

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PEPCID® COMPLET

Comprimés à croquer de famotidine / carbonate de calcium / hydroxyde de magnésium
famotidine à 10 mg / carbonate de calcium à 800 mg / hydroxyde de magnésium à 165 mg
Association d'antagoniste des récepteurs histaminiques H₂ et d'antiacide

Soins-santé grand public McNeil, division de
Johnson & Johnson Inc.
88 McNabb Street
Markham (Ontario)
L3R 5L2

Date de l'autorisation initiale :
12 juin 2000
Date de révision :
15 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation :
269619

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Section 6 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage – Changement d'un ingrédient non médicamenteux colorant pour les comprimés à croquer à la menthe	2023/04
Section 7 : Mises en garde et précautions – Ajout d'informations sur la conduite et l'utilisation de machines, ainsi que sur la grossesse et l'allaitement.	2022/11
Section 8 : Effets indésirables – Ajout de nouvelles informations concernant les effets indésirables observés en clinique et après la mise en marché	2022/11
Section 9 : Interactions médicamenteuses – Ajout d'interactions médicamenteuses concernant les minéraux et les diurétiques thiazidiques. Les informations sur la ciprofloxacine ont été remplacées par des informations sur la classe générale des fluoroquinolones.	2022/11
Section 16 : Toxicologie non clinique – Ajout d'informations toxicologiques pour les ingrédients des antiacides	2022/11

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	3
TABLE DES MATIÈRES.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ... ..	6
1 INDICATIONS.....	6
1.1 Enfants.....	6
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10

7.1.2	Allaitement.....	11
7.1.3	Enfants.....	11
7.1.4	Personnes âgées.....	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	12
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	23
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	25
14.2	Résultats de l'étude.....	25
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	26
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	28
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PEPCID® COMPLET (famotidine, carbonate de calcium et hydroxyde de magnésium) est indiqué pour :

- le traitement des affections suivantes, pour lesquelles une neutralisation de l'acide gastrique et une réduction de la sécrétion d'acide gastrique sont nécessaires, à savoir : indigestion acide, brûlures d'estomac, et irritations ou aigreurs d'estomac;
- la prévention de ces symptômes lorsqu'ils sont associés avec la consommation de nourriture ou de boissons.

PEPCID® COMPLET soulage et prévient les symptômes diurnes des brûlures d'estomac et soulage les brûlures d'estomac nocturnes.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Par conséquent, PEPCID® COMPLET ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées

L'administration de la famotidine n'exige aucun ajustement posologique lié à l'âge (voir 10.3 Pharmacocinétique).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Famotidine / carbonate de calcium / hydroxyde de magnésium est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient médicinal ou non médicinal de la préparation, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITIONS ET EMBALLAGE.
- On a observé des cas de sensibilité croisée avec des substances de cette catégorie. Par conséquent, les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à certains antagonistes des récepteurs H₂ doivent s'abstenir de prendre PEPCID® COMPLET.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Si les symptômes s'aggravent ou persistent durant plus de 2 semaines consécutives, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, on doit conseiller aux patients de cesser l'emploi de ce produit et de consulter un médecin.

- Les personnes ayant une affection rénale ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,48 m²). Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
- Espacer de 2 heures la prise de tout autre médicament car l'efficacité de ce médicament pourrait être amoindrie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Brûlures d'estomac ou indigestion acide (adultes et enfants de 12 ans et plus) :
Soulagement rapide, durable et efficace des symptômes : Un (1) comprimé (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium à 800 mg et hydroxyde de magnésium à 165 mg). Si les symptômes réapparaissent, on peut prendre un autre comprimé.

Prévention des symptômes dus à l'acidité causée par l'ingestion d'aliments ou de liquides :
Un (1) comprimé 1 heure avant de consommer des aliments ou des boissons.

On peut prendre jusqu'à un maximum de 2 comprimés sur une période de 24 heures.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique. Voir 1.1 Enfants, ci-dessus.

4.4 Administration

Ne pas avaler le comprimé entier : le mâcher complètement.

5 SURDOSAGE

Il n'existe à ce jour aucune donnée sur les symptômes du surdosage, après ingestion délibérée du médicament. Des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées à des patients souffrant de maladies liées à une hypersécrétion sans entraîner d'effets indésirables graves. En cas de surdosage, il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Il faut éliminer le produit non encore absorbé des voies digestives, surveiller le patient et lui prodiguer un traitement d'appoint.

Famotidine :

La dose létale moyenne (DL₅₀) de la famotidine, administrée par voie orale chez des souris et des rats mâles et femelles, a été supérieure à 5000 mg/kg.

Carbonate de calcium :

Le surdosage peut entraîner une hypercalcémie pouvant être associée à des nausées, des vomissements, de la constipation, des changements de l'état mental, une léthargie et une faiblesse. Le surdosage prolongé de carbonate de calcium seul ou en association avec d'autres sels de calcium et une substance alcaline peut entraîner un syndrome de Burnett, dont les

signes habituels sont : hypercalcémie, alcalose et anomalie de la fonction rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent être prédisposés à cette affection.

Hydroxyde de magnésium :

La prise par voie orale de magnésium provoque rarement une toxicité chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les signes d'hypermagnésémie commencent généralement à se manifester lorsque les concentrations plasmatiques avoisinent 4 mEq/L (4,8 mg/dL). Les symptômes sont généralement corrélés aux taux sanguins de magnésium; cependant, il existe une variabilité entre les rapports dans la littérature chez des patients dont les taux sanguins sont similaires.

Les symptômes associés aux taux sanguins de magnésium entre 4 et 10 mEq/L (4,8 et 12 mg/dL) sont : nausées, vomissements, bouffées de chaleur, somnolence et hypotension. Les symptômes apparaissant aux taux plasmatiques de 10 mEq/L (12 mg/dL) ou plus sont : changements de l'ECG, perte du réflexe tendineux profond, paralysie des muscles volontaires et dépression respiratoire. À un taux plasmatique d'environ 15 mEq/L (18 mg/dL), un bloc cardiaque et un arrêt cardiaque peuvent survenir.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé à croquer/ famotidine à 10 mg, carbonate de calcium à 800 mg et hydroxyde de magnésium à 165 mg	acétate de cellulose, arômes, crospovidone, dextrose monohydraté, huile minérale, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, maltodextrine, poudre Prosweet® (contient de l'amidon de maïs), stéarate de magnésium, sucralose.

Un comprimé à croquer PEPCID® COMPLET contient 10 mg de famotidine, 800 mg de carbonate de calcium et 165 mg d'hydroxyde de magnésium. Un comprimé procure 320 mg de calcium élémentaire et 70 mg de magnésium élémentaire.

Les comprimés à croquer PEPCID® COMPLET à saveur de menthe contiennent également : AD&C bleu n° 1 et oxyde de fer jaune. Les comprimés sont ronds et verts avec un centre concave, et portent l'inscription « P » en relief. Offerts en flacons de 25 et 50.

