

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-FAMOTIDINE

Comprimés de famotidine à 20 mg et 40 mg

USP

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3

Date de révision :
Le 7 juin 2023

Numéro de contrôle : 267823

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MINT-FAMOTIDINE

Comprimés de famotidine à 20 mg et 40 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La famotidine est un inhibiteur compétitif des récepteurs H₂ de l'histamine. L'activité pharmacologique la plus importante sur le plan clinique de la famotidine est l'inhibition de la sécrétion du suc gastrique. La famotidine diminue la quantité d'acide et de pepsine dans l'estomac, de même que le volume de la sécrétion gastrique basale, nocturne et stimulée.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements a été menée à double insu, auprès d'hommes adultes, à jeun et en bonne santé, en vue de comparer et d'évaluer la biodisponibilité orale des comprimés MINT-FAMOTIDINE à 40 mg (Mint Pharmaceuticals Inc) à celle de ^{Pr}TEVA-FAMOTIDINE à 40 mg (Teva Canada Limitée). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues auprès des 30 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Famotidine (1 x 40 mg de famotidine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit à l'étude ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	723,42 746,47 (23,73)	756,54 775,48 (21,70)	95,6	91,5 %; 99,9 %
ASC _I (ng·h/mL)	744,65 767,16 (23,20)	775,41 794,66 (21,66)	96,0	92,0 %; 100,2 %
C _{max} (ng/mL)	112,15 115,82(25,54)	119,11 123,07 (26,23)	94,2	88,3 %; 100,4 %
T _{max} ³ (h)	2,25 (1,00 – 5,00)	2,13 (0,67 – 5,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	5,02 (19,52)	4,66 (15,55)		

¹ Comprimés MINT-FAMOTIDINE (famotidine), 40 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés ^{Pr}TEVA-FAMOTIDINE (famotidine), 40 mg (Teva Canada Limitée)

³ Exprimé uniquement sous forme de valeur médiane (CV en %)

⁴ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MINT-FAMOTIDINE est indiqué pour le traitement des affections suivantes pour lesquelles une diminution 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 nature bénigne;
4. le traitement d'affections liées à une hypersécrétion gastrique (comme le syndrome de Zollinger-Ellison);
5. le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO);
6. la prévention des récurrences chez un patient atteint de RGO.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament. On a observé une sensibilité croisée avec des médicaments de cette classe. Par conséquent, MINT-FAMOTIDINE (famotidine) ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'insuffisance rénale de modérée à grave :

Puisque des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ont été signalés, il peut être nécessaire d'espacer les doses ou d'administrer des doses plus faibles chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), pour compenser l'allongement de la demi-vie d'élimination de la famotidine (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses :

Des études menées chez l'Homme, l'animal et *in vitro* ont montré que la famotidine n'avait entraîné aucune interférence notable avec l'élimination des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomaux comme le système cytochrome P₄₅₀. Les composés testés chez l'Homme comprenaient la warfarine, la théophylline, la phénytoïne, le diazépam, l'aminopyrine et l'antipyrine. Le vert d'indocyanine employé comme indice du débit sanguin hépatique et (ou) d'extraction hépatique d'un médicament n'a révélé aucun effet notable de la famotidine sur ces paramètres. De plus, des études sur la famotidine n'ont montré aucune augmentation des taux attendus d'alcool dans le sang après l'ingestion d'alcool.

Traitement de l'ulcère gastrique :

Avant d'entreprendre le traitement d'un ulcère gastrique à l'aide de MINT-FAMOTIDINE, il convient d'écarter la possibilité d'un cancer de l'estomac. La réponse symptomatique de l'ulcère gastrique au traitement par MINT-FAMOTIDINE n'écarter pas la présence d'un cancer de l'estomac.

Grossesse :

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

Puisque l'innocuité de la famotidine pendant la grossesse n'a pas été établie, il faut soupeser les avantages du traitement par MINT-FAMOTIDINE et les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement :

La famotidine est détectable dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent devraient interrompre le traitement ou cesser l'allaitement.

