

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-CIMETIDINE

(Comprimés de cimétidine, USP)

300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals ULC
37, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation : Le 2 septembre 2009

Date de révision :

N° de contrôle : 132256

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-CIMETIDINE

(Comprimés de cimétidine, USP)

300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La cimétidine, inhibe, de façon concurrentielle, l'action de l'histamine sur les récepteurs H₂ des cellules pariétales, réduisant ainsi la production et la concentration d'acide gastrique sous les conditions de base, ainsi que lorsque stimