

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### TAGAMET® (Cimetidine)

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

TAGAMET

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

- TAGAMET Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 200mg:  
Cimetidine 200mg
- TAGAMET Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 400mg:  
Cimetidine 400mg
- TAGAMET Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 800mg:  
Cimetidine 800mg
- TAGAMET Ενέσιμο διάλυμα 200mg/2ml Amp:  
Cimetidine 100mg/ml

- Cimetidine: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ενέσιμο διάλυμα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

1. Καλόηθες έλκος δωδεκαδακτύλου και στομάχου.

Έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.

Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση με καύσο ή/και οισοφαγίτιδα.

Καταστάσεις υπερχλωρδρίας και μη ελκωτική δυσπεψία.

Οξεία ή χρόνια γαστρίτις.

2. Θεραπεία συντήρησης. Πρόληψη υποτροπών δωδεκαδακτυλικού ή καλοήθους έλκους στομάχου (υπό ιατρική παρακολούθηση) καθώς και ασθενείς που πρέπει να αποφύγουν χειρουργική επέμβαση για τέτοια έλκη.

3. Πρόληψη έλκους από stress με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Καταστάσεις υπερεκκρίσεως υδροχλωρικού οξέος (σύνδρομο Zollinger-Ellison), συστηματική μαστοκύττωση, πολλαπλά ενδοκρινικά αδενώματα.

Θεραπεία αιμορραγίας πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας εκ διαβρώσεων ή εξ εξελκώσεων του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα.

4. Πρόληψη βλαβών στις αναπνευστικές οδούς εξ εισροφήσεως κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας.

5. Θεραπεία έλκους, διαβρώσεων ή εξελκώσεων ανώτερου πεπτικού κατόπιν λήψεως ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), καθώς και για την πρόληψη εμφάνισής τους ή υποτροπών τους, επί παρατεταμένης λήψης των φαρμάκων αυτών (NSAIDs).

#### 4.2 Δοσολογία & τρόπος χορήγησης:

##### **A. Από το στόμα**

###### *Ενήλικες*

###### **1. Ενεργό έλκος:**

Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος: 0.8 έως 1.6g/ημέρα σε μία ή τέσσερις δόσεις. Η συνήθης εφάπαξ δόση 800mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση 800mg σε δύο ίσες δόσεις (400mg το πρωί και 400mg το βράδυ).

Γαστρίτιδα: 200mg 4 φορές την ημέρα με τα γεύματα και πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση.

Διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ακόμα και εάν επιτευχθεί ενωρίτερα βελτίωση των συμπτωμάτων.

###### **2. Πρόληψη υποτροπών του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους:**

Δόση συντήρησης 400mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση για διάστημα που καθορίζει ο γιατρός. Συνιστάται έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα.

###### **3. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (με καύσο και οισοφαγίτιδα):**

0.8 - 1.6g/ημέρα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Εφάπαξ δόση 800mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στην πλειονότητα των ασθενών όπως και δόση 400mg δύο φορές την ημέρα (400mg το πρωί και 400mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση). Σε βαριές περιπτώσεις απαιτούνται μέχρι και 1,6g/ημέρα σε ίσες δόσεις. Το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται με τα γεύματα και πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση για 12 εβδομάδες ή και περισσότερες ανάλογα με την περίπτωση.

Σε καύσο: Δόση 200mg δύο έως τέσσερις φορές την ημέρα με τα γεύματα και πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση.

###### **4. Σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες καταστάσεις γαστρικής υπερέκκρισης:**

Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας ανάλογα με την περίπτωση. Μέγιστη δόση μέχρι 2,4g/ημέρα.

###### **5. Βλάβες (έλκη και διαβρώσεις) από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων:**

800mg/ημέρα, είτε εφάπαξ 800mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση είτε 400mg δύο φορές την ημέρα, για 8 εβδομάδες.

###### **6. Για την πρόληψη υποτροπής βλαβών από τη συνεχή μακροχρόνια χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων:**

Δόση συντήρησης 400mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση.

##### **B. Με ενδομυϊκή, βραδεία ενδοφλέβια, ενδοφλέβια στάγδην έγχυση**

###### *Ενήλικες*

###### **1. Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σωλήνα (έλκη από stress):**

Θεραπεία σε αιμορραγία του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους και των διαβρώσεων του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.

**Ενδομυϊκώς:** 200mg κάθε 4-6 ώρες. Έχει αναφερθεί παροδικός πόνος στο σημείο της ένεσης.

**Ενδοφλεβίως:** 200mg Cimetidine διαλύονται σε 0.9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου (ή άλλο συμβατό διάλυμα) μέχρι όγκου 20ml, και χορηγείται ΒΡΑΔΕΩΣ σε διάστημα όχι μικρότερο από 5 λεπτά και μπορεί να επαναληφθεί μετά 4-6 ώρες. Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα και σε βαρείες κλινικές καταστάσεις.

Σε στάγδην έγχυση χορηγούνται 100-150mg/ώρα ή 2mg/kg/ώρα για 2 ώρες και επανάληψη μετά 4-6 ώρες.

Σε συνεχή έγχυση χορηγούνται μέχρι 75mg/kg/ώρα.

Μετά την αποδρομή, μπορεί να αρχίσει η χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα. Η συνήθης δόση είναι 200mg 3 φορές την ημέρα και 400mg πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης σε 400mg 4 φορές την ημέρα.

## **2. Γενική αναισθησία:**

400mg παρεντερικώς (κατά προτίμηση ενδομυϊκώς) περίπου 1 ώρα πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία και έπεται δόση 200mg κάθε 4 ώρες, για την πρόληψη βλαβών στις αναπνευστικές οδούς εξ εισροφήςεως.

## **Παιδιά**

Η χορήγηση σε παιδιά κάτω των 12 ετών και άνω του 1 έτους πρέπει λόγω μη επαρκούς τεκμηρίωσης να περιορίζεται σε όλως απαραίτητες περιπτώσεις, με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα, η δε χορήγηση σε βρέφη κάτω του 1 έτους δεν τεκμηριώνεται:

Από το στόμα ή παρεντερικώς:

**1 - 12 ετών:** 20 - 25mg/kg/ημέρα σε ίσες δόσεις κάθε 4-6 ώρες

**12 ετών και άνω:** 20mg/kg/ημέρα σε ίσες δόσεις κάθε 4-6 ώρες

## **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία πρέπει να ελαττώνεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης. Συνιστάται η ακόλουθη δοσολογία:

<i>Κάθαρση κρεατινίνης</i>	<i>Δοσολογία</i>
0-15ml/min	200mg δύο φορές την ημέρα
15-30ml/min	200mg τρεις φορές την ημέρα
30-50ml/min	200mg τέσσερις φορές την ημέρα
>50ml/min	δόση ατόμων με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης

Τα επίπεδα της Cimetidine στο αίμα ελαττώνονται με την αιμοκάθαρση αλλά όχι με την περιτοναϊκή διάλυση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η Cimetidine πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση.

## **4.3 Αντενδείξεις:**

Γνωστή υπερευαισθησία ή μη ανοχή στο φάρμακο ή σε άλλους ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Η ταχεία (σε χρόνο λιγότερο από 5 λεπτά) ενδοφλέβια χορήγηση Cimetidine αποφεύγεται διότι αυτή έχει συσχετισθεί με σπάνιες περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής και αρρυθμιών.

Έχει επίσης περιγραφεί παροδική υπόταση, ιδιαίτερα σε βαρεία πάσχοντες.

Η θεραπεία με Cimetidine μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα και να προκαλέσει παροδική επούλωση καρκίνου του στομάχου.

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (π.χ. διανοητική σύγχυση, ψύχωση, κατάθλιψη, άγχος, παραισθήσεις, αποπροσανατολισμός) κυρίως σε σοβαρά ασθενείς.

Εμφανίζονται εντός 2-3 ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας και αποδράμουν εντός 3-4 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Η ηλικία ( $\geq 50$  ετών) και προϋπάρχουσα ηπατική ή νεφρική νόσος φαίνεται ότι είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των εκδηλώσεων.

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς: Η μειωμένη γαστρική οξύτητα περιλαμβανομένης και της περίπτωσης που αυτή προέρχεται από χορήγηση παραγόντων που επηρεάζουν τη γαστρική οξύτητα, όπως οι  $H_2$ -ανταγωνιστές, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα πρόκλησης στρογγυλοειδίασης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Η Cimetidine ελαττώνει τον ηπατικό μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P-450, επιβραδύνοντας την απομάκρυνσή τους και αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα. Για φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων, ιδιαίτερα για εκείνα με μικρό θεραπευτικό φάσμα ή σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση Cimetidine με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της φαρμακολογικής τους δράσης ή σε τοξικότητα.

Βενζοδιαζεπίνες <sup>1</sup>	Μετρονιδαζόλη	Σουλφονουλουρίες
Καφεΐνη	Μορικιζίνη	Τακρίνη
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	Πεντοξυφυλλίνη	Θεοφυλλίνες <sup>2</sup>
Καρβαμαζεπίνη	Φαινυτοΐνη	Τριαμετερένη
Χλωροκίνη	Προπαινόνη	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
Λαβεταλόλη	Προπρανολόλη	Βαλπροϊκό οξύ
Λιδοκαΐνη	Κινιδίνη	Βαρφαρίνη
Μετοπρολόλη	Κινίνη	

<sup>1</sup> Δεν περιλαμβάνονται ουσίες που μεταβολίζονται μέσω σχηματισμού γλυκουρονιδίων (λοραζεπάμη, οξαζεπάμη, τεμαζεπάμη).

<sup>2</sup> Δεν περιλαμβάνεται η διφυλλίνη.

Σε ταυτόχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά τύπου βαρφαρίνης συνιστάται τακτικός έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης και πιθανόν ρύθμιση της δοσολογίας του αντιπηκτικού.

Με τη φαινυτοΐνη ή τη θεοφυλλίνη, μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δοσολογίας κατά την έναρξη ή διακοπή της συγχρηγούμενης Cimetidine, ώστε να διατηρηθούν ασφαλή και κατάλληλα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα.

**Άλλες αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανισθούν με τη Cimetidine είναι με :**

**Άλατα σιδήρου, Ινδομεθακίνη, Κετοκοναζόλη, Τετρακυκλίνες:** Η φαρμακολογική δράση αυτών των φαρμάκων μπορεί να ελαττωθεί από τη Cimetidine λόγω μειωμένης απορρόφησης.

**Καρμουστίνη:** Η μυελοτοξικότητα της καρμουστίνης μπορεί να αυξηθεί από τη Cimetidine πιθανώς λόγω συνεργικής δράσης ή αναστολής του μεταβολισμού της καρμουστίνης.

**Διγοξίνη:** Σε ταυτόχρονη χορήγηση οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό μπορεί να ελαττωθούν.

**Φλεκαϊνίδη:** Η φαρμακολογική δράση της φλεκαϊνίδης μπορεί να αυξηθεί.

**Φλουκοναζόλη:** Οι συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στο πλάσμα μπορεί να ελαττωθούν πιθανώς λόγω μειωμένης απορρόφησης.

**Φλουορουρακίλη:** Οι συγκεντρώσεις της φλουορουρακίλης στον ορό μπορεί να αυξηθούν μετά από χρόνια χορήγηση Cimetidine.

**Ναρκωτικά αναλγητικά:** Μπορεί να αυξηθούν οι τοξικές δράσεις (π.χ. αναπνευστική καταστολή).

**Προκαϊναμίδη:** Η Cimetidine μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της προκαϊναμίδης στο πλάσμα καθώς και του καρδιενεργού μεταβολίτη της n-acetyl-procainamide (NAPA) ελαττώνοντας την νεφρική σωληναριακή απέκκριση.

**Σουκινυλοχολίνη:** Μπορεί να αυξηθεί ο νευρομυϊκός αποκλεισμός. Επίσης μπορεί να εμφανισθεί παρατεταμένη αναπνευστική καταστολή με μεγάλες περιόδους άπνοιας.

**Τοκαϊνίδη:** Η φαρμακολογική δράση της τοκαϊνίδης μπορεί να ελαττωθεί.

**Αλκοόλη:** Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί αυξήσει τα επίπεδα της αλκοόλης στο πλάσμα και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC). Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντική.

**Αντιόξινα, Αντιχολινεργικά, Μετοκλοπραμίδη:** Αυτά τα φάρμακα μπορεί να ελαττώσουν την απορρόφηση της Cimetidine. Ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι η απορρόφηση της Cimetidine, δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων αντιόξινων φαρμάκων.

