

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-FAMOTIDINE

Comprimés de famotidine

20 mg et 40 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

N° de contrôle :

Date de révision :
Le 20 juillet 2021

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-FAMOTIDINE

Comprimés de famotidine

20 mg et 40 mg

CLASSE 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 dont la principale activité pharmacologique importante sur le plan clinique est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. La famotidine réduit non seulement la quantité d'acide et de pepsine dans l'estomac, mais également le volume de la sécrétion gastrique basale, nocturne et stimulée.

Études de biodisponibilité comparatives

On a mené une étude de biodisponibilité à double insu en vue de comparer les paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de comprimés de famotidine à 40 mg — TEVA-FAMOTIDINE (Teva Canada Limitée) et PEPCID® (Merck, Sharp & Dohme, Canada). Dans le cadre de cette étude, 24 hommes adultes, à jeun en bonne santé, ont reçu une dose unique de l'un ou l'autre médicament après répartition aléatoire. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Famotidine (1 × 40 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	760,0 804,4 (30)	691,5 751,1 (41)	110	98 - 124
AUC _I (ng•h/mL)	811,9 858,6 (31)	749,2 828,9 (51)	108	96 - 122
C _{max} (ng/mL)	133,9 142,0 (32)	121,3 127,0 (30)	110	99 - 123
t _{max} ³ (h)	2,4 (35)	2,6 (36)		
t _{1/2} ³ (h)	4,09 (74)	4,26 (92)		

¹ Comprimés TEVA-FAMOTIDINE (famotidine) à 40 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés PEPCID® (famotidine) à 40 mg (Merck, Sharp & Dohme, Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

On a mené une étude de biodisponibilité à double insu en vue de comparer les paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de comprimés de famotidine à 20 mg — TEVA-FAMOTIDINE (Teva Canada Limitée) et PEPCID® (Merck, Sharp & Dohme, Canada). Dans le cadre de cette étude, 24 hommes adultes, à jeun en bonne santé, ont reçu une dose unique de l'un ou l'autre médicament après répartition aléatoire. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Famotidine (2 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	594,9 635,2 (34)	604,5 646,4 (34)	98	83 – 117
AUC _I (ng•h/mL)	663,4 699,1 (31)	667,6 714,0 (34)	99	85 – 116
C _{max} (ng/mL)	114,4 122,1 (37)	110,2 120,3 (42)	104	88 – 123
t _{max} ³ (h)	2,6 (31)	2,5 (27)		
t _{1/2} ³ (h)	3,0 (23)	3,3 (24)		

¹ Comprimés TEVA-FAMOTIDINE (famotidine) à 20 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés PEPCID® (famotidine) à 20 mg (Merck, Sharp & Dohme, Canada)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-FAMOTIDINE (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 (comme le syndrome de Zollinger-Ellison);
5. le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO);
6. la prévention des récives chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un ou l'autre des constituants de ce médicament. Étant donné que des cas de sensibilité croisée ont été observés entre certains agents de cette classe, TEVA-FAMOTIDINE (famotidine) ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave

Étant donné que des effets indésirables intéressant le système nerveux central (SNC) ont été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, il peut être nécessaire d'espacer les doses ou d'administrer des doses plus faibles chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), car la demi-vie d'élimination de la famotidine est plus longue dans leur cas (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Des études effectuées chez l'homme, chez l'animal et *in vitro* ont montré que la famotidine n'entraîne aucune modification significative de la cinétique des composés métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques, telles que le cytochrome P₄₅₀. Les composés testés chez l'homme comprenaient la warfarine, la théophylline, la phénytoïne,

le diazépam, l'aminopyrine et l'antipyrine. L'utilisation du vert d'indocyanine comme indicateur du débit sanguin hépatique et/ou de l'extraction hépatique des médicaments a montré que la famotidine n'affecte aucun de ces deux paramètres. De plus, les études sur la famotidine n'ont montré aucune augmentation des taux sanguins d'alcool prévus après l'ingestion d'alcool.

Traitement de l'ulcère gastrique

Avant le début du traitement de l'ulcère gastrique par TEVA-FAMOTIDINE, il faut écarter toute éventualité de cancer de l'estomac. La réponse symptomatique de l'ulcère gastrique à l'administration de TEVA-FAMOTIDINE n'exclut pas la présence d'une tumeur gastrique maligne.