Les comprimés à croquer PEPCID® COMPLET à saveur de petits fruits contiennent également : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40 et D&C rouge n° 7. Les comprimés sont ronds et mauves avec un centre concave, et portent l'inscription « P » en relief. Offerts en flacons de 25 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Les patients qui souffrent d'une maladie coexistante grave doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par PEPCID® COMPLET.

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Famotidine :

Dans de très rares cas, certains patients ont présenté des effets indésirables tels que des étourdissements et une somnolence pendant le traitement par la famotidine. Il faut informer les patients qu'ils doivent éviter de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou d'effectuer des activités nécessitant une vigilance rapide s'ils ressentent ces symptômes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Carbonate de calcium et hydroxyde de magnésium :

Il n'a pas été démontré que le carbonate de calcium et l'hydroxyde de magnésium avaient des effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Appareil digestif

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

Fonction rénale

Les patients atteints d'une néphropathie grave doivent consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement par PEPCID® COMPLET. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,48 m²). Le magnésium est essentiellement éliminé par voie rénale, et le risque d'hypermagnésémie augmente chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prise par voie orale de carbonate de calcium a parfois été associée au syndrome de Burnett, et le risque d'apparition de ce syndrome est accru dans les cas d'insuffisance rénale.

Les patients atteints d'hypercalcémie ou d'hypermagnésémie préexistantes devraient consulter un médecin avant de prendre l'association famotidine/antiacide. Le magnésium et le calcium sont tous deux absorbés dans la circulation générale après l'administration orale d'antiacides à base de magnésium ou de calcium, ce qui peut entraîner une hausse des taux sanguins déjà élevés de ces deux minéraux. Voir 10.3 Pharmacocinétique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Famotidine :

Des études sur la reproduction ont été réalisées chez des rates et des lapines après l'administration par voie orale de doses de famotidine allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour chez les rates et 500 mg/kg/jour chez les lapines (environ 2500 et 625 fois la dose maximale

recommandée chez l'humain [80 mg], respectivement) et n'ont démontré aucun effet sur la fertilité, ni d'effet fœtotoxique exercés par la famotidine.

Calcium :

La dose quotidienne maximale de carbonate de calcium pendant la grossesse est de 5000 mg (2000 mg de calcium élémentaire). La surconsommation de carbonate de calcium sous forme d'antiacides ou de suppléments peut exposer la femme enceinte au risque de syndrome de Burnett, caractérisé par une hypercalcémie, une alcalose métabolique et des lésions rénales aiguës. En général, on considère qu'un apport de calcium élémentaire de 4000 mg/jour peut provoquer le syndrome de Burnett; cependant, des cas ont été signalés chez des femmes enceintes ayant pris des doses > 2000 mg/jour de calcium élémentaire.

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées sur l'association de carbonate de calcium, de famotidine et d'hydroxyde de magnésium pendant la grossesse. Étant donné que l'innocuité de PEPCID® COMPLET n'a pas été établie chez les femmes enceintes, ces dernières devraient s'abstenir de prendre le produit durant la grossesse, à moins d'avis contraire d'un médecin. Ce produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bienfaits potentiels du traitement pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le développement du fœtus.

7.1.2 Allaitement

Famotidine :

La famotidine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes qui allaitent doivent donc s'abstenir de prendre PEPCID® COMPLET ou doivent cesser d'allaiter.

Carbonate de calcium :

La consommation excessive d'antiacides à base de calcium doit être évitée. Le calcium peut traverser le placenta et est sécrété dans le lait maternel en quantités significatives.

Lorsqu'il est pris conformément au mode d'emploi, le carbonate de calcium ne semble pas avoir d'effets néfastes sur la mère ou le fœtus. L'ingestion par la mère de carbonate de calcium aux doses indiquées ne présente pas de risque pour le nourrisson allaité.

Hydroxyde de magnésium :

Il n'existe pas d'études adéquates ou bien contrôlées sur l'hydroxyde de magnésium chez les femmes qui allaitent. L'hydroxyde de magnésium peut être utilisé pendant l'allaitement. Les émulsions au magnésium administrées par voie orale aux mères n'ont pas affecté les selles des nourrissons allaités.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Par conséquent, PEPCID® COMPLET ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

L'administration de ce produit n'exige aucun ajustement posologique lié à l'âge (voir 10.3 Pharmacocinétique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Il a été démontré que PEPCID® COMPLET (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium à 800 mg et hydroxyde de magnésium à 165 mg) est généralement bien toléré.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans des études primaires (ayant comparé PEPCID® COMPLET, un antiacide à 21,5 mEq, la famotidine à 10 mg et un placebo), la proportion de patients ayant eu des effets indésirables était similaire dans le groupe PEPCID® COMPLET et les groupes antiacide (carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq). Les céphalées, signalées chez 2,6 % des patients prenant PEPCID® COMPLET, étaient l'effet indésirable le plus fréquent.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

On a constaté certains changements dans les valeurs de laboratoire suivant le traitement par la famotidine à 10 mg.

Parmi les valeurs anormales observées au cours des études cliniques sur PEPCID® AC, on note une augmentation des taux d'AST, d'ALT et du nombre de globules blancs, ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Ces modifications étaient rarement significatives sur le plan clinique. Aucun des patients du groupe famotidine n'a dû interrompre son traitement en raison d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

D'autres effets indésirables ont également été signalés, mais on n'a toutefois pas pu établir un lien de causalité avec PEPCID® : agitation, confusion, hallucinations, crises tonico-cloniques, rares cas d'impuissance, thrombopénie, pancytopénie, leucopénie et agranulocytose. De rares cas de gynécomastie ont été signalés. Chez la plupart des patients qui ont été suivis, cet effet est disparu à l'arrêt du traitement.

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques et après la mise en marché de famotidine/hydroxyde de magnésium/carbonate de calcium. Leur fréquence est indiquée selon la convention suivante :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Tableau 1 : Effets indésirables observés après la mise en marché de famotidine/carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium, par catégories de fréquence établies à partir des taux de notification spontanée*.

Classes de systèmes et d'organes Fréquence	Effets indésirables Termes privilégiés (TP)
Troubles du système immunitaire Très rare Très rare Très rare Très rare	Réaction anaphylactique Œdème de Quincke Hypersensibilité Urticaire
Troubles du système nerveux Très rare Très rare Très rare	Somnolence** Étourdissements Maux de tête
Troubles gastro-intestinaux Très rare	Inconfort abdominal Douleur abdominale Douleur abdominale haute Diarrhée Sécheresse buccale** Nausées* Vomissements** Flatulence*** Inconfort oropharyngé Douleur oropharyngée Dysgueusie
Troubles des tissus cutanés et sous- cutanés Très rare Très rare	Prurit Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au point d'administration Très rare Très rare Très rare	Malaise** Asthénie** Fatigue**

* L'exposition des patients a été estimée par calcul à partir des données de vente d'IMS MIDAS^{MC}.