**Κάπνισμα:** Το κάπνισμα αναστρέφει την αναστολή της νυκτερινής γαστρικής έκκρισης που προκαλείται από τη Cimetidine, εμποδίζοντας έτσι την γρήγορη επούλωση του έλκους. Το κάπνισμα σχετίζεται στενά με την υποτροπή του έλκους.

Η απορρόφηση της Cimetidine δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία τροφής. Η χορήγηση αντιόξινων στις συνήθεις συνιστώμενες δόσεις όταν κρίνεται αναγκαία να μην είναι ταυτόχρονη με τη λήψη Cimetidine.

Η αλλαγή του γαστρικού pH μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση μερικών φαρμάκων (π.χ. κετοκοναζόλη). Εάν αυτά τα φάρμακα είναι αναγκαία πρέπει να λαμβάνονται 2 ώρες πριν από τη χορήγηση Cimetidine.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία:**

##### **Κύηση**

Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία από τη χρήση της Cimetidine σε έγκυες γυναίκες. Ενώ μελέτες τερατογένεσης με Cimetidine έδειξαν ότι δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος από τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης, άλλες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι η Cimetidine διέρχεται στον πλακούντα.

Η Cimetidine δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός, εάν κατά την κρίση του γιατρού, τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

## **Γαλουχία**

Η Cimetidine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και κατά κανόνα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται εάν η μητέρα λαμβάνει κάποιο φάρμακο.

## **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Επειδή έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς ζάλη και αίσθημα κόπωσης, πρέπει να ελέγξετε την ατομική σας ανταπόκριση στο φάρμακο πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Από το ΚΝΣ:** Κεφαλαλγία μερικές φορές βαρείας μορφής (1%), υπνηλία/κόπωση (1%), ζάλη (1%), σύγχυση (1%), παραισθήσεις (1%).

**Από το γαστρεντερικό:** Διάρροια (1%), σπάνια δε παγκρεατίτιδα και χολοστατική/ηπατοκυτταρική δράση (1%) οι οποίες είναι αναστρέψιμες.

**Από το αίμα:** Σπάνια ακοκκιοκυτταραιμία, κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοκυτοπενία, αυτοάνοση αιμολυτική/απλαστική αναιμία.

**Από το δέρμα:** Αποφολιδωτική δερματίτιδα/ερυθρόδερμα, σπάνια αναστρέψιμη αλωπεκία, εξάνθημα, σπάνια πολύμορφο ερύθημα.

**Άλλες:** Σπάνια καρδιακές αρρυθμίες (με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση)/ανακοπή, γυναικομαστία (0.3%-4%), αναστρέψιμη ανικανότητα (1%), σπάνια αναστρέψιμη αρθραλγία, βρογχόσπασμος, σπάνια αναστρέψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Παροδικός πόνος στο σημείο της ένεσης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

## **Εκτός από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί επίσης και οι κατωτέρω:**

Αναστρέψιμη επιδείνωση των συμπτωμάτων από τις αρθρώσεις σε προϋπάρχουσα αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένης και της ουρικής αρθρίτιδας (1%). Περιφερική νευροπάθεια, παραλήρημα, δερματική αγγειίτιδα. Σχηματισμός φυτοπλήματος, γαλακτόρροια, ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης ακοκκιοκυτταραιμίας) σε ασθενείς με σοβαρές συνυπάρχουσες νόσους, οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή η οποία προκαλεί ουδετεροπενία.

Σπάνια: Αναστρέψιμη διάμεση νεφρίτιδα και κατακράτηση ούρων, μυαλγία, πολυμυοσίτις, επιδερμική νεκρόλυση, στρογγυλοειδίαση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (εξαιρετικά σπάνια, βλ. επίσης Προφυλάξεις).

Ανικανότητα: Σε ασθενείς με παθολογική γαστρική υπερέκκριση (π.χ. σύνδρομο Zollinger-Ellison), που έπαιρναν ιδιαίτερα μεγάλες δόσεις Cimetidine, για 12 έως 79 μήνες (κατά μέσο όρο 38 μήνες), παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ανικανότητα.

Ωστόσο, σε μελέτες μεγάλης κλίμακας με τις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις η συχνότητα εμφάνισης δεν υπερέβη αυτήν του γενικού πληθυσμού.