Emploi durant la grossesse

Des études sur les effets de la famotidine sur la reproduction ont été menées chez des rates et des lapines ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 2000 et 500 mg/kg/jour respectivement (soit environ 2500 et 625 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, respectivement). D'après les résultats obtenus, la famotidine ne semble pas perturber la fécondité ni nuire au fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée chez la femme enceinte.

L'innocuité de la famotidine durant la grossesse n'ayant pas encore été établie, il faut par conséquent évaluer les bienfaits escomptés du traitement par rapport aux risques éventuels.

Emploi durant l'allaitement

Étant donné que la famotidine se retrouve en quantités décelables dans le lait maternel, les femmes qui donnent le sein devraient soit cesser de prendre ce médicament, soit cesser d'allaiter leur enfant.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Emploi chez les personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la famotidine en fonction de l'âge (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE, Pharmacocinétique). Par contre, comme cet agent est excrété principalement par le rein, le risque d'intoxication peut être plus élevé chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale. Or étant donné que la fonction rénale risque davantage d'être amoindrie chez les personnes âgées, la dose administrée à ces patients doit être choisie avec soin. Il n'est pas inutile non plus de surveiller leur fonction rénale. La posologie doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave).

Conduite automobile et utilisation de machines

Étant donné que TEVA-FAMOTIDINE peut causer certains effets indésirables comme des étourdissements, de la confusion ou des hallucinations, les patients doivent connaître leur réaction à la famotidine avant de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer d'autres tâches qui exigent de la vigilance mentale et requièrent une bonne coordination (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

La famotidine est généralement bien tolérée; la plupart des effets indésirables observés ont été bénins et transitoires. Les effets secondaires énumérés ci-dessous ont été observés lors d'essais clinique contrôlés menés chez 2333 patients. Au cours de ceux où l'on a comparé la famotidine avec un placebo, la fréquence globale des effets indésirables qui se sont manifestés dans le groupe qui prenait de la famotidine à raison de 40 mg, au coucher, s'est révélée similaire à celle constatée dans le groupe recevant le placebo. Aucun effet indésirable de nature hormonale ni effet antiandrogène n'ont été observés.

Les manifestations indésirables suivantes, observées à une fréquence supérieure à 1 % chez les patients sous famotidine dans les essais cliniques contrôlés, pourraient être liées au médicament par une relation de cause à effet : 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, la possibilité d'une telle relation ne peut être exclue, même s'il

s'agit de réactions pour la plupart peu courantes. 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 buccale	0,2 %
Réactions du système nerveux / troubles psychiques	7,3 %
Insomnie	0,6 %
Somnolence	0,4 %
Anxiété	0,3 %
Paresthésie	0,3 %
Dépression	0,2 %
Baisse de la libido	0,1 %
Réactions respiratoires	4,4 %
Bronchospasme	< 0,1 %
Réactions d'ordre général	3,0 %
Fatigue	0,6 %
Asthénie	0,3 %
Fièvre	0,2 %
Réactions touchant l'appareil locomoteur	1,7 %
Myalgie, y compris des crampes musculaires	0,1 %
Arthralgie	0,1 %
Réactions cutanées	1,7 %
Prurit	0,4 %
Éruptions cutanées	0,3 %
Alopécie	0,2 %
Bouffées vasomotrices	0,2 %
Acné	0,1 %
Sécheresse cutanée	0,1 %
Réactions cardiovasculaires	1,0 %

Palpitations	0,2 %
Réactions sensorielles	0,9 %
Trouble du goût	0,1 %
Acouphène	0,1 %
Œdème orbitaire	< 0,1 %
Réactions touchant l'appareil génito-urinaire	0,9 %

Depuis la commercialisation de la famotidine, on a signalé les effets secondaires suivants : urticaire, alopecie, anomalies des enzymes hépatiques, hépatite, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème de Quincke, agitation, confusion, hallucinations, thrombocytopenie, leucopenie, neutropenie et agranulocytose. De très rares cas de pneumonie interstitielle et de syndrome de Stevens Johnson ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés. Les effets suivants ont été signalés très rarement chez des patients atteints d'insuffisance rénale : convulsions, prolongation de l'intervalle QT. Comme dans le cas des autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, de rares cas de bradycardie, de bloc auriculo-ventriculaire et d'autres arythmies ont été signalés chez les patients sous famotidine.