Emploi chez l'enfant :

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

Emploi chez la personne âgée :

Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction de l'âge (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE HUMAINE, Pharmacocinétique). Puisque ce médicament est excrété en grande partie par les reins, le risque de réactions toxiques peut être plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une altération de leur fonction rénale, il convient de choisir avec soin la dose et de procéder à une surveillance de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, il faut ajuster la posologie (voir les sections intitulées PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale de modérée à grave et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à grave).

Conduire une automobile ou faire fonctionner une machine :

MINT-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 la 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

La famotidine est habituellement bien tolérée; la plupart des effets indésirables ont été légers et passagers. Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés pendant les études cliniques menées auprès de 2 333 patients. Au cours des études cliniques contrôlées où l'on a comparé la famotidine à un placebo, la fréquence totale des effets indésirables signalés dans le groupe recevant 40 mg de famotidine au coucher était comparable à celle constatée dans le groupe recevant le placebo. Aucun effet anti androgène ou autre effet indésirable de nature hormonale n'a été observé.

Au cours des études cliniques contrôlées, les effets indésirables suivants, pouvant être liés au médicament, ont été signalés à une fréquence supérieure à 1 % chez les patients traités par la famotidine : céphalée (4,6 %), étourdissements (1,2 %), constipation (1,2 %) et diarrhée (1,6 %).

D'autres réactions ont été signalées dans les études cliniques, mais les circonstances dans lesquelles elles sont apparues n'ont pas permis d'établir une relation de cause à effet avec le médicament. Toutefois, mêmes si elles sont survenues rarement, la possibilité qu'il existe un lien ne peut être exclue. Par conséquent, ces observations ont été regroupées à titre de mise en garde pour les médecins traitants.

Troubles gastro-intestinaux	8,0 %
Nausées	1,6 %
Vomissements	0,9 %
Anorexie	0,5 %
Malaise abdominal	0,3 %

Xérostomie	0,2 %
Système nerveux / troubles psychiatriques	7,3 %
Insomnie	0,6 %
Somnolence	0,4 %
Anxiété	0,3 %
Paresthésie	0,3 %
Dépression	0,2 %
Diminution de la libido	0,1 %
Appareil respiratoire	4,4 %
Bronchospasme	< 0,1 %
Organisme entier	3,0 %
Fatigue	0,6 %
Asthénie	0,3 %
Fièvre	0,2 %
Appareil locomoteur	1,7 %
Douleur musculosquelettique, y compris crampes musculaires	0,1 %
Arthralgie	0,1 %
Peau	1,7 %
Prurit	0,4 %
Éruption cutanée	0,3 %
Alopécie	0,2 %
Bouffées vasomotrices	0,2 %
Acné	0,1 %
Peau sèche	0,1 %
Appareil cardiovasculaire	1,0 %

Palpitations	0,2 %
Sens	0,9 %
Trouble du goût	0,1 %
Acouphènes	0,1 %
Œdème orbitaire	< 0,1 %
Appareil génito-urinaire	0,9 %

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation du médicament : urticaire, alopecie, valeurs anormales des enzymes hépatiques, hépatite, ictère cholestatique, anaphylaxie et œdème angioneurotique. De rares cas de pneumonie interstitielle et de syndrome de Stevens-Johnson ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été rapportés. On a signalé, quoique très rarement, des convulsions chez des patients ayant une insuffisance rénale. Comme pour d'autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, des cas de bradycardie, de bloc auriculo-ventriculaire et d'autres arythmies ont été rarement rapportés avec la famotidine.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois le lien de causalité avec le traitement par la famotidine n'a pas été établi : agitation, confusion, hallucinations, crises tonico-cloniques, cas rares d'impuissance, thrombocytopenie, pancytopenie, leucopenie, neutropenie et agranulocytose.

Des cas rares de gynécomastie ont été signalés. Dans la plupart des cas qui ont fait l'objet d'un suivi, l'effet est disparu après l'arrêt du traitement.

Anomalies des résultats des épreuves :

Les résultats des épreuves de laboratoire peuvent être altérés par un traitement par la famotidine, mais ces modifications ne sont habituellement pas considérées comme graves. Parmi les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire observées pendant les études cliniques, on a noté une hausse des taux d'AST, d'ALT, d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique. Ces changements ont rarement eu de signification sur le plan clinique.

Seulement trois patients ont dû interrompre le traitement en raison d'anomalies relevées dans les résultats des épreuves de laboratoire, toutefois ces anomalies étaient déjà présentes au début du traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets indésirables en cas de surdosage sont comparables à ceux observés en emploi clinique normal (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des doses pouvant atteindre 800 mg/jour ont été administrées à des patients atteints d'affections liées à une hypersécrétion gastrique pathologique sans produire d'effets indésirables graves. En cas de surdosage, il faut appliquer des mesures de soutien et instaurer un traitement axé sur la suppression des symptômes. Il faut éliminer le médicament non absorbé des voies digestives, surveiller le patient et lui administrer un traitement d'appoint.

La DL₅₀ de la famotidine administrée par voie orale chez des rats et des souris mâles et femelles était >5 000 mg/kg.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ULCÈRE DUODÉNAL :

Traitement aigu de l'ulcère :

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement aigu de l'ulcère duodéal par voie orale est de 40 mg de MINT-FAMOTIDINE (famotidine) une fois par jour au coucher. Le traitement doit être administré pendant 4 à 8 semaines, mais la durée du traitement peut être abrégée si la guérison de l'ulcère peut être confirmée. La guérison se produit habituellement après 4 semaines de traitement dans la plupart des cas d'ulcère duodéal.

Traitement d'entretien :

Afin de prévenir les récurrences d'ulcère duodénal, il est recommandé de poursuivre le traitement par MINT-FAMOTIDINE à raison de 20 mg une fois par jour au coucher, pendant 6 à 12 mois, selon la gravité de l'affection.

ULCÈRE GASTRIQUE BÉNIN :

Traitement aigu de l'ulcère :

La posologie recommandée chez l'adulte pour le traitement aigu par voie orale de l'ulcère gastrique de nature bénigne est de 40 mg une fois par jour au coucher. Le traitement doit être administré pendant 4 à 8 semaines, mais la durée du traitement peut être abrégée si la guérison de l'ulcère peut être confirmée.

AFFECTIONS LIÉES À UNE HYPERSECRETION GASTRIQUE PATHOLOGIQUE (COMME LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON) :

La posologie de la famotidine chez les patients atteints d'une affection liée à une hypersécrétion gastrique pathologique varie d'un patient à l'autre. 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 être nécessaire. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient et maintenue aussi longtemps qu'il est indiqué sur le plan clinique. Des doses pouvant atteindre 800 mg/jour ont été administrées à certains patients atteints d'un syndrome de Zollinger-Ellison grave.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN :

La posologie recommandée pour soulager les symptômes de reflux gastro-œsophagien est de 20 mg de famotidine, deux fois par jour.

Pour le traitement de l'érosion ou de l'ulcération de l'œsophage associée 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 pris en concomitance, au besoin.

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination de la famotidine est prolongée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, elle peut dépasser 20 heures, atteignant environ 24 heures chez le patient anurique. Puisque des effets indésirables touchant le SNC ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, afin de prévenir l'accumulation du médicament chez ces patients, on peut réduire la dose de famotidine de moitié ou allonger l'intervalle entre deux doses jusqu'à 36 à 48 heures, selon la réponse clinique du patient.

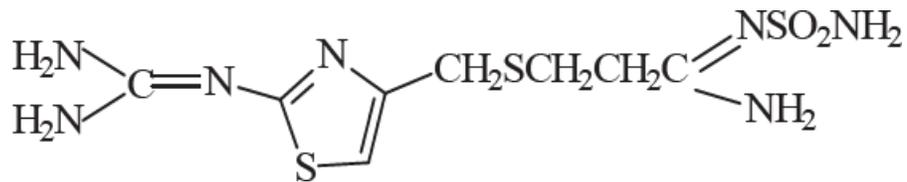
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE :

Nom propre : Famotidine

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

Formule développée :



Description :

La famotidine est une poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au jaune pâle, très soluble dans le formamide de diméthyle, l'acide acétique glacial, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme, l'éther et l'acétate d'éthyle.