Εργαστηριακά ευρήματα: Μικρές, πιθανώς δοσοεξαρτώμενες, αυξήσεις κρεατινίνης και τρανσαμινασών εμφανίσθηκαν με τη Cimetidine. Αυτές δεν είναι συνήθεις και δεν υποδηλώνουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

## **4.9 Υπερδοσολογία:**

Έχει αναφερθεί πολλές φορές λήψη μέχρι και 100 δισκίων (20g) χωρίς να υπάρξουν τοξικές εκδηλώσεις. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας εφαρμόζεται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία, πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Μελέτες σε πειραματόζωα με εξαιρετικά υψηλές δόσεις έδειξαν ότι η μηχανική αναπνοή μπορεί να είναι χρήσιμη.

Έχουν αναφερθεί σοβαρά συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως μη ανταπόκριση μετά τη χορήγηση 20 έως 40g Cimetidine καθώς και θάνατοι ενηλίκων που έλαβαν πάνω από 40g Cimetidine εφάπαξ από το στόμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:**

### **5.1 *Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:***

#### Μηχανισμός δράσης:

Η Cimetidine ασκεί ανασταλτική δράση τόσο στην βασική όσο και στην μετά από διέγερση έκκριση γαστρικού οξέος και ελαττώνει την παραγωγή πεψίνης. Ανταγωνίζεται τη δράση της ισταμίνης καταλαμβάνοντας τους H<sub>2</sub>-υποδοχείς αυτής στα τοιχωματικά κύτταρα δηλαδή ανήκει στους ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων της ισταμίνης. Εκτός από την αντιακκριτική της δράση η Cimetidine έχει και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες και έτσι συντελεί στη διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού του γαστρεντερικού βλεννογόνου.

### **5.2 *Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:***

Η Cimetidine απορροφάται ταχέως όταν χορηγείται από το στόμα και οι ανώτερες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σε 45 έως 90 λεπτά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της Cimetidine είναι περίπου 2 ώρες. Τόσο η από του στόματος όσο και η παρεντερική χορήγηση (I.V. ή I.M.) εμφανίζουν συγκρίσιμες περιόδους διατήρησης θεραπευτικά δραστικών επιπέδων της Cimetidine στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα, μετά από χορήγηση δόσης 300mg Cimetidine, παραμένουν πάνω από τις απαιτούμενες για την επίτευξη της αναστολής της βασικής έκκρισης γαστρικού οξέος κατά 80% για 4 έως 5 ώρες.

Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο αίμα μετά από συνεχή έγχυση Cimetidine καθορίζονται από το ρυθμό έγχυσης και την κάθαρση του φαρμάκου εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή. Σε μία μελέτη για πεπτικό έλκος, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ρυθμός έγχυσης 37,5mg /ώρα δημιούργησε κατά μέσον όρο συγκεντρώσεις Cimetidine σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο αίμα της τάξης των 0,9mcg/ml. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα με άλλους ρυθμούς έγχυσης θα ποικίλλουν ανάλογα με το ρυθμό έγχυσης.

Η Cimetidine απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Μετά από παρεντερική χορήγηση, η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητη. Μετά από του στόματος χορήγηση, η Cimetidine μεταβολίζεται εκτεταμένα, με κύριο μεταβολίτη το σουλφοξείδιο. Μετά από εφάπαξ χορήγηση από το στόμα, 48% του φαρμάκου αποβάλλεται στα ούρα μετά από 24 ώρες σαν αμετάβλητο φάρμακο. Μετά από I.V. ή I.M. χορήγηση, 75% του φαρμάκου αποβάλλεται στα ούρα μετά από 24 ώρες σαν αμετάβλητο φάρμακο.

### **5.3 *Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία):***

Σε μία μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους διάρκειας 24 μηνών, σε δόσεις 150, 378 και 950mg/kg την ημέρα (περίπου 8 έως 48 φορές την συνιστώμενη ανθρώπινη δόση),

παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων των κυττάρων Leydig σε όλες τις ομάδες. Η σύγκριση των ομάδων που ελάμβαναν φάρμακο με τις ομάδες ελέγχου έδειξε ότι αυτή η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική. Σε μία μελέτη διάρκειας 24 μηνών που ακολούθησε, δεν εμφανίσθηκαν διαφορές ανάμεσα στους αρουραίους που ελάμβαναν 150mg/kg την ημέρα και στις ομάδες ελεύθερες φαρμάκου. Ωστόσο, μία στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων των κυττάρων Leydig εμφανίσθηκε στους αρουραίους που ελάμβαναν 378 και 950mg/kg την ημέρα. Αυτοί οι όγκοι ήταν συνήθεις στις ομάδες ελέγχου όπως και στις ομάδες που ελάμβαναν φάρμακο και η διαφορά ήταν εμφανής μόνο στους ηλικιωμένους αρουραίους.