Les réactions suivantes ont été signalées, mais on n'a pas établi de relation de cause à effet avec le traitement par la famotidine : grand mal, pancytopenie, rares cas d'impuissance.

De rares cas de gynécomastie ont été signalés; la plupart de ceux qui ont été suivis se sont avérés réversibles à l'arrêt du traitement.

Anomalies des épreuves de laboratoire

Le traitement par la famotidine peut modifier les paramètres de laboratoire, mais en général, ces variations ne sont pas considérées comme importantes. Sont à mentionner parmi les variations observées dans les essais cliniques une augmentation de l'AST, de l'ALT, de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. Ces modifications n'ont généralement pas eu de conséquences cliniques.

Seuls trois patients ont dû interrompre le traitement en raison d'anomalies des épreuves de laboratoire, encore que celles-ci étaient déjà présentes au début du traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les réactions indésirables observées dans les cas de surdosage sont similaires à celles observées normalement en clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des patients atteints d'affections liées à l'hypersécrétion gastrique ont reçu des doses allant jusqu'à 800 mg/jour sans éprouver d'effets indésirables graves. En cas de surdosage, administrer un traitement destiné à soulager les symptômes et à soutenir le patient. Éliminer du tube digestif la fraction non encore absorbée du médicament et garder le patient en observation tout en lui administrant un traitement de soutien.

Chez les rats et les souris, la DL₅₀ orale de la famotidine s'élève à plus de 5000 mg/kg, chez les mâles comme chez les femelles.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 TEVA-FAMOTIDINE (famotidine) une fois par jour au coucher. On recommande d'administrer le traitement pendant 4 à 8 semaines, mais ce laps de temps peut être abrégé si la cicatrisation de l'ulcère est confirmée. En effet, dans la plupart des cas d'ulcère duodéal, la cicatrisation se produit en moins de 4 semaines.

Traitement d'entretien

Afin de prévenir les récurrences d'ulcère duodéal, il est recommandé de maintenir le traitement par TEVA-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 BÉNIN

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 une fois par jour au coucher. On

recommande d'administrer le traitement pendant 4 à 8 semaines, mais ce laps de temps peut être abrégé en cas de cicatrisation confirmée de l'ulcère.

MALADIES LIÉES A UNE HYPERSECRETION GASTRIQUE (P. EX. LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

La posologie chez les patients atteints d'une maladie liée à une hypersécrétion gastrique varie d'un patient à l'autre. La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 20 mg par voie orale, toutes les 6 heures. Chez certains patients, une dose initiale plus élevée peut s'avérer nécessaire. La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient et le traitement doit être maintenu aussi longtemps que l'exigent l'état clinique. On a administré des doses allant jusqu'à 800 mg/jour à certains patients atteints d'une forme grave du syndrome de Zollinger-Ellison.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

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

Pour le traitement de l'érosion ou de l'ulcération de l'œsophage associés au reflux gastro-œsophagien, la posologie recommandée est de 40 mg de 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 famotidine deux fois par jour.

Administration concomitante d'antiacides

Des antiacides peuvent être administrés conjointement au besoin.

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

La demi-vie d'élimination de la famotidine est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, elle peut dépasser les 20 heures; chez les anuriques, elle peut s'élever à environ 24 heures. Étant donné que des effets indésirables touchant le SNC ont été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la dose de famotidine peut être réduite de moitié pour éviter que le médicament n'accuse une accumulation trop importante, ou encore l'intervalle entre les doses peut être porté à 36 – 48 h, selon la réponse clinique du patient.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

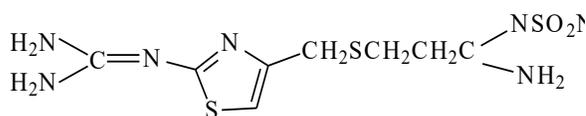
I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination courante : Famotidine

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

Formule moléculaire : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Formule développée :



Masse moléculaire : 337,44 g/mol

Description : La famotidine se présente sous forme de cristaux blancs à jaune pâle entièrement solubles dans l'acide acétique glacial, légèrement dans le méthanol, très légèrement dans l'eau mais pratiquement insolubles dans l'éthanol.

II. COMPOSITION

COMPRIMÉS TEVA-FAMOTIDINE : Un comprimé pour administration orale contient 20 mg ou 40 mg de famotidine. Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Enrobage : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et polysorbate 80.