Formule moléculaire : $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_3$

Masse moléculaire : 337,45 g/mol

COMPOSITION

Comprimés MINT-FAMOTIDINE : Ingrédient actif : famotidine. Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique (Type-A), et pellicule d'enrobage : Blanc Opadry

Composition du blanc Opadry : hypromellose, polyéthylèneglycol / macrogol, talc, dioxyde de titane, triacétine.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE :

Comprimés MINT-FAMOTIDINE : conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés MINT-FAMOTIDINE (famotidine) sont offerts dans les formes posologiques suivantes :

20 mg - Comprimé pelliculé, rond, blanc à blanc cassé, portant l'inscription « V » sur un côté et « 15 » sur l'autre.

Ils sont disponibles en flacons de 30, de 100 et de 1 000 comprimés.

40 mg - Comprimé pelliculé, rond, blanc à blanc cassé, portant l'inscription « V » sur un côté et « 45 » sur l'autre.

Ils sont disponibles en flacons de 30, de 100 et de 1 000 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

PrMINT-FAMOTIDINE

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

MINT-FAMOTIDINE (comprimés à 20 mg et 40 mg) est délivrée **uniquement sur ordonnance** par votre médecin. La famotidine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine. Elle diminue la quantité d'acide produite par l'estomac. C'est pourquoi ce médicament est utilisé pour le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum et pour d'autres affections, par exemple le reflux gastro-œsophagien ou le syndrome de Zollinger-Ellison, caractérisées par une surproduction d'acide dans l'estomac.

N'oubliez pas : Ce médicament est prescrit pour l'affection précise dont vous êtes atteint. **Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections. N'utilisez pas de médicaments périmés.**

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Veillez lire l'information suivante attentivement. **Si vous avez besoin d'explications ou de renseignements supplémentaires, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.**

Avant de prendre ce médicament : Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une ou l'autre** des situations suivantes s'appliquent à vous, veuillez en informer votre médecin :

- Ne prenez pas MINT-FAMOTIDINE si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients ou à d'autres antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez de le faire.
- Vous avez une maladie du rein ou du foie confirmée.

- Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments (sous ordonnance ou en vente libre).

Utilisation appropriée de ce médicament :

- Prenez ce médicament **tel** que votre médecin vous l'a prescrit. Pour le traitement des ulcères, on recommande généralement une dose unique à prendre au coucher, mais il peut arriver, dans certains cas, que la posologie soit différente. Quoi qu'il en soit, suivez les directives de votre médecin et de votre pharmacien.
- Au besoin, le médecin peut également recommander la prise d'un antiacide.
- Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous constatez l'oubli, sauf si cette dose se trouve trop rapprochée de la suivante; dans ce cas prenez seulement la dose prescrite à l'heure prévue. **Ne doublez pas la dose.**
- **L'innocuité de la famotidine chez l'enfant n'a pas été établie.**
- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin concernant le régime alimentaire. Certains aliments ou boissons ainsi que certains médicaments, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), peuvent irriter l'estomac et aggraver votre état.
- Prenez le médicament pendant toute la durée prévue du traitement, même si vous commencez à vous sentir mieux.
Habituellement, la douleur s'atténue avant la guérison complète de l'affection. **Ne modifiez pas la posologie et ne cessez pas votre traitement avant d'avoir consulté votre médecin.**
- MINT-FAMOTIDINE n'interfère habituellement pas avec d'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.
- Conservez à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement. Gardez à l'abri de la lumière.

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

Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec MINT-FAMOTIDINE, comme des étourdissements, peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire

fonctionner une machine. La réponse de chacun au traitement avec MINT-FAMOTIDINE peut varier. **Attendez de connaître votre réaction au traitement avant de conduire une automobile ou de faire fonctionner une machine** (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES AU MÉDICAMENT – CE QU'IL CONVIENT DE FAIRE**).

Surdose :

Si vous croyez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de MINT-FAMOTIDINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Effets indésirables du médicament - ce qu'il convient de faire :

En plus de ses effets voulus, tout médicament peut causer des effets indésirables. La plupart des personnes n'ont aucun problème lorsqu'ils prennent ce médicament.

Consultez votre médecin dès que possible si l'un des effets indésirables suivants se manifeste : céphalée, étourdissement, constipation, diarrhée 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 effets indésirables signalés moins fréquemment, on note la sécheresse de la bouche, les nausées et vomissements, les malaises gastriques, la perte d'appétit, la fatigue, l'éruption cutanée, les démangeaisons, perte de cheveux, l'ictère, les douleurs dans les articulations, les crampes musculaires et les troubles mentaux; ces réactions ont cessé 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 l'un des effets indésirables suivants se manifeste après avoir pris MINT-FAMOTIDINE, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin : 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 chez certains patients. Si vous notez un symptôme inhabituel, consultez votre médecin.

Ingrédients : Ingrédient actif : Chaque comprimé de MINT-FAMOTIDINE contient de la famotidine. Le médicament est présenté en deux dosages : 20 mg et 40 mg.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique (Type-A), et pellicule d'enrobage : Blanc Opadry

Composition du blanc Opadry : hypromellose, polyéthylèneglycol / macrogol, talc, dioxyde de titane, triacétine.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-FAMOTIDINE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site web du fabricant : www.mintpharmaceuticals.com, ou peut être obtenu en téléphonant à MINT Pharmaceuticals Inc. au 1-877-398-9696.

Le présent dépliant a été rédigé par :

MINT Pharmaceuticals Inc.

6575 Davand Drive

Mississauga, Ontario

Canada

L5T2M3

Dernière révision : le 7 juin 2023

PHARMACOLOGIE

I. Pharmacologie humaine

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

Le début de l'effet antisécrétoire s'est manifesté dans l'heure qui a suivi l'administration par voie orale; l'effet maximal était lié à la dose et il était obtenu après une à trois heures. La durée de l'inhibition de la sécrétion variait de 10 à 12 heures. Après l'administration par voie intraveineuse, l'effet maximal était atteint en 30 minutes. L'administration de doses uniques de 10 et de 20 mg par voie intraveineuse a inhibé la sécrétion basale nocturne pendant une période de 10 à 12 heures. Chez la plupart des participants, on a observé la plus longue durée d'action avec la dose de 20 mg. Des doses uniques de 20 et de 40 mg, administrées par voie orale, ont inhibé la sécrétion acide basale nocturne chez tous les participants; 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 inhibé la sécrétion acide stimulée par les aliments chez tous les participants, la suppression moyenne obtenue de 3 à 5 heures après la prise du médicament a été de 76 et de 84 %, respectivement, et de 25 et de 30 % de 8 à 10 heures après la prise du médicament. Toutefois, chez certains participants traités par la dose de 20 mg, l'effet antisécrétoire a cessé plus tôt, soit de 6 à 8 heures après la prise du médicament. L'administration de doses répétées n'a entraîné aucun effet cumulatif. On a noté une hausse du pH intragastrique nocturne basal après la prise le soir de doses de 20 mg et de 40 mg de famotidine, jusqu'à des valeurs moyennes de 5,0 et de 6,4, respectivement. Lorsque des doses de 20 mg ou de 40 mg de famotidine étaient administrées le matin, on a noté, de 3 à 8 heures après l'administration du médicament, que le pH diurne basal entre les périodes digestives s'était élevé à près de 5,0.

Les concentrations sériques de gastrine à jeun et après les repas peuvent être légèrement élevées durant les périodes d'activité antisécrétoire du médicament, et un traitement prolongé peut entraîner une prolifération de la flore bactérienne gastrique. La vidange gastrique et la fonction pancréatique exocrine ne sont pas altérées par la famotidine.

Il semble exister une bonne corrélation entre la présence de reflux gastro-œsophagien et le pourcentage de temps sur 24 heures pendant lequel l'œsophage est exposé à l'acide gastrique. Chez des patients atteints de reflux gastro-œsophagien, l'administration de 20 mg et de 40 mg de famotidine 2 fois par jour a permis de ramener à des valeurs normales la durée de l'exposition de l'œsophage à l'acide gastrique, mesurée par une surveillance du pH œsophagien pendant 24 heures. Au cours d'études cliniques menées auprès de patients atteints de reflux gastro-œsophagien 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 était plus efficace que l'administration de 20 mg deux fois par jour pour guérir les lésions de l'œsophage. Les deux schémas posologiques étaient supérieurs au placebo.