**TP identifié pour la famotidine à 10 mg/20 mg

***TP identifié pour le carbonate de calcium/l'hydroxyde de magnésium

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études effectuées chez l'homme, chez l'animal et in vitro ont montré que la famotidine n'avait entraîné aucune modification significative de la cinétique des composés métabolisés par les enzymes hépatiques microsomales comme le système cytochrome P450. Les composés expérimentés chez l'homme comprenaient la warfarine, la théophylline, la phénytoïne, le diazépam, l'aminopyrine et l'antipyrine. Le vert d'indocyanine utilisé comme index du débit sanguin hépatique ou de l'extraction hépatique de médicaments, ou des deux à la fois, n'a révélé aucun effet significatif de la famotidine sur ces deux paramètres. La famotidine n'exerce aucun effet sur l'alcool déshydrogénase au niveau de l'estomac, ni sur les concentrations sanguines d'éthanol.

L'utilisation concomitante d'antiacides peut réduire l'absorption d'une variété de substances telles que les phénothiazines, les benzodiazépines et le fer. Étant donné les profils d'interactions médicamenteuses des composantes de PEPCID® COMPLET, aucune étude n'a été effectuée avec PEPCID® COMPLET pour caractériser directement ses interactions potentielles. Les personnes qui prennent des médicaments sur ordonnance doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre PEPCID® COMPLET. Le fait de prendre PEPCID® COMPLET 2 heures avant ou après l'ingestion d'autres médicaments permet d'éviter la plupart des interactions.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Itraconazole :

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

Carbonate de calcium :

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

Chlorhydrate de tétracycline et doxycycline :

Les produits à base d'hydroxyde de magnésium peuvent nuire à l'absorption de certains antibiotiques du groupe des tétracyclines administrés par voie orale. Le mécanisme de l'interaction pourrait être lié à la chélation de ces antibiotiques avec des ions magnésium, entraînant la formation d'un composé moins soluble ne pouvant pas passer facilement à travers la muqueuse intestinale.

Pénicillamine :

Les antiacides à base de magnésium peuvent réduire la biodisponibilité de la pénicillamine par la formation de chélates.

Sulfate de zinc :

Les antiacides à base de calcium peuvent réduire la biodisponibilité du zinc administré sous forme de sulfate de zinc, mais le mécanisme qui sous-tend cette interaction n'est pas bien compris.

Antirétroviraux :

La biodisponibilité des antirétroviraux (p. ex., inhibiteurs de l'intégrase, tels que le raltégravir, le dolutégravir et l'elvitégravir) est considérablement réduite par les antiacides et les suppléments nutritionnels contenant des cations métalliques.

Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones, en tant que classe, forment des chélates avec des cations multivalents, tels que le calcium. Cette réduction de la biodisponibilité suite à la formation de chélates varie selon l'agent, de même que les recommandations concernant la séparation de l'administration.

Les antiacides contenant du calcium peuvent réduire la biodisponibilité des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones. Les fluoroquinolones forment des chélates avec des cations multivalents, tels que le calcium et le magnésium. Cette réduction de la biodisponibilité suite à la formation de chélates varie selon l'agent, de même que les recommandations concernant la séparation de l'administration.

Minéraux :

Les sels de calcium peuvent diminuer l'absorption du fer et du zinc. Par conséquent, les préparations à base de fer ou de zinc doivent être prises une heure avant ou deux heures après le carbonate de calcium ou les produits contenant du carbonate de calcium.

Diurétiques thiazidiques :

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, le taux de calcium sérique doit être régulièrement contrôlé lors de l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les brûlures d'estomac sont un symptôme courant pour lequel il existe une variété de traitements. L'administration en monothérapie d'une dose unique d'antiacide ou d'antagonistes des récepteurs histaminiques H₂ (acidoréducteurs) soulage les brûlures d'estomac plus efficacement qu'un placebo. Bien que les deux agents semblent exercer leurs effets en diminuant l'acidité intraluminaire, leurs modes d'action et leurs profils pharmacodynamiques diffèrent considérablement.

On estime que les antiacides procurent un effet rapide en neutralisant l'acide intraluminaire au contact, mais leur durée d'action est limitée par les mécanismes d'élimination physiologiques. Les antagonistes des récepteurs histaminiques H₂ inhibent la sécrétion des sucs gastriques, diminuant la teneur en acide et en pepsine ainsi que le volume des sécrétions gastriques basales, nocturnes et stimulées. On pense que les acidoréducteurs exercent leur effet après un délai plus long que les antiacides, mais leur durée d'action est sensiblement plus longue.

PEPCID® COMPLET (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium à 800 mg et hydroxyde de magnésium à 165 mg) renferme des antiacides (carbonate de calcium et hydroxyde de magnésium) et un acidoréducteur, la famotidine (un antagoniste des récepteurs H₂).

Données in vitro et chez les animaux :

La famotidine est un antagoniste spécifique des récepteurs histaminiques H₂ qu'elle inhibe de façon compétitive. Par contre, elle n'a exercé aucun effet in vitro sur les réactions médiées par les récepteurs histaminiques H₁, β₁-adrénergiques ou cholinergiques. La famotidine a été inactive sur la fixation d'un ligand radioactif aux récepteurs dopaminergiques, neuroleptiques, sérotoninergiques, adrénérgiques, cholinergiques et purinergiques. Elle s'est aussi révélée incapable de se fixer aux récepteurs spécifiques aux androgènes.

L'interaction entre la famotidine et les récepteurs H₂ est fonction des tissus. Dans les

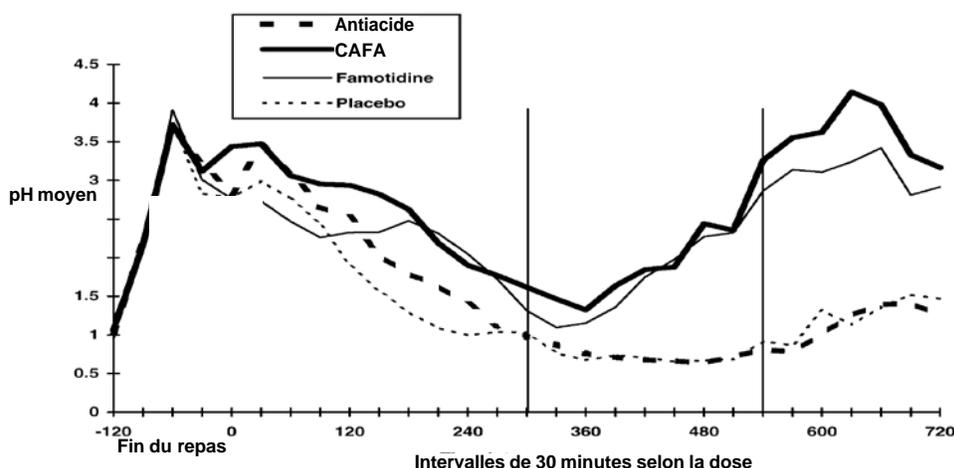
poumons du cobaye et les glandes gastriques du lapin, les effets de la famotidine étaient surmontables et facilement réversibles après lavage, ce qui indique un antagonisme de compétition classique au niveau des récepteurs H₂. Cependant, dans les oreillettes du cobaye, la famotidine a exercé une inhibition non compétitive des récepteurs H₂, et le rétablissement succédant au lavage de la famotidine a été retardé.

10.2 Pharmacodynamie

Dans une étude clinique visant à déterminer le profil pharmacodynamique de PEPCID® COMPLET, on a mesuré le pH œsophagien et gastrique après l'administration de PEPCID® COMPLET, de famotidine à 10 mg, d'un antiacide (carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq) ou d'un placebo.

La figure 1 présente l'évolution, en fonction du traitement, du pH gastrique mesuré à partir de deux heures avant l'administration et jusqu'à 12 heures après celle-ci. Entre 5 et 9 heures après l'administration, le pH intragastrique moyen était significativement supérieur avec PEPCID® COMPLET et avec la famotidine qu'avec l'antiacide (carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq) et le placebo. Le pH intragastrique moyen pour l'antiacide et le placebo était similaire au cours de la période comprise entre 5 et 9 heures après l'administration. Ces résultats mettent en lumière la plus longue durée de l'effet sur le pH gastrique de l'acidoréducteur et de PEPCID® COMPLET comparativement à l'antiacide.

Figure 1 : pH gastrique moyen à intervalles de 30 minutes en fonction du traitement (n = 23)



CAFA = comprimé associant famotidine et antiacide (famotidine à 10 mg, antiacide à 21 mEq)

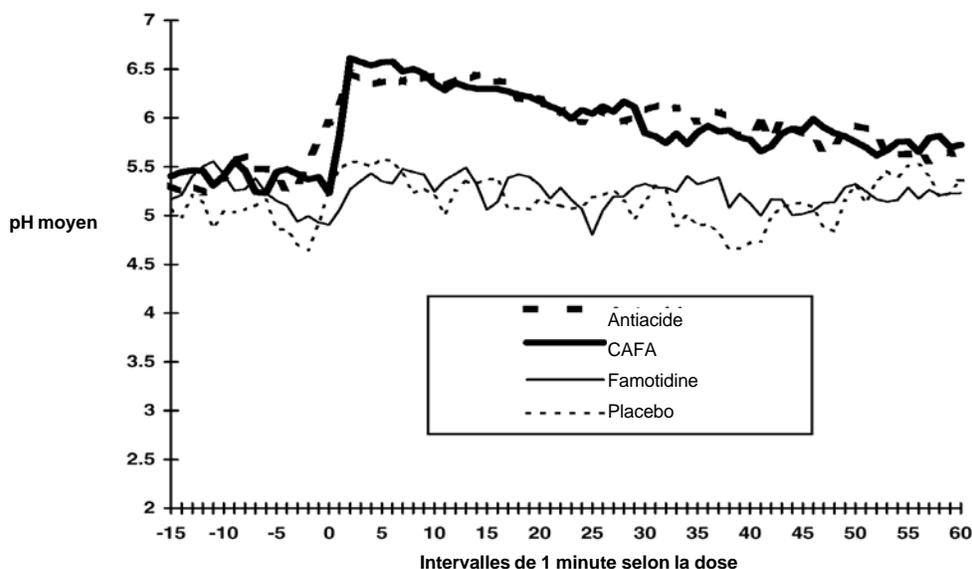
Famotidine = famotidine (comprimé pelliculé à 10 mg)

Antiacide = carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq

La figure 2 illustre le pH œsophagien moyen selon le traitement, mesuré à partir de 15 minutes avant l'administration et jusqu'à 60 minutes après l'administration. Le pH intra-œsophagien

moyen était significativement supérieur dans le groupe traité par PEPCID® COMPLET et dans le groupe ayant reçu un antiacide que dans les groupes ayant reçu la famotidine ou un placebo, pendant la première heure. Ces résultats permettent de constater que PEPCID® COMPLET et l'antiacide exercent un effet plus rapide sur le pH œsophagien que l'acidoréducteur (famotidine à 10 mg).

Figure 2 : pH œsophagien moyen en fonction de la dose, mesuré à intervalles de 1 minute entre 0 et 60 minutes après l'administration (n = 23)



CAFA = comprimé associant famotidine et antiacide (famotidine à 10 mg, antiacide à 21 mEq)

Famotidine = famotidine (comprimé pelliculé à 10 mg)

Antiacide = carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq

Cette étude permet de constater que le profil pharmacodynamique de PEPCID® COMPLET reflète à la fois l'action de sa composante antiacide et celle de sa composante acidoréductrice. Le comprimé d'association PEPCID® COMPLET exerce un effet plus rapide sur le pH œsophagien que l'acidoréducteur, et exerce un effet plus durable sur le pH gastrique que l'antiacide.

Ces résultats concordent par ailleurs avec les données cliniques obtenues dans le cadre de trois études qui ont révélé les avantages de PEPCID® COMPLET quant au début d'action et à la durée d'action dans le soulagement des brûlures d'estomac. Selon ces données, PEPCID® COMPLET a procuré un soulagement des brûlures d'estomac significativement plus durable que l'antiacide, et significativement plus rapide que l'acidoréducteur.

Données chez les animaux :

La famotidine inhibe la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et d'autres agents

favorisant la sécrétion acide dans l'estomac. Chez le chien, la dose efficace moyenne (DE₅₀) a été de 0,03 mg/kg après l'administration orale ou intraveineuse de famotidine. Une dose orale de 2,1 mg/kg a inhibé la sécrétion gastrique pendant au moins 24 heures, tandis qu'une dose orale de 3 mg/kg administrée une heure avant de nourrir les animaux a inhibé de 96 % en moyenne la réponse acide pendant une période postprandiale de 4 heures.

Effets gastro-intestinaux autres que les effets antisécrétoires – Chez le rat, la famotidine a prévenu les ulcères provoqués par le froid, l'immersion dans l'eau, la ligature du pylore ou l'administration de médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, l'histamine ou la prednisolone; elle a aussi empêché les ulcères duodénaux causés par la cystéamine et le mépimizole. Elle a également accéléré de façon significative la cicatrisation des lésions gastriques provoquées par l'acide acétique et des ulcères duodénaux imputables au mépimizole.

L'effet antiulcéreux de la famotidine ajoutée aux hydroxydes de magnésium et d'aluminium était plus important que la somme des effets de ces médicaments pris séparément.

La famotidine a inhibé les lésions gastriques et les hémorragies résultant du prélèvement de sang et de l'injection d'histamine chez le rat anesthésié.

Chez le rat bien portant, la famotidine n'a exercé aucun effet sur la concentration en histamine de la muqueuse gastrique, mais elle a diminué les taux de cAMP, surtout en réponse à la stimulation histaminique.

