



**Pharmacie
Carlin**
-Herboriste -

ANSM - Mis à jour le : 22/08/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIMETIDINE ARROW 200 mg, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cimétidine..... 200 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipients à effet notoire : sorbitol, maltodextrine (source de glucose), sodium (ce médicament contient 209 mg de sodium par comprimé effervescent).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte :

- traitement symptomatique du reflux gastro-?sophagien,
- alcalinisation du liquide gastrique dans le but de prévenir la survenue d'un syndrome de Mendelson, en anesthésie obstétricale.

Chez l'enfant et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère :

- ulcère gastro-duodéal et ?sophagite par reflux gastro-?sophagien.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Les comprimés effervescents sont à dissoudre dans un verre d'eau.

Posologie

Adultes

- Pour le traitement symptomatique du reflux gastro-?sophagien, la posologie est de un comprimé au moment des brûlures et/ou des régurgitations, avec un maximum de 3 prises par jour.

- Pour le traitement préventif du syndrome de Mendelson en anesthésie obstétricale, la posologie est de deux comprimés, à prendre avant l'induction anesthésique.

Enfants

- Pour le traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et de l'œsophagite :
 - nouveau-né : 5 mg/kg/jour,
 - moins de 1 an : 20 mg/kg/jour,
 - 1 à 12 ans : 20 à 30 mg/kg/jour.

Les doses journalières sont à répartir en 4 à 6 prises.

Cas particuliers

- En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire la posologie en fonction de la clairance de la créatinine :
 - 0 à 15 ml/min : 200 mg toutes les 12 heures.
 - 15 à 30 ml/min : 200 mg toutes les 8 heures.
 - 30 à 50 ml/min : 200 mg toutes les 6 heures.

Les taux circulants de cimétidine étant diminués par hémodialyse, il est recommandé d'administrer la cimétidine à la fin de l'hémodialyse.

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients sous dialyse péritonéale.

- En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est préférable de réduire la dose avec un maximum de 600 mg/jour.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Association avec le carvédilol (voir rubrique 4.5).

La prise de ce médicament est généralement déconseillée en association avec la phénytoïne, la carmustine et la lomustine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- L'administration d'antisécrotoires de la classe des inhibiteurs des récepteurs H2 favorise le développement bactérien intragastrique par diminution de l'acidité gastrique.

Précautions d'emploi

- En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).
- Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, interrompre le traitement s'il survient un état confusionnel ou une bradycardie sinusale importante.

Liées aux excipients

Ce médicament contient 209 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 10 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose maximale journalière est équivalente à 42 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.

CIMETIDINE ARROW 200 mg, comprimé effervescent est considéré comme riche en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

Ce médicament contient 335.33 mg de sorbitol par comprimé effervescent. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Ce médicament contient de la maltodextrine (source de glucose). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La cimétidine est un inhibiteur de certaines enzymes du métabolisme hépatique. Ce mécanisme peut être à l'origine de l'augmentation des concentrations de médicaments et notamment ceux à marge thérapeutique étroite, métabolisés par ces mêmes voies. Leurs effets, notamment indésirables, peuvent alors être majorés. Une adaptation de la posologie de ces médicaments pourra alors être effectuée pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

Toutefois, en pratique courante, et en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale, ces interactions ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement pharmacocinétique et donc, a fortiori, une traduction clinique tant que la dose quotidienne de cimétidine est inférieure à 800 mg.

Associations contre-indiquées

+ Carvédilol

Augmentation des concentrations plasmatiques en carvedilol pouvant être préjudiciable dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque, par diminution de son métabolisme hépatique par la cimétidine.

Utiliser un autre anti-sécrétoire.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec possibilité d'apparition des signes habituels de surdosage.

Si l'association ne peut être évitée : surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie, pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Carmustine, lomustine (cytotoxiques alkylants)

Toxicité médullaire accrue (inhibition du métabolisme de l'alkylant).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Topiques gastro-intestinaux

Diminution de l'absorption digestive de la cimétidine.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la cimétidine (plus de 2 heures, si possible).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet anti-coagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

+ Alfentanil

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.

Adapter la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par la cimétidine.

+ Carbamazépine

En début du traitement, augmentation transitoire des concentrations plasmatiques de carbamazépine (inhibition de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimétidine.

+ Chlordiazépoxyde, diazépam

Risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machine.

+ Midazolam, triazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).

Surveillance clinique et réduction de la posologie de la benzodiazépine pendant le traitement par la cimétidine.

+ Lidocaïne (voie parentérale) (antiarythmique de classe Ib)

Augmentation de la lidocaïnémie, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne).

1 - Adapter la posologie de la lidocaïne.

2 - Surveillance clinique, ECG et éventuellement des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt de la cimétidine.

+ Méthadone

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage.

Mécanisme invoqué : diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Moclobémide (IMAO sélectif)

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur (diminution de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique avec adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.

+ Nifédipine

Augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Tacrine

Augmentation des effets cholinergiques de la tacrine (nausées, vomissements, diarrhée), par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tacrine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage par diminution de son métabolisme.

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie. S'il y a lieu adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Itraconazole (forme gélule), kétoconazole

Diminution de l'absorption digestive de l'antifongique azolé, par augmentation du pH intragastrique par la cimétidine.