III. STABILITÉ ET RECOMMANDATION CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

COMPRIMÉS TEVA-FAMOTIDINE : Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique opaque. Ranger les plaquettes de doses unitaires à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Les COMPRIMÉS TEVA-FAMOTIDINE (famotidine) sont offerts dans les teneurs suivantes :

20 mg - Comprimés de couleur chamois, pelliculés, biconvexes, en forme de D, portant l'inscription « novo » gravée d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés

40 mg - Comprimés de couleur brun pâle, pelliculés, biconvexes, en forme de D, portant l'inscription « novo » gravée d'un côté et « 40 » de l'autre côté.

Offerts en flacons de 100 comprimés et en boîtes de 30 doses unitaires.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

PrTEVA-FAMOTIDINE

Renseignements thérapeutiques complets fournis sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

TEVA-FAMOTIDINE (comprimés de 20 mg et 40 mg) est **un médicament vendu uniquement sur ordonnance du médecin**. La famotidine est un agent appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et qui réduit la quantité d'acide produite dans l'estomac. C'est la raison pour laquelle on l'emploie dans le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum, ainsi que dans celui d'autres affections associées à une surproduction d'acide gastrique, comme le reflux gastro-œsophagien et le syndrome de Zollinger-Ellison.

Rappelez-vous — Ce médicament vous a été prescrit pour traiter un problème précis. **Ne l'employez pas pour traiter une autre affection et ne le partagez avec personne.**

N'utilisez pas de médicaments dont la date de péremption est échu.

Conservez tous vos médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Lisez les renseignements qui suivent attentivement. **Si vous avez besoin d'explications ou d'informations complémentaires, adressez-vous 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. Par conséquent, si l'une des situations suivantes s'applique à vous, mentionnez-le à votre médecin.

- Ne prenez pas TEVA-FAMOTIDINE si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la préparation ou à un autre antagoniste des récepteurs H₂.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- Vous donnez le sein à votre enfant ou avez l'intention de l'allaiter ainsi.
- Vous avez un diagnostic établi de maladie rénale ou hépatique.
- Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments (p. ex. des médicaments d'ordonnance ou en vente libre).

Utilisation appropriée de ce médicament

- Prenez ce médicament **exactement** comme vous l'a prescrit le médecin. Pour le traitement des ulcères, on recommande souvent de prendre une seule dose au coucher, mais la posologie peut varier dans certains cas. Quoi qu'il en soit, suivez toujours les directives de votre médecin ou du pharmacien.
- Si cela s'avère nécessaire, votre médecin vous recommandera aussi de prendre un antiacide.
- Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez, sauf si l'heure de votre prochaine dose approche. Si tel est le cas, prenez

seulement le prochain comprimé à l'heure habituelle. **Ne prenez pas deux fois plus de médicament pour vous rattraper.**

- **L'innocuité de la famotidine n'a pas été établie chez les enfants.**
- Suivez scrupuleusement les recommandations d'ordre alimentaire que le médecin vous a faites. Certains aliments et boissons, de même que certains médicaments, comme l'acide acétylsalicylique, peuvent irriter l'estomac et aggraver vos symptômes.
- Prenez ce médicament pendant toute la durée prescrite, même si vous commencez à vous sentir mieux, car la douleur disparaît généralement avant que la guérison ne soit complète. **Ne modifiez pas votre dose et ne mettez pas fin à votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin.**
- En règle générale, **TEVA-FAMOTIDINE** ne perturbe pas l'action des autres médicaments que vous êtes susceptible de prendre. Il est important toutefois que le médecin soit informé des autres médicaments que vous prenez, même s'il s'agit de produits en vente libre.
- Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant hermétique opaque.
- Rangez les doses unitaires à l'abri de la lumière entre 15 °C et 25 °C.

Peut-on conduire ou utiliser des machines pendant le traitement par TEVA-FAMOTIDINE ?

Certains effets indésirables susceptibles de nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines ont été signalés avec la famotidine, par exemple des étourdissements.

Toutefois, comme la réponse à la famotidine peut varier d'un patient à l'autre, **on recommande que vous attendiez de savoir quelle est votre réaction à ce médicament avant de conduire ou d'utiliser des machines** (voir **Mesures à prendre en cas d'effets indésirables**).