Chez le chat anesthésié, la famotidine n'a pas modifié le potentiel électrique intragastrique lorsqu'on l'a administrée à des doses intragastriques plus de dix fois supérieures aux doses nécessaires pour un blocage maximal de la sécrétion gastrique.

Aucun effet pharmacologique général de la famotidine sur le SNC, le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire ou le système endocrinien n'a été signalé à ce jour.

Effets cardiorénaux – Les effets cardiorénaux de la famotidine ont été étudiés chez le chien et le rat. L'administration orale de 10 mg/kg de famotidine n'a aucunement modifié la tension artérielle de rats spontanément hypertendus. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de la famotidine à raison de 1,0 et 4,0 mg/kg n'a pas influé sur les paramètres cardiovasculaires relatifs au système nerveux autonome, à la tension artérielle, à la fréquence cardiaque ou à la fonction respiratoire. Chez le chien conscient, une dose orale de 10 mg/kg n'a exercé aucun effet diurétique.

Effets sur le système nerveux central – Les effets de la famotidine sur le système nerveux central ont été étudiés chez le singe-écureuil, la souris et le chat. Chez le singe, la famotidine a exercé des effets contraires sur la réaction d'évitement à un choc électrique (par pression sur

un levier), l'augmentant à dose faible (1,0 mg/kg par voie orale) et la diminuant légèrement à la posologie de 9 mg/kg. Chez la souris, l'administration intrapéritonéale de 6 à 150 mg/kg n'a permis d'observer aucun signe évident de modification du comportement ni aucun symptôme d'activité du système nerveux central; la famotidine ne s'est en outre pas révélée un antagoniste actif des effets de la thyroïdolibérine, de la neurotensine, de la substance P ou de l'amphétamine sur le SNC. La famotidine est dépourvue d'activité tranquillisante (majeure ou mineure), anticonvulsivante, anticholinergique, ganglioplégique ou dopaminergique. Chez le chat, elle n'a pas modifié l'électroencéphalogramme ni la réaction d'éveil, mais elle a prolongé la durée de la post-décharge hippocampique. On n'a décelé que 4 % de la concentration plasmatique du médicament dans le liquide céphalorachidien.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la famotidine est partielle.

Données chez les animaux :

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.

Distribution :

La biodisponibilité des doses orales varie entre 40 et 45 %. Les aliments peuvent augmenter légèrement la biodisponibilité de la famotidine; cet effet n'a toutefois aucune répercussion clinique.

Données chez les animaux :

La demi-vie plasmatique chez le chien était de 2,5 heures et est demeurée inchangée après l'administration de doses répétées, signe que le médicament n'a pas tendance à s'accumuler. Chez le rat, les concentrations de radioactivité les plus fortes après l'administration d'une dose orale de famotidine ont été observées dans le tube digestif, les reins, le foie, les glandes sous-maxillaires, les artères, la membrane épiphysaire, le fascia et l'uvée. L'administration de doses répétées n'a pas modifié le profil de distribution. La famotidine n'a pas traversé efficacement les barrières hémato-encéphalique ou placentaire chez le rat, mais elle était présente dans le lait maternel de cet animal.

Métabolisme :

La famotidine subit un effet de premier passage minime. Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 3 heures. Dans une étude de bioéquivalence, on a obtenu des valeurs de la C_{max} de 37,13 ng/ml et de 38,57 ng/ml pour le comprimé associant famotidine/antiacide (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq) (PEPCID® COMPLET) et le comprimé pelliculé de famotidine à 10 mg (PEPCID AC®), respectivement.

Les taux plasmatiques étaient semblables, que l'on ait administré des doses multiples ou uniques. De 15 à 20 % de la famotidine est liée aux protéines plasmatiques.

Données in vitro et chez les animaux :

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

Effets sur les enzymes microsomiales hépatiques qui métabolisent les médicaments – La famotidine n'a pas modifié la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital ou l'hexobarbital et n'a pas perturbé l'excrétion de l'acide ascorbique, ce qui porte à croire qu'elle n'induit pas les enzymes qui métabolisent les médicaments. La famotidine n'a causé aucun des changements provoqués par la cimétidine sur la pharmacocinétique du diazépam, de la warfarine et du propranolol. In vitro, la famotidine n'a exercé qu'une suppression minimale de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine et du diazépam, et elle a manifesté peu d'affinité pour les hydroxylases hépatiques de la testostérone chez la souris.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la famotidine varie entre 2,5 et 3,5 heures. La famotidine est éliminée par les reins (65 à 70 %) et par voie métabolique (30 à 35 %). Sa clairance rénale varie entre 250 et 450 ml/min, ce qui traduit un certain degré d'excrétion tubulaire.

De 25 à 30 % d'une dose orale et de 65 à 70 % d'une dose intraveineuse sont récupérés intacts dans l'urine. Le seul métabolite identifié chez l'humain est le S-oxyde. Il existe une relation étroite entre les valeurs de la clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de la famotidine.

La vidange gastrique de l'hydroxyde de magnésium et du carbonate de calcium est d'environ 30 minutes lorsque l'estomac est vide. La nourriture prolonge d'environ 2 heures les effets neutralisants de ces deux substances.

Le carbonate de calcium et l'hydroxyde de magnésium sont incomplètement absorbés et les antiacides insolubles n'ayant pas réagi sont éliminés dans les selles. Lorsque les produits de réaction des antiacides pénètrent dans l'intestin, une partie des cations est absorbée.

L'ion Mg^{2+} est éliminé dans les selles sous forme de $Mg(OH)_2$ et de sels solubles tels que le chlorure et le bicarbonate. Une faible proportion des cations provenant des antiacides insolubles est éliminée sous forme de savons, de phosphates et d'autres composés insolubles. L'ingestion répétée de doses d'antiacide à base d'hydroxyde de magnésium n'entraîne qu'une légère augmentation des concentrations plasmatiques de Mg^{2+} chez les personnes dont la fonction rénale est intacte.

La fraction de Ca^{2+} absorbée à partir du $CaCO_3$ est d'environ 15 % chez les sujets sains, entraînant une hypercalcémie transitoire.

L'absorption de Ca^{2+} varie proportionnellement à la sécrétion d'acide gastrique. On n'a pas établi de relation dose-absorption pour le CaCO_3 ; toutefois, par analogie avec les autres formes de Ca^{2+} , on prévoit que la quantité absorbée devrait atteindre un plateau à une dose d'environ 20 g de Ca^{2+} par jour. Les facteurs alimentaires et certaines hormones peuvent modifier l'absorption de Ca^{2+} .

Une partie du Ca^{2+} sera excrétée sous forme de phosphates insolubles et de savons. L'élimination du Ca^{2+} absorbé s'effectue principalement par excrétion urinaire, laquelle varie avec la clairance de la créatinine.