Η Cimetidine εμφανίζει μία ελαφρά αντιανδρογόνο δράση. Σε μελέτες σε ζώα αυτή εκδηλώθηκε με μείωση του βάρους του προστάτη και της σπερματοδόχου κύστης. Ωστόσο, δεν υπήρξε διαταραχή στη διαδικασία αναπαραγωγής ή στη γονιμότητα, ούτε βλάβη στο έμβρυο σε αυτά τα ζώα σε δόσεις 8 έως 48 φορές την πλήρη θεραπευτική δόση της Cimetidine, συγκρινόμενα με τους μάρτυρες. Η εμφάνιση γυναικομαστίας σε ασθενείς που έλαβαν Cimetidine για ένα μήνα ή περισσότερο μπορεί να σχετίζεται με αυτή τη δράση.

Σε μελέτες σε ανθρώπους, η Cimetidine δεν επηρέασε καθόλου τη σπερματογένεση, τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα, τη μορφολογία ή την ικανότητα γονιμοποίησης in vitro.

#### Εγκυμοσύνη: Τερατογένεση, Κατηγορία Εγκυμοσύνης Β':

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, κουνέλια και ποντικούς σε δόσεις μέχρι και 40 φορές την φυσιολογική ανθρώπινη δόση δεν εμφάνισαν διαταραχή της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο που να οφείλεται στη Cimetidine. Δεν υπάρχουν ωστόσο επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή λοιπόν οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν μπορούν να προδικάσουν πάντα την ανθρώπινη ανταπόκριση, το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων:**

#### ***TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200mg, 400mg & 800mg:***

Cellulose microcrystalline, Starch, Polyvidone, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Sodium starch glycollate, Yellow iron oxide E172, Indigotine E132

Επικάλυψη: Hypromellose 5cps, Hypromellose 15cps, Propylene glycol, Opaspray M-1-3875

#### ***TAGAMET Ενέσιμο διάλυμα 200mg/2ml Amp:***

Hydrochloric acid, Water for injection

### **6.2 Ασυμβατότητες:**

Η Cimetidine είναι ασύμβατη με την αμινοφυλλίνη και τα βαρβιτουρικά, σε ενδοφλέβια διαλύματα. Επίσης, υπάρχει ασυμβατότητα, όταν αναμιγνύεται στην ίδια σύριγγα, με νατριούχο φαινοβαρβιτάλη ή με συνδυασμό νατριούχου φαινοβαρβιτάλης και θειικής



ατροπίνης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής:**

**TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200mg, 400mg & Ενέσιμο διάλυμα 200mg/2ml Amp:** 60 μήνες

**TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 800mg:** 48 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}$  C. Διαλύματα για παρεντερική χορήγηση (ενδοφλέβια ή για έγχυση) διατηρούνται για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

- **TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200mg:** Κουτί που περιέχει blisters PVDC/αλουμινίου των 50 δισκίων.
- **TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400mg:** Κουτί που περιέχει blisters PVDC/αλουμινίου των 25 δισκίων.
- **TAGAMET Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 800mg:** Κουτί που περιέχει blisters PVDC/αλουμινίου των 15 δισκίων.
- **TAGAMET Ενέσιμο διάλυμα 200mg/2ml Amp:** Κουτί που περιέχει 10 γυάλινες φύσιγγες των 2ml.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:**

Βλ. Κεφάλαιο Δοσολογίας.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**Δικαιούχος:** SMITH KLINE & FRENCH LABOR. LTD. - Αγγλία

**Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα:** BIANEΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Τηλ. 210 8009111-120

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

<i>TAGAMET F.C.Tabs 200mg:</i>	41989/07/30-5-08
<i>TAGAMET F.C.Tabs 400mg:</i>	41990/07/30-5-08
<i>TAGAMET F.C.Tabs 800mg:</i>	41992/07/30-5-08
<i>TAGAMET Inj. Sol. 200MG/2ML AMP:</i>	41994/07/30-5-08

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**

30-5-2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

9-4-1998