Surdosage :

Si la personne dont vous prenez soin ou vous-même avez pris une trop grande quantité de TEVA-FAMOTIDINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Mesures à prendre en cas d'effets indésirables : Outre leurs effets désirés, tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires. La plupart des patients qui prennent de la famotidine n'ont cependant aucun problème.

Si l'une des réactions suivantes se manifeste, mentionnez-le à votre médecin le plus tôt possible : maux de tête, étourdissements, diarrhée, constipation et problèmes hépatiques se manifestant par des symptômes tels que douleur abdominale, vomissements, fatigue et ictère (jaunissement des yeux et de la peau).

D'autres effets moins fréquents ont également été signalés, par exemple : sécheresse de la bouche, nausées et vomissements, malaises gastriques, perte d'appétit, fatigue, éruptions cutanées, démangeaisons, perte de cheveux, jaunisse, douleurs articulaires, crampes

musculaires, ainsi que troubles mentaux disparaissant avec l'arrêt du traitement. De très rares cas de convulsions ont été signalés chez des patients présentant des troubles rénaux.

Certaines personnes peuvent être allergiques à divers médicaments. Si l'une des réactions suivantes se manifeste après la prise de TEVA-FAMOTIDINE, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin immédiatement : enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (accompagnée de difficulté à respirer ou à avaler), urticaire, réaction cutanée grave (de très rares cas sont survenus avec cette classe de médicament).

D'autres effets non mentionnés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous remarquez la présence de l'un de ces effets ou avez des symptômes inhabituels, faites-en part à votre médecin.

Ingrédients : Ingrédient actif : Les comprimés TEVA-FAMOTIDINE contiennent de la famotidine et sont offerts dans les teneurs suivantes : 20 mg (chamois) et 40 mg (brun pâle).

Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Enrobage : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et polysorbate 80.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-FAMOTIDINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 20 juillet 2021

PHARMACOLOGIE

I. Pharmacologie humaine

La 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 chez des volontaires sains et chez des sujets accusant une hypersécrétion gastrique.

L'effet antisécrétoire de la famotidine a commencé à se manifester dans l'heure suivant l'administration par voie orale. Dépendant de la dose, l'effet maximal a été observé entre 1 et 3 heures après l'administration. La sécrétion a été inhibée pendant 10 à 12 heures. Après administration intraveineuse du médicament, l'effet maximal a été observé en moins de 30 minutes. L'administration d'une dose intraveineuse unique de 10 mg ou de 20 mg a inhibé la sécrétion basale nocturne pendant 10 à 12 heures. Chez la plupart des sujets, la durée d'action la plus longue a été observée avec la dose de 20 mg. En moyenne, l'administration d'une dose orale unique de 20 mg ou de 40 mg a inhibé de respectivement 86 % et 94 % la sécrétion basale nocturne d'acide gastrique chez tous les sujets, inhibition dont la durée a été d'au moins 10 heures. L'administration de doses semblables le matin a inhibé la sécrétion d'acide stimulé par la présence d'aliments chez tous les sujets. La suppression moyenne était de respectivement 76 % et 84 % trois à cinq heures après l'administration des doses, et de 25 % et 30 % huit à dix heures après. L'effet antisécrétoire s'est cependant dissipé un peu plus tôt chez certains sujets ayant reçu la dose de 20 mg, soit entre 6 et 8 heures après l'administration du médicament. L'administration de doses répétées n'a pas entraîné d'effet cumulatif. L'administration de doses de famotidine de 20 mg et de 40 mg a fait augmenter le pH gastrique basal

nocturne à une valeur moyenne de 5,0 et de 6,4 respectivement. Trois et huit heures après l'administration d'une dose de 20 mg ou de 40 mg de famotidine le matin, le pH basal diurne entre les périodes de digestion a augmenté à environ 5,0.

Les taux de gastrine sérique à jeun et postprandiaux peuvent être légèrement plus élevés durant la période où le médicament exerce son effet antisécrétoire, et lors d'un traitement au long cours, une prolifération de la flore bactérienne gastrique peut se produire. La famotidine n'exerce pas d'effet sur la vidange gastrique et la fonction exocrine du pancréas.