Données chez les animaux :

L'excrétion urinaire et l'élimination fécale de la radioactivité chez le rat se sont élevées à 28 % et 70 %, respectivement, d'une dose orale, comparativement à 83 % et 17 %, respectivement, d'une dose intraveineuse. Chez le rat, environ 2,4 % de la dose a été excrétée dans la bile. Chez le chien, 45 % de la dose orale a été excrétée dans l'urine, comparativement à 100 % d'une dose intraveineuse.

Populations et états pathologiques particuliers

- Personnes âgées : Chez les patients âgés, on ne constate aucune modification liée à l'âge de la pharmacocinétique de la famotidine qui soit significative sur le plan clinique.
- Sexe : Les concentrations sériques de prolactine n'ont pas augmenté après des injections intraveineuses rapides de 20 mg de famotidine et l'on n'a décelé aucun effet antiandrogène.
- Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, c'est-à-dire dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la demi-vie d'élimination de la famotidine peut dépasser 20 heures (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Étant donné que l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, des concentrations toxiques peuvent survenir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bien que l'hypercalcémie transitoire ne constitue pas un problème chez les sujets sains, une dose aussi faible que 3 ou 4 g par jour peut être problématique chez les sujets présentant une urémie. Toutefois, cette dose est largement supérieure à la dose quotidienne maximum de CaCO_3 apportée par PEPCID® COMPLET (1,6 g par jour).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

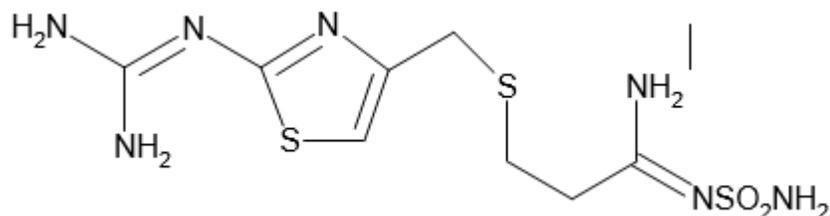
A. Famotidine

Nom propre : famotidine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₅N₇O₂S₃/337,44

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La famotidine se présente sous forme de composé cristallin blanc ou jaune pâle, très soluble dans l'acide acétique glacial, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'éthanol.

B. Carbonate de calcium

Formule moléculaire et masse moléculaire : CaCO₃/100,09

C. Hydroxyde de magnésium

Formule moléculaire et masse moléculaire : Mg(OH)₂/58,32

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Dans une étude à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles sur des doses multiples effectuée afin de comparer PEPCID® COMPLET, la famotidine à 10 mg, un antiacide (carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq) et un placebo chez des sujets ayant des brûlures d'estomac fréquentes, l'obtention d'un soulagement adéquat a été évaluée à intervalles de 15 minutes pendant la première heure suivant l'administration, puis une fois par heure au cours des 8 heures suivantes.

14.2 Résultats de l'étude

Le tableau 2 montre le nombre d'épisodes de brûlures d'estomac signalés par les sujets, et les données relatives à l'obtention d'un soulagement adéquat à chaque temps dans un délai de deux heures. Les cas de brûlures d'estomac traités avec PEPCID® COMPLET avaient une probabilité plus élevée d'être adéquatement soulagés dans un délai plus court que les épisodes traités par l'acidoréducteur famotidine à 10 mg ($p = 0,011$). Les épisodes de brûlures d'estomac traités par PEPCID® COMPLET avaient en outre une plus grande probabilité d'être adéquatement soulagés dans un délai plus court que les épisodes traités par l'antiacide (carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq) ou par le placebo, respectivement ($p = 0,042$ et $p < 0,001$).

Tableau 2 : Données relatives au délai d'action—Nombre (% cumulatif) d'épisodes de brûlures d'estomac adéquatement soulagés (N = 1231)

Délai de soulagement	CAFA n = 305 Total ép.* = 1205		Famotidine à 10 mg, CP n = 311 Total ép.* = 1229		Antiacide à 21 mEq n = 308 Total ép.* = 1212		Placebo N = 307 Total ép.* = 1217	
	n	% cum.**	n	% cum.**	n	% cum.**	n	% cum.**
15 min	322	27,0	249	20,3	301	25,1	191	15,7
30 min	222	45,3	215	37,8	190	40,9	210	33,0
45 min	234	64,6	257	58,6	200	57,4	262	54,4
60 min	172	78,8	190	73,9	159	70,5	203	71,2
120 min	77	85,3	94	81,5	102	78,8	77	77,5
>120 min	178	100,0	224	100,0	260	100,0	274	100,0

*ép. = épisodes

**Les pourcentages cumulatifs sont calculés d'après le nombre d'épisodes

CAFA : comprimé associant famotidine et antiacide

CP : comprimé pelliculé

Antiacide : carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq

Les résultats présentés au tableau 3 montrent que, dans la même étude, PEPCID® COMPLET a procuré un soulagement adéquat de durée statistiquement plus longue que l'antiacide. La proportion d'épisodes soulagés durant au moins 7 heures était supérieure avec PEPCID® COMPLET qu'avec l'antiacide ($p = 0,001$) et le placebo ($p < 0,001$).

Tableau 3 : Données sur la durée d'action—Nombre (% cumulatif) d'épisodes de brûlures d'estomac adéquatement soulagés (N = 1231)

Soulagement adéquat pendant :	CAFA n = 305 Total ép.* = 1205		Famotidine à 10 mg, CP n = 311 Total ép.* = 1229		Antiacide à 21 mEq n = 308 Total ép.* = 1212		Placebo N = 307 Total ép.* = 1217	
	n	% cum.**	n	% cum.**	n	% cum.**	n	% cum.**
≥ 7 heures	845	70,4	842	68,3	741	61,3	718	59,0
6 heures	20	72,0	19	69,8	14	62,4	22	60,8
5 heures	28	74,3	29	72,2	30	64,9	43	64,3
4 heures	26	76,5	31	74,7	41	68,2	48	68,2
< 4 heures	152	89,0	142	86,2	180	83,2	182	83,2
Aucun effet	134	100,0	166	100,0	206	100,0	204	100,0

*ép. = épisodes

**Les pourcentages cumulatifs sont calculés d'après le nombre d'épisodes

CAFA : comprimé associant famotidine et antiacide

CP : comprimé pelliculé

Antiacide : carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Trois études portant sur des doses uniques, avec deux périodes et protocole croisé ont été menées auprès de volontaires sains afin de caractériser la biodisponibilité de la famotidine administrée sous forme de PEPCID® COMPLET : les études CAFA (comprimés associant famotidine et antiacide) (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq). Le tableau suivant résume les paramètres pharmacocinétiques moyens de ces études.

