d'autres acidoréducteurs.

Ingrédient médicinal:

Un comprimé pelliculé APO-FAMOTIDINE contient 10 mg de famotidine.

Ingrédients non médicinaux importants:

Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose,

lactose monohydrate, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Présentation:

APO-FAMOTIDINE est offert sous forme de comprimés pelliculés faciles à avaler.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament peut ne pas convenir à certaines personnes. **AVANT de prendre APO-FAMOTIDINE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez de la difficulté à avaler, de la douleur à la déglutition, des vomissements sévères, des selles noires, des étouffements, des douleurs à la poitrine, ou des douleurs/de l'inconfort persistants à l'estomac;
- vous présentez une maladie rénale, car la posologie pourrait devoir être modifiée;
- vous avez une autre maladie grave;
- vous avez plus de 40 ans et vous souffrez depuis peu d'indigestion acide ou de brûlures d'estomac, ou vous avez remarqué une modification de ces symptômes;
- vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ces médicaments pourraient être la cause de vos symptômes);
- vous avez des antécédents de complications consécutives à un ulcère gastrique;
- votre indigestion acide ou vos brûlures d'estomac s'accompagnent d'une perte de poids involontaire.
- vous souffrez de brûlures d'estomac accompagnées d'étourdissements, de transpiration ou de vertige;
- vous souffrez de douleur à la poitrine ou aux épaules accompagnée d'essoufflement, de transpiration, de propagation de la douleur dans le cou et les bras, ou d'étourdissements.

MISES EN GARDE RELATIVES AUX BRÛLURES D'ESTOMAC

Les brûlures d'estomac et l'indigestion gastrique sont fréquentes; cependant, les brûlures d'estomac peuvent être le signe d'une affection médicale grave qui nécessite une intervention médicale. **Cessez l'emploi de ce produit et de tout autre médicament en vente libre pour les brûlures d'estomac, et consultez un médecin ou un pharmacien si:**

- vous éprouvez des brûlures d'estomac depuis plus de 3 mois et n'avez pas consulté de médecin à ce sujet;
- vos brûlures d'estomac persistent, s'aggravent ou reviennent après avoir utilisé le médicament pour les brûlures d'estomac tous les jours, pendant 14 jours ou si de nouveaux symptômes apparaissent;
- vous devez souvent utiliser un médicament pour les brûlures d'estomac pendant 14 jours

IMPORTANT : À LIRE

consécutifs (par exemple, toutes les 6 semaines ou plus fréquemment);

- vos brûlures d'estomac persistent après avoir utilisé ce produit ou tout autre produit en vente libre pour les brûlures d'estomac.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre APO-FAMOTIDINE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si:

- vous prenez de l'itraconazole (pour les infections fongiques).
- vous prenez du carbonate de calcium.

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Adultes et enfants de 12 ans et plus: Pour soulager les symptômes, prendre un (1) comprimé avec un grand verre d'eau. Pour prévenir les symptômes, prendre un (1) comprimé avec un grand verre d'eau de 10 à 15 minutes avant de consommer des aliments ou des boissons susceptibles de provoquer des brûlures d'estomac. Si les symptômes réapparaissent, reprendre un comprimé. Ne pas prendre plus de deux comprimés par période de 24 heures. Si les symptômes s'aggravent, s'ils persistent pendant plus de deux semaines consécutives ou si de nouveaux symptômes apparaissent, cesser l'emploi et consulter un médecin.

QUE FAIRE POUR ÉVITER LES SYMPTÔMES

- Ne vous allongez pas immédiatement après un repas.
- Si vous souffrez d'embonpoint, essayez de perdre du poids.
- Si vous fumez, cessez de fumer ou fumez moins.
- Évitez ou limitez la consommation d'aliments ou de boissons susceptibles de provoquer des brûlures d'estomac, notamment la caféine, le chocolat, les aliments gras ou épicés et l'alcool.
- Évitez de manger immédiatement avant de vous coucher.
- Surélevez votre tête de lit.
- Portez des vêtements amples autour de l'abdomen (estomac).

Surdose:

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-FAMOTIDINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-FAMOTIDINE est généralement bien toléré.

Effets secondaires graves et mesure à prendre

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rares	Étourdissements et somnolence	√		
Très rares	Douleur à l'estomac, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées et vomissements		√	
Très rares	Réactions allergiques telles que: éruption cutanée, démangeaison, difficulté à respirer, oedème de Quincke et urticaire		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si des effets indésirables inattendus surviennent pendant le traitement par APO-FAMOTIDINE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

CONSERVATION

- Conserver les comprimés à la température ambiante (entre 15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.
- Il est préférable de conserver les plaquettes alvéolées dans la boîte jusqu'à ce que tous les comprimés aient été utilisés.
- Garder ce médicament et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

POUR EN SAVOIR PLUS

Pour en savoir davantage au sujet de APO-FAMOTIDINE :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 27 janvier 2020