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la cimétidine mais une f?totoxicité à type d'effet anti-androgène lors d'une administration prolongée.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de la cimétidine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la cimétidine pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel des antihistaminiques H2 est documenté, avec un rapport de concentrations lait/plasma élevé mais les doses ingérées par l'enfant restent faibles (environ 1 % de la dose maternelle). Néanmoins, seules des données cinétiques sont disponibles. La tolérance chez l'enfant en cas de traitement maternel, a fortiori s'il est prolongé ou à doses élevées, n'est pas connue.

En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter ce médicament au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Quelques cas de diarrhée, asthénie, céphalées, états fébriles, douleurs musculaires, sensations vertigineuses, éruptions cutanées parfois sévères ont été signalés.
- Sur le plan biologique, une élévation transitoire des transaminases ou de la créatininémie a été observée.
- Ont également été rapportés les effets indésirables suivants, réversibles à l'arrêt du traitement :
 - o des gynécomasties, galactorrhées et exceptionnellement des alopecies,
 - o des états confusionnels spécialement chez les sujets âgés et en cas d'insuffisance rénale sévère,
 - o de rares cas d'hépatite, de néphrite interstitielle, de pancréatite,
 - o de rares cas de bradycardie sinusale (surtout par voie injectable), de tachycardie et de bloc auriculo-ventriculaire,
 - o de rares cas de dépression,
 - o une leucopénie et des cas d'agranulocytose (environ 3 par million de patients traités par la cimétidine) chez des patients généralement dans un état grave et recevant par ailleurs d'autres médicaments réputés avoir cet effet,
 - o une thrombopénie (environ 3 par million de malades traités par la cimétidine), de rares cas de pancytopenie, et de très rares cas d'aplasies,
 - o exceptionnellement des réactions de type anaphylactique et des vascularites allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Lors des prises de doses entre 20 et 40 g de cimétidine, il a été rapporté des troubles neurologiques, tels que des troubles de la conscience. Quelques cas de décès ont été rapportés chez l'adulte après ingestion d'une dose unique de 40 g de cimétidine. Des émétiques et un lavage gastrique, associés à un traitement symptomatique, peuvent être justifiés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste des récepteurs H2, code ATC : A02BA01.

La cimétidine est un antisécrétoire gastrique, antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.

L'administration de 200 mg de cimétidine entraîne dès la première heure une chute de l'acidité gastrique basale, l'effet se prolongeant au-delà de 1 h 30. Une dose de 400 mg inhibe la sécrétion acide nocturne pendant environ 8 heures.

La cimétidine inhibe la sécrétion acide maximale stimulée par l'histamine, la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments et abaisse le débit total de pepsine par diminution du volume du suc gastrique. La cimétidine n'altère pas la production de mucus, ne modifie pas l'évacuation gastrique, n'affecte pas la sécrétion pancréatique et est sans effet sur le sphincter ?sophagien inférieur.

La cimétidine exerce à fortes doses chez l'animal un faible effet antiandrogénique.

Chez l'homme, un blocage au niveau des récepteurs androgéniques périphériques a été évoqué.

L'association de citrate de sodium et de cimétidine agit par un double mécanisme d'action :

- Activité antiacide immédiate des citrates (données in vitro) combinant :
 - o un pouvoir neutralisant acide (ANC) de 15 mmoles d'acide consommées, à pH 3.5 (méthode USP pour un comprimé),
 - o un pouvoir tampon propre des citrates stabilisant le pH à 5.5.
- Activité antisécrétoire prolongée de la cimétidine :
 - o La cimétidine, antihistaminique H2, inhibe la sécrétion d'acide gastrique provoquée non seulement par l'histamine, mais également par la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments. Elle abaisse le débit total de pepsine par diminution du volume du suc gastrique. Une étude de pH-métrie gastrique réalisée chez le volontaire sain a montré que l'association de citrate de sodium et de cimétidine permet, dans la minute qui suit l'ingestion, une élévation du pH intragastrique supérieure à 3 et qui se maintient pendant environ 3 heures. Cette élévation plus précoce qu'avec la cimétidine seule augmente la rapidité et la durée d'action. Par rapport à une solution de citrate de concentration équivalente, l'élévation du pH intragastrique est prolongée en moyenne de 34 à 180 minutes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La cimétidine est absorbée rapidement après administration par voie orale. Sa biodisponibilité est de 70 % et n'est pas modifiée par la nourriture.

La fixation de la cimétidine aux protéines plasmatiques est faible.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures. L'élimination se fait par voie rénale essentiellement, 70 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines, en grande partie non métabolisée. La cimétidine franchit la barrière placentaire et est excrétée dans le lait ; le rapport concentration lait/plasma est de 1,7. La clairance de la cimétidine décroît avec l'âge.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, sorbitol, arôme citron (arôme citron : sorbitol, mannitol, glucono delta-lactone, maltodextrine, acacia, huile essentielle d'agrumes, arôme fruit de la passion, silice colloïdale anhydre), cyclamate de sodium, saccharine sodique, siméthicone, citrate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : 2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en polypropylène avec bouchon en polyéthylène de 20 comprimés effervescents. Boîte de 1, 2 ou 3 tube(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 348 823 2 6 : comprimés en tube (polypropylène). Boîte de 1 tube.
- 34009 348 824 9 4 : 20 comprimés en tube (polypropylène). Boîte de 2 tubes.
- 34009 348 825 5 5 : 20 comprimés en tube (polypropylène). Boîte de 3 tubes.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II