Tableau 4 – Résumé des résultats de l'analyse pharmacocinétique

Pharmacokinetic Measure	Protocol 095 N = 24, Fed [Ref. C-2]		Protocol 101 N = 24, Fasted [Ref. C-5]		Protocol 097 N = 12, Fasted [Ref. C-3]	
	FACT	FCT	FACT	FCT	FACT	I.V.
AUC _{0-24 hr} ng·h/ml (geometric mean)	252.1	243.8	277.8	296.7	228.6	429.3
Ratio (FACT/FCT)	1.03	-	0.94	-	0.53 [†]	-
90% CI (FACT/FCT)	0.99, 1.09	-	0.86, 1.01	-	0.48, 0.60 [‡]	-
C _{max} ng/ml (geometric mean)	37.1	38.6	49.8	53.8	37.7	-
Ratio (FACT/FCT)	0.96	-	0.93	-	-	-
90% CI (FACT/FCT)	0.91, 1.02	-	0.84, 1.02	-	-	-
T _{max} hr (arithmetic mean)	2.9	2.9	2.4	1.8	2.5	-
Arithmetic mean difference (FACT vs FCT)	0.04	-	0.53	-	-	-
90% CI (arithmetic mean difference)	-0.26, 0.33	-	0.11, 0.94	-	-	-

† Analyse fondée sur un modèle d'analyse de variance adapté au protocole croisé avec deux périodes.

‡ Ratio géométrique moyen et intervalle de confiance (IC) à 90 % de l'ASC_{0-24h} (CAFA/I.V.)
CAFA : comprimé associant famotidine et antiacide (famotidine à 10 mg, carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium à 21 mEq).

CP = comprimé pelliculé.

IV = voie intraveineuse.

Dans l'ensemble, ces données indiquent qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative entre PEPCID® COMPLET et les comprimés pelliculés PEPCID AC® (famotidine à 10 mg) au chapitre de l'importance et de la vitesse d'absorption de la famotidine.

Chez les volontaires sains et chez des sujets accusant une hypersécrétion gastrique, 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.

Après l'administration orale, une relation dose-réponse a été clairement mise en évidence avec les doses de 0,5 et de 10 mg de famotidine pour ce qui est de l'augmentation du pH gastrique entre les repas et après ceux-ci. Les doses de 2,5 à 10 mg de famotidine avaient une activité statistiquement significative sur le pH gastrique comparativement au placebo. Aux doses de 5 mg et de 10 mg, le début d'action a eu lieu environ 1,5 heure après administration de la dose, alors qu'à la dose de 2,5 mg, le début d'action a eu lieu 2,5 heures après administration de la dose. L'effet maximal, tel que mesuré par la valeur moyenne maximale du pH, a été observé après 3,5 heures. L'activité des doses de 5 et de 10 mg s'est poursuivie jusqu'à environ 9 heures après l'administration. À tous les niveaux posologiques, la famotidine a été bien tolérée.

Les concentrations sériques de gastrine à jeun et après les repas peuvent être légèrement

élevées durant les périodes d'activité antisécrétoire du médicament, et un traitement prolongé pourrait favoriser une prolifération de la flore bactérienne gastrique. La famotidine n'influe ni sur la vidange gastrique ni sur la fonction pancréatique exocrine.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Species	Sex	Route	LD ₅₀ (mg/kg)
Mouse	M	P.O. ^x	4684
	F	P.O. ^x	3233
Mouse	M	I.V. (4%)	254
	F	I.V. (4%)	358
Rat	M	P.O. ^x	4907
	F	P.O. ^x	4049
Rat	M	I.P.	987
	F	I.P.	814

^xEn solution (eau désionisée acide entre 50 et 55 °C).

i.v. = intraveineuse; I.P. = intrapéritonéale

Toxicité subaiguë et chronique :

La famotidine a été bien tolérée par le rat et le chien au cours d'études sur la toxicité subaiguë comportant l'administration orale de 2 g/kg, deux fois par jour, ainsi que pendant un traitement d'un an avec des doses pouvant aller jusqu'à 1000 ou 2000 mg/kg/jour. Chez les rats traités avec des posologies de 200 mg/kg/jour ou plus, on a constaté, comparativement aux témoins, une hausse de l'incidence des granulations cytoplasmiques éosinophiles dans les cellules gastriques principales. On considère qu'il s'agit là d'un effet secondaire dû à l'activité pharmacologique excessive de la famotidine à ces posologies extrêmement élevées; c'est pourquoi on ne lui accorde aucune signification sur le plan de la toxicité. Ce changement gastrique chez le rat n'a pas évolué vers l'hyperplasie ou la néoplasie au cours d'une étude de 106 semaines destinée à évaluer le pouvoir carcinogène de la famotidine. De même, on n'a observé aucun signe de pouvoir néoplasique chez la souris lors de l'administration de cette substance pendant 92 semaines. D'après les résultats d'études menées avec des composés semblables sur le plan pharmacologique, ce changement était entièrement réversible.

La famotidine administrée par voie intraveineuse a été bien tolérée chez le rat traité pendant

13 semaines avec des posologies allant jusqu'à 20 mg/kg/jour ainsi que, à l'exception de vomissements occasionnels, chez le chien ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant 5 à 26 semaines.

L'hydroxyde de magnésium a été bien toléré dans les études de toxicité aiguë. Il n'a pas produit d'effets toxiques chez les rats à des doses de 1000 mg/kg/jour dans une étude combinée de toxicité répétée et de toxicité pour la reproduction.

Le carbonate de calcium a présenté une faible toxicité aiguë chez le rat et la souris. Les études de toxicité à doses répétées chez l'animal n'ont pas révélé d'effets indésirables aux doses thérapeutiques.

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

Aucune donnée cancérogène sur l'hydroxyde de magnésium n'a été signalée dans la littérature publiée. Cependant, des souris nourries au chlorure de magnésium pendant 96 semaines n'ont montré aucun potentiel cancérogène.

Aucune donnée non clinique n'est disponible. Toutefois, il est peu probable que le carbonate de calcium ait un potentiel cancérogène, car le calcium et le carbonate sont tous deux des constituants naturels des systèmes cellulaires humains.

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

L'hydroxyde de magnésium est considéré comme non génotoxique dans les essais mutagènes in vitro.

Le carbonate de calcium est considéré comme non mutagène et non clastogène dans les tests de génotoxicité in vitro.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : La fertilité et le pouvoir de reproduction n'ont pas été perturbés au cours d'études où l'on a administré à des rats des doses orales de famotidine s'élevant jusqu'à 2000 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (approximativement 2500 et 250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement). Les mêmes posologies administrées à des rates gravides, du 7^e au 17^e jour de la gestation, n'ont révélé aucun signe de létalité foétale ou de tératogénicité.

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

Chez le rat, l'hydroxyde de magnésium n'a pas provoqué d'effets tératogènes ou sur le développement lors d'un test de dépistage combiné répété et portant sur la reproduction et le développement, à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour.

Le carbonate de calcium n'est pas tératogène à la dose la plus élevée de 1562 mg/kg/jour chez le rat. Le carbonate de calcium n'a pas montré d'effets sur la fertilité à la dose la plus élevée de 1000 mg/kg/jour chez le rat. Les données précliniques n'indiquent pas de risque d'altération de la fertilité chez l'humain.