Il semble qu'il existe une étroite corrélation entre le reflux gastro-œsophagien et le pourcentage de temps pendant lequel l'œsophage est exposé à l'acidité gastrique au cours de la journée (24 heures). Comme en témoigne la mesure du pH intra-œsophagien sur une période de 24 heures, l'administration d'une dose de famotidine de 20 mg *bid* ou de 40 mg *bid* a ramené à la normale la période d'exposition à l'acidité gastrique chez des sujets atteints de reflux gastro-œsophagien. Au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints de reflux gastro-œsophagien et présentant des lésions érosives ou ulcéreuses documentées par endoscopie, la famotidine a été plus efficace à 40 mg *bid* qu'à 20 mg *bid* pour guérir les lésions œsophagiennes, mais dans un cas comme dans l'autre, les résultats ont été meilleurs qu'avec le placebo.

La fréquence de récurrences d'érosion ou d'ulcère œsophagiens a été significativement plus faible chez les patients ayant reçu de la famotidine pendant six mois que chez les sujets

ayant reçu un placebo. La famotidine s'est également avérée supérieure au placebo en ce qui a trait à la prévention de l'aggravation des symptômes.

Autres effets

À ce jour, on n'a pas observé d'effets pharmacologiques généraux sur le SNC, l'appareil respiratoire ou le système endocrinien. L'administration d'un bolus intraveineux de 20 mg de famotidine ne fait pas augmenter les taux de prolactine sérique et aucun effet antiandrogène n'a été observé.

Pharmacocinétique

L'absorption de la famotidine est incomplète. En effet, la biodisponibilité moyenne du produit, après administration par voie orale, n'est que de 40 % à 45 %. La consommation d'aliments peut la faire augmenter légèrement, tandis que la prise d'antiacides la fait diminuer quelque peu. Cependant, ni un ni l'autre de ces effets n'ont de portée clinique significative. La famotidine subit un léger métabolisme de premier passage. Les taux plasmatiques de famotidine atteignent leur maximum entre 1 et 3 heures après l'administration par voie orale. Les taux plasmatiques observés après l'administration de doses multiples sont semblables à ceux obtenus après l'administration de doses uniques. La famotidine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 15 % à 20 % et possède une demi-vie d'élimination de 2,5 à 3,5 heures. Cette élimination se fait en partie par voie rénale (65 % à 70 %), et en partie par voie métabolique (30 % à 35 %). La clairance rénale de la famotidine est de 250 à 450 mL/min, ce qui indique qu'elle est en partie sécrétée par les tubules rénaux.

La quantité de famotidine récupérée telle quelle dans l'urine après administration par

voies orale ou intraveineuse s'élève respectivement à 25 %-35 % et 65 %-70 % de la dose. Le seul métabolite identifié chez l'homme est le dérivé S-oxyde. Il existe une étroite relation entre la clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de la famotidine. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de moins de 30 mL/min), la demi-vie d'élimination de la famotidine peut dépasser les 20 heures; un ajustement posologique peut donc être nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Par contre, chez les patients âgés, la pharmacocinétique de la famotidine ne subit aucune modification cliniquement significative, sauf bien sûr en présence de diminution de la fonction rénale, auquel cas la clairance du médicament peut être plus faible chez eux aussi (voir PRÉCAUTIONS, Emploi chez les personnes âgées).

II. Pharmacologie animale

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine ou d'autres sécrétagogues. Chez le chien, la DE_{50} observée après l'administration de famotidine par voie orale ou intraveineuse a été de 0,03 mg/kg. L'administration d'une dose orale de 2,1 mg/kg a inhibé la sécrétion gastrique pendant au moins 24 heures, tandis que l'administration d'une dose orale de 3 mg/kg une heure avant le repas des chiens a inhibé de 96 % en moyenne la sécrétion d'acide pendant une période postprandiale de 4 heures.

Mode d'action

La famotidine est un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs H_2 de l'histamine, aussi n'exerce-t-elle aucun effet *in vitro* sur les réactions déclenchées par

l'activation des récepteurs histaminiques H₁, des récepteurs adrénergiques β₁ ou des récepteurs cholinergiques. Des essais d'autoradiographie montrent que la famotidine ne se lie pas aux récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques ou cholinergiques, non plus qu'aux sites de fixation des neuroleptiques et des purines, ou aux récepteurs des androgènes.

L'interaction entre la famotidine et les récepteurs H₂ varie fonction des tissus. Ainsi 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 que dans ces organes, l'antagonisme des récepteurs H₂ est de type compétitif classique. Dans les oreillettes du cobaye cependant, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H₂, aussi a-t-il fallu plus de temps après lavage pour que les récepteurs redeviennent actifs.