Chez des patients traités pendant six mois par la famotidine, les récurrences d'érosions et d'ulcères de l'œsophage étaient nettement moins fréquentes que chez les patients qui avaient reçu un placebo. La famotidine s'est révélée supérieure au placebo pour prévenir l'aggravation des symptômes.

Autres effets :

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

Pharmacocinétique :

L'absorption de la famotidine est incomplète. La biodisponibilité moyenne des doses administrées par voie orale varie de 40 à 45 %. La prise d'aliments peut augmenter légèrement la biodisponibilité du médicament, tandis que les antiacides peuvent la diminuer légèrement; toutefois, ces effets n'ont pas de conséquences sur le plan clinique. La famotidine subit un métabolisme de premier passage minime. Après l'administration de doses par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 3 heures. Après l'administration de doses multiples, les concentrations plasmatiques sont comparables à celles obtenues après l'administration de doses uniques. De 15 à 20 % de la famotidine se lie aux protéines

plasmatiques. La famotidine a une demi-vie d'élimination variant de 2,5 à 3,5 heures. La famotidine est éliminée par voie rénale (de 65 à 70 %) et métabolique (de 30 à 35 %). La clairance rénale de la famotidine varie de 250 à 450 mL/min, ce qui révèle une certaine excrétion tubulaire.

Entre 25 et 30 % d'une dose administrée par voie orale et de 65 à 70 % d'une dose administrée par voie intraveineuse sont récupérés dans l'urine sous forme inchangée. Le seul métabolite identifié chez l'humain est le S-oxyde. Il existe une relation étroite entre les valeurs de clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de la famotidine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, c'est-à-dire dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, la demi-vie d'élimination de la famotidine peut dépasser 20 heures. Cette situation peut nécessiter un ajustement de l'intervalle posologique en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients âgés, on n'a relevé aucune modification significative sur le plan clinique de la pharmacocinétique de la famotidine liée avec l'âge. Toutefois, dans le cas des patients âgés qui ont une fonction rénale diminuée, la clairance du médicament peut être réduite (voir PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

II. 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) était de 0,03 mg/kg après l'administration par voie orale ou intraveineuse de la famotidine. Chez le chien, l'administration d'une dose de 2,1 mg/kg par voie orale a inhibé la sécrétion gastrique pendant au moins 24 heures. Une dose orale de 3 mg/kg administrée une heure avant le repas a inhibé de 96 % en moyenne la réponse acide pendant une période post-prandiale de 4 heures.

Mode d'action :

La famotidine est un antagoniste spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine qu'elle inhibe de façon compétitive. Par contre, elle n'a exercé aucun effet *in vitro* sur les réactions médiées par les récepteurs histaminiques H₁, bêta₁-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive en ce qui concerne la fixation d'un ligand radioactif aux récepteurs dopaminergiques, neuroleptiques, sérotoninergiques, adrénnergiques, cholinergiques et purinergiques. Elle s'est aussi révélée incapable de se fixer aux récepteurs spécifiques aux androgènes.

L'interaction entre la famotidine et les récepteurs H₂ est en 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 une période sans médicament, indiquant l'inhibition compétitive classique au niveau des récepteurs H₂. Toutefois, dans les oreillettes du cobaye, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H₂, et le rétablissement après une période sans médicament 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. Chez le chien, la demi-vie plasmatique était de 2,5 heures et est demeurée inchangée après l'administration de doses répétées, indiquant que le médicament n'a pas tendance à s'accumuler. Après l'administration d'une dose de famotidine par voie orale chez le rat, les concentrations de radioactivité les plus fortes ont été observées dans le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie, les glandes sous-maxillaires, les artères, la membrane épiphysaire, le fascia et l'uvée. Le profil de distribution n'a pas été altéré par l'administration de doses répétées. La famotidine n'a pas traversé efficacement les barrières hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat. Elle était toutefois décelable dans le lait maternel des rates.

Métabolisme et excrétion :

Le seul métabolite de la famotidine décelé dans les urines du rat et du chien a été le dérivé sulfoxyde, présent en faibles quantités. L'élimination urinaire et fécale de la radioactivité chez le rat était de 28 et de 70 %, respectivement, dans le cas d'une dose administrée par voie orale, comparativement à 83 et à 17 %, respectivement, pour une dose administrée par voie intraveineuse. Chez le rat, environ 2,4 % de la dose ont été éliminés par l'intermédiaire de la bile. Chez le chien, 45 % d'une dose administrée par voie orale ont été excrétés dans l'urine, comparativement à 100 % d'une dose administrée par intraveineuse.

Effets sur les enzymes microsomales hépatiques qui métabolisent les médicaments :

La famotidine n'a pas modifié la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital ou l'hexobarbital et n'a pas altéré l'excrétion de l'acide ascorbique, ce qui indique qu'elle n'a pas

d'effets sur les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a causé aucun des changements provoqués par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. *In vitro*, la famotidine n'a exercé qu'une suppression minimale de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine et du diazépam, et elle a montré peu d'affinité pour les hydroxylases hépatiques de la testostérone chez la souris.

Effets gastro-intestinaux autres que les effets antisécrétoires :

Chez le rat, la famotidine a empêché les érosions gastriques provoquées par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligature du pylore ou des médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone; elle a aussi empêché la formation d'ulcères duodénaux causés par la cystéamine et le mépirizole. Elle a également accéléré de façon significative la guérison des lésions gastriques causées par l'acide acétique et les ulcères duodénaux provoqués par le mépirizole.

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

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

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a pas eu d'effet sur le potentiel électrique intragastrique lorsqu'elle a été administrée à des doses intragastriques plus de dix fois supérieures à celles nécessaires pour un blocage maximal de la sécrétion gastrique.

Effets cardio-rénaux :

Les effets cardio-rénaux de la famotidine ont été étudiés chez le chien et le rat. L'administration par voie orale de 10 mg/kg de famotidine n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle de rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration par voie intraveineuse de

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

Effets sur le système nerveux central :

Les effets de la famotidine sur le système nerveux central ont été étudiés chez le singe-écureuil, la souris et le chat. Chez le singe, la famotidine a exercé des effets inverses sur la réaction d'évitement à un choc électrique (par pression sur un levier), on a noté une augmentation à dose faible (1,0 mg/kg par voie orale) et une légère diminution à la posologie de 9 mg/kg. Chez la souris, l'administration par voie intrapéritonéale de 6 à 150 mg/kg n'a permis d'observer aucun signe évident de modification du comportement ni aucun symptôme d'activité du système nerveux central. En outre, la famotidine n'est pas active comme antagoniste des effets de la thyroolibérine, de la neurotensine, de la substance P ou de l'amphétamine sur le SNC. La famotidine n'a aucune activité tranquillisante (majeure ou mineure), anticonvulsivante, anticholinergique, ganglioplégique ou dopaminergique. Chez le chat, elle n'a pas modifié l'électroencéphalogramme ou la réaction d'éveil, mais elle a allongé la durée de la post-décharge hippocampique. Seulement 4 % de la concentration plasmatique du médicament a été décelée dans le liquide céphalorachidien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<u>Espèces</u>	<u>Sexe</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	M	orale ^x	4684
	F	orale ^x	3233
Souris	M	I.V. (4%)	254
	F	I.V. (4%)	358
Rat	M	orale ^x	4907
	F	orale ^x	4049
Rat	M	I.P.	987
	F	I.P.	814

^xEn solution (eau désionisée acide de 50 à 55 °C).

Toxicités subaiguë et chronique :

Au cours d'études sur la toxicité subaiguë menées chez le rat et le chien, la famotidine a été bien tolérée après l'administration par voie orale de 2 g/kg, deux fois par jour, ainsi que pendant un traitement de un an par des doses pouvant atteindre 1 000 ou 2 000 mg/kg/jour. On a noté une hausse de l'incidence de granules éosinophiliques dans le cytoplasme des cellules gastriques principales chez les rats qui avaient reçu des doses de 200 mg/kg/jour ou plus comparativement aux rats du groupe témoin. On considère qu'il s'agit d'un effet indésirable attribuable à l'activité pharmacologique excessive de la famotidine à ces doses extrêmement élevées et il n'aurait pas de signification sur le plan de la toxicité. Au cours d'une étude de 106 semaines conçue pour évaluer le pouvoir carcinogène de la famotidine chez le rat, ce changement gastrique n'a pas évolué vers l'hyperplasie ou la néoplasie. De même, on n'a noté aucun signe de pouvoir néoplasique chez des souris qui ont reçu le produit pendant 92 semaines. Selon les résultats d'études menées sur des médicaments apparentés sur le plan pharmacologique, ce changement était complètement 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 de reproduction :

Au cours d'études menées chez le rat, l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour ou par voie intraveineuse de doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (environ 2 500 et 250 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) n'a pas altéré la fertilité et la capacité de reproduction.