Toxicologie particulière : On a étudié les effets de la famotidine sur la glande thyroïde chez le rat après administration orale de doses s'élevant jusqu'à 2000 mg/kg/jour pendant cinq semaines. On n'a décelé aucun signe de perturbation de la concentration sérique en hormones thyroïdiennes, du poids de la thyroïde ou de son apparence microscopique qui puisse être relié à l'administration de la famotidine.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PEPCID® COMPLET

Comprimés à croquer de famotidine / carbonate de calcium / hydroxyde de magnésium

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre PEPCID® COMPLET et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PEPCID® COMPLET.

Pourquoi PEPCID® COMPLET est-il utilisé?

- Commence à agir au contact pour soulager de façon rapide, durable et efficace les brûlures d'estomac, l'indigestion acide, les aigreurs d'estomac et l'irritation gastrique causées par un excès d'acide dans l'estomac.
- Prévient ces symptômes lorsqu'ils sont attribuables à la consommation d'aliments et/ou de boissons.

Comment PEPCID® COMPLET agit-il?

Les ingrédients actifs de PEPCID® COMPLET sont la famotidine (un acidoréducteur) ainsi que le carbonate de calcium et l'hydroxyde de magnésium (deux antiacides). Cette formule avancée combine les bienfaits d'un antiacide et d'un acidoréducteur en un seul comprimé.

PEPCID® COMPLET combine ces deux types d'ingrédients parce qu'ils soulagent les brûlures d'estomac de deux façons différentes. L'antiacide commence à neutraliser l'acide à son contact. L'acidoréducteur agit en diminuant, de jour comme de nuit, la production excessive d'acide dans l'estomac.

Quels sont les ingrédients dans PEPCID® COMPLET?

Ingrédients médicinaux : famotidine à 10 mg, carbonate de calcium à 800 mg, hydroxyde de magnésium à 165 mg

Ingrédients non médicinaux : acétate de cellulose, arômes, crospovidone, dextrose monohydraté, huile minérale, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, maltodextrine, poudre Prosweet® (contient de l'amidon de maïs), stéarate de magnésium, sucralose

Les comprimés à croquer PEPCID® COMPLET à saveur de menthe contiennent également : AD&C bleu n° 1 et oxyde de fer jaune.

Les comprimés à croquer PEPCID® COMPLET à saveur de petits fruits contiennent également :

AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40 et D&C rouge n° 7.

PEPCID® COMPLET est disponible sous la forme posologique suivante :
Comprimé à croquer

Ne prenez pas PEPCID® COMPLET si :

- vous êtes allergique à la famotidine, au carbonate de calcium, à l'hydroxyde de magnésium ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir Quels sont les ingrédients dans PEPCID® COMPLET?);
- si vous avez eu une réaction allergique à un autre produit contenant un acidoréducteur (p. ex., ranitidine);
- avec d'autres acidoréducteurs.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PEPCID® COMPLET, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- si vous avez de la difficulté à avaler, de la douleur à la déglutition, des vomissements sévères, des selles noires, des étouffements, ou des douleurs/de l'inconfort persistants à l'estomac;
- si vous présentez une maladie rénale, car la posologie pourrait devoir être modifiée;
- si vous avez une autre maladie grave;
- si vous avez plus de 40 ans et vous souffrez depuis peu d'indigestion acide ou de brûlures d'estomac, ou vous avez remarqué une modification de ces symptômes;
- si vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ces médicaments pourraient être la cause de vos symptômes);
- si vous avez des antécédents de complications consécutives à un ulcère gastrique;
- si votre indigestion acide ou vos brûlures d'estomac s'accompagnent d'une perte de poids involontaire;
- si vous souffrez de brûlures d'estomac depuis plus de 3 mois, car ces symptômes pourraient être le signe d'une affection grave;
- si vous souffrez de brûlures d'estomac accompagnées d'étourdissements, de transpiration ou de vertige;
- si vous souffrez de douleur à la poitrine ou aux épaules accompagnée d'essoufflement, de transpiration, de propagation de la douleur dans le cou, les bras et les épaules, ou d'étourdissements.

Autres mises en garde à connaître :

Cessez d'utiliser ce médicament et consultez un médecin si :

- vos brûlures d'estomac persistent ou s'aggravent;
- vous devez prendre ce médicament pendant plus de 14 jours.

PEPCID® COMPLET ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de fatigue ou d'étourdissements, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PEPCID® COMPLET :

- médicaments sur ordonnance;
- fer, carbonate de calcium ou sulfate de zinc;
- itraconazole (pour les infections fongiques);
- antibiotiques ou médicaments pour le VIH;
- diurétiques thiazidiques (« pilules pour éliminer l'eau »).

Le fait de prendre PEPCID® COMPLET 2 heures avant ou après l'ingestion d'autres médicaments permet d'éviter la plupart des interactions.

Comment prendre PEPCID® COMPLET :

- Ne pas avaler le comprimé entier; il faut le croquer complètement.
- Ne pas prendre dans les 2 heures précédant ou suivant la prise d'un autre médicament car l'efficacité de l'autre médicament pourrait en être affectée.
- Si les symptômes s'aggravent, s'ils persistent pendant plus de deux semaines consécutives ou si de nouveaux symptômes apparaissent, cesser l'emploi et consulter un médecin.

Dose habituelle :

Brûlures d'estomac ou indigestion acide : Adultes et enfants de 12 ans et plus : Pour un soulagement rapide, durable et efficace des symptômes, croquer un (1) comprimé. Si les symptômes réapparaissent, on peut prendre un autre comprimé. Pour la prévention des symptômes dus à l'acidité causée par l'ingestion d'aliments ou de boissons, croquer un (1) comprimé 1 heure avant de consommer des aliments ou des boissons. On peut prendre jusqu'à un maximum de 2 comprimés sur une période de 24 heures.

Que faire pour éviter les symptômes

- Ne vous allongez pas immédiatement après un repas.
- Si vous souffrez d'embonpoint, essayez de perdre du poids.
- Si vous fumez, cessez de fumer ou fumez moins.
- Évitez ou limitez la consommation d'aliments ou de boissons susceptibles de provoquer des brûlures d'estomac, notamment la caféine, le chocolat, les aliments gras ou épicés.

- Évitez de manger immédiatement avant de vous coucher.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PEPCID® COMPLET, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PEPCID® COMPLET?
PEPCID® COMPLET est généralement bien toléré.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Étourdissements, maux de tête, insomnie, faiblesse	✓		
Douleur à l'estomac, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées et vomissements		✓	
Réactions allergiques telles que : urticaire, éruption cutanée, enflure, démangeaison et difficulté à respirer		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

Entreposage :

Conserver les comprimés entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PEPCID® COMPLET :

- 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.pepcid.ca; ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 4PEPCID.

Le présent dépliant a été rédigé par Soins de santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Dernière révision : 15 juin 2023