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 n'a pas changé 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 digestives, les reins, le foie, les glandes sous-maxillaires, les artères, la membrane des épiphyses, les aponévroses 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 et excrétion

Le seul métabolite urinaire décelé chez le rat et le chien est le dérivé sulfoxyde, présent en faibles quantités. Chez le rat, l'excrétion urinaire et l'élimination fécale de la radioactivité se sont élevées à 28 % et à 70 % de la dose orale respectivement, comparativement à 83 % et à 17 % dans le cas d'une dose intraveineuse. Environ 2,4 % de la dose de famotidine est excrétée dans la bile. Chez le chien, 45 % de la dose orale est excrétée dans l'urine, comparativement à 100 % dans le cas d'une dose intraveineuse.

Effets sur les enzymes microsomiales hépatiques responsables du métabolisme des 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 laisse croire qu'elle n'induit pas les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a causé aucune des modifications provoquées par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. *In vitro*, elle n'a exercé qu'une suppression minimale de l'activité de la *N*-déméthylase de l'aminopyrine et du diazépam, et n'a eu que peu d'affinité pour les hydroxylases hépatiques de la testostérone chez la souris.

Effets gastro-intestinaux autres qu'antisécrétoires

La famotidine a prévenu chez le rat les érosions gastriques provoquées par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligature du pylore ou l'administration d'agents tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone; elle a aussi empêché les ulcères duodénaux causés par la cystéamine ou le mépirizole et a accéléré de façon significative la cicatrisation des lésions gastriques provoquées par l'acide acétique et celle des ulcères duodénaux produits par le mépirizole.

L'effet antiulcéreux de la famotidine administrée en concomitance avec de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium était plus grand que la somme des effets de ces agents 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.

La famotidine n'a exercé aucun effet sur la concentration en histamine de la muqueuse gastrique chez le rat en bonne santé, mais elle a diminué les taux d'AMPC, en particulier en réponse à la stimulation histaminique.

L'administration de famotidine en doses intragastriques plus de dix fois supérieures à celles nécessaires pour produire un blocage maximal de la sécrétion gastrique n'a pas modifié le potentiel électrique intragastrique chez le chat anesthésié.

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 pas modifié la tension artérielle de rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de famotidine à raison de 1,0 et 4,0 mg/kg n'a pas eu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires relatifs au système nerveux autonome, à la tension artérielle, à la fréquence cardiaque ou à la fonction respiratoire. L'administration d'une dose orale de 10 mg/kg n'a pas exercé d'effet diurétique chez le chien conscient.

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 opposés 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 9 mg/kg. Chez la souris, l'administration intrapéritonéale de 6 à 150 mg/kg n'a entraîné aucun signe ni symptôme comportementaux d'activité sur le système nerveux central; elle n'a en outre eu aucun effet antagoniste à l'endroit des effets de la thyroolibérine, de la neurotensine, de la substance P ou de l'amphétamine sur le SNC. La famotidine est dépourvue d'activité (majeure ou mineure) tranquillisante, anticonvulsivante, anticholinergique, ganglioplégique ou dopaminergique. Chez le chat, elle n'a modifié ni l'ÉEG ni la réaction d'éveil, mais elle a prolongé la durée de la post-décharge hippocampique. La concentration du médicament dans le liquide céphalorachidien n'équivalait qu'à 4 % de

la concentration plasmatique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Animal	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	M	Orale*	4684
	F	Orale*	3233
Souris	M	Intraveineuse (4 %)	254
	F	Intraveineuse (4 %)	358
Rat	M	Orale*	4907
	F	Orale*	4049
Rat	M	Intrapéritonéale	987
	F	Intrapéritonéale	814

*En solution à 50 °C – 55 °C dans de l'eau désionisée légèrement acide.

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 au cours duquel des doses pouvant aller jusqu'à 1000 ou 2000 mg/kg/jour ont été administrées. Par comparaison avec les manifestations chez les animaux témoins, une augmentation de la fréquence de granulations cytoplasmiques éosinophiles dans les cellules principales gastriques a été observée chez les rats ayant reçu 200 mg/kg/jour ou plus. On considère cependant 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 apparentés sur le plan pharmacologique, cette modification était entièrement réversible.