Chez des rates gravides, l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour ou par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation, n'a pas révélé de preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité.

Chez des lapines gravides, l'administration de famotidine par voie orale à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour, du 6^e au 18^e jour de la gestation, n'a pas révélé de preuve d'embryolétalité ou de tératogénicité.

Mutagenèse :

On a soumis la famotidine à un test de mutation inverse (test de Ames) avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, avec et sans activation métabolique. On n'a noté aucun pouvoir mutagène. On a réalisé 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 testé la famotidine et ses dérivés C-nitrosés au cours d'une épreuve de recombinaison (rec-assay) à l'aide de *Bacillus subtilis* H17 et M45; les résultats ont montré que ces substances n'endommageaient pas l'ADN. Au cours d'étude menées chez la souris *in vivo*, les résultats des tests du micronoyau et d'aberrations chromosomiques n'ont mis en évidence aucun signe d'effet mutagène.

Carcinogénèse :

On a effectué une étude de cancérogénicité de 92 semaines portant sur l'administration par voie orale de doses de 20, de 200 et de 2 000 mg/kg/jour chez la souris. On n'a observé aucun potentiel carcinogène. On a obtenu le même résultat à la suite d'une étude de cancérogénicité de 106 semaines chez le rat où des doses de famotidine de 20, de 200 et de 2 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale.

Études spéciales :

On a étudié les effets de la famotidine sur la glande thyroïde chez le rat après l'administration par voie orale de doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour pendant 5 semaines. On n'a noté aucun signe de changements associés au traitement par la famotidine sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, le poids de la thyroïde ou l'apparence microscopique de la glande.

Au cours d'études d'immunogénicité menées chez la souris, on n'a noté aucun effet sur la production d'anticorps de type IgE dans le sérum des souris qui avaient reçu une injection intrapéritonéale de famotidine, employée seule (jusqu'à 2 mg/8 mL/kg) ou en association avec de

la sérumalbumine de souris ou avec de l'ovalbumine. Les sérums ont ensuite été utilisés pour mesurer l'anaphylaxie cutanée passive chez des rats qui ont été exposés à des solutions d'antigènes semblables à celles utilisées pour la dose initiale chez la souris. De même, aucune réaction anaphylactique n'a été observée chez les cobayes au cours d'un test de provocation où 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. Dammann H.G., Walter T.A., Muller P. and B. Simon. The role of H₂-antagonists in Zollinger-Ellison syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1984; 16:167-9.
2. Dicenta C., Perzchala P.A., Rhymer A.R., Jaffe M.E. 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(2):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 J.M., Chremos A.N., Collen M.J., McArthur K.E., Cherner J.A., Maton P.N., Ciarleglio C.A., Cornelius M.J., Gardner J.D. and Jensen R.T. Famotidine, a new potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist; comparison with cimetidine and ranitidine the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88:1026-33.
6. Hucker H.B., Hutt J.E., Chremos A.N. and Rotmenach 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 H.G., Schmidt-Gayk H., Lichtwald K., Staiger C. and 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. Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation portant sur les comprimés de famotidine à 40 mg chez des volontaires normaux. Complétée en novembre 1990.

17. Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation portant sur les comprimés de famotidine à 20 mg chez des volontaires normaux. Complétée en octobre 1991.
18. Monographie de produit pour PEPCID® de Merck Canada Inc., date de révision : 27 avril 2011, numéro de contrôle : 145448.
19. Monographie de produit pour TEVA-FAMOTIDINE par Teva Canada Limitée, date de révision : 20 juillet 2021, numéro de contrôle : 249422.