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

Études sur la reproduction

Au cours d'études sur les effets de la famotidine sur la reproduction du rat, l'administration de doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour, ou encore de doses intraveineuses pouvant atteindre jusqu'à 200 mg/kg/jour (soit environ 2500 et 250 fois respectivement la dose maximale recommandée chez l'être humain) n'a pas altéré la fécondité ou la performance de reproduction.

Aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité n'a été observé chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 2000 mg/kg/jour de famotidine par voie orale, ou encore jusqu'à 200 mg/kg/jour par voie intraveineuse du jour 7 au jour 17 de la grossesse.

De même, aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité n'a été observé chez des lapines gravides ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg/jour de famotidine par voie orale du jour 6 au jour 18 de la grossesse.

Pouvoir mutagène

La famotidine n'a présenté aucun pouvoir mutagène dans un test de mutation inverse (test de Ames) effectué avec ou sans activation métabolique sur *Salmonella typhimurimum* et sur *Escherichia coli*. Les mêmes essais, effectués avec le mélange réactif famotidine/nitrite de sodium et des dérivés C-nitroso ont également donné des résultats négatifs. L'utilisation de la famotidine et de dérivés C-nitroso dans un test de recombinaison génétique sur *Bacillus subtilis* H17 et M45 a donné des résultats négatifs quant au pouvoir de bris de l'ADN. Enfin, aucun signe de pouvoir mutagène n'a été observé dans un test du micronoyau et un test d'aberrations chromosomiques menés chez la souris au cours d'études *in vivo*.

Pouvoir carcinogène

L'administration de doses orales de 20, 200 et 2000 mg/kg/jour de famotidine pendant 92 semaines à des souris n'a pas fait ressortir de pouvoir carcinogène du composé. La même constatation a été faite dans une étude de 106 semaines menée chez des rats ayant reçu les mêmes doses de famotidine, par voie orale également.

Études particulières

Les effets de la famotidine sur la glande thyroïde du rat ont été évalués dans une étude où

ces animaux ont reçu des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour pendant cinq semaines. Aucune modification des taux sériques d'hormones thyroïdiennes non plus que du poids de la glande ou de son aspect microscopique n'a été observée après l'administration du médicament.

Aucun effet n'a été observé, au cours d'études sur le pouvoir immunogène de la famotidine, sur la production d'IgE dans le sérum de souris ayant reçu une injection intrapéritonéale de famotidine seule (jusqu'à 2 mg/8 mL/kg) ou en association avec de l'albumine du sérum de souris ou avec de l'ovalbumine. Les sérums ont été utilisés pour mesurer l'anaphylaxie cutanée passive chez des rats, chez qui un test de provocation a ensuite été effectué avec des antigènes semblables à ceux utilisés pour la dose initiale chez la souris. De même, aucun signe de réaction anaphylactique n'a été observé chez des cochons d'Inde ayant été soumis à une provocation par injection intraveineuse de famotidine après avoir reçu des doses initiales (trois doses par voie sous-cutanée à intervalles de six jours) allant jusqu'à 10 mg/mL.

RÉFÉRENCES

1. Dammann HG, Walter TA, Muller P, Simon B. The role of H₂-antagonists in Zollinger-Ellison-Syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:167-169.
2. Dicenta C, Pierzchala PA, Rhymer AR, Jaffe ME, Outline of clinical studies with a new H₂-antagonist: famotidine. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:181-182.
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. 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;88:1026-1033.
6. Huckler 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* 198;16(2):177-178.
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;16:169-171.
11. Ryan JR, Vargas R, Mantell G, Chremos AN, McMahan FG, Regel G. The effect of dose size, frequency and timing of famotidine (MK-208) on nocturnal and meal-stimulated gastric secretion. *Clin Pharmacol Ther (in SOC. Proc.)* 1984;35:271.

12. Ryan R. Clinical pharmacology of famotidine: Summary of data from the United States. *Ital J Gastroenterol* 1984;16:171 -174.
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;30:308-312.
16. Étude à deux variables indépendantes sur la biodisponibilité comparative des comprimés de famotidine à 40 mg chez des volontaires sains. Étude terminée en novembre 1990.
17. Étude de biodisponibilité comparative à deux variables indépendantes menée chez des volontaires en bonne santé ayant reçu des comprimés de famotidine à 40 mg. Étude terminée en octobre 1991.
18. Monographie de PEPCID[®] de Merck Canada Inc. Date de révision : 27 avril 2011. N° de contrôle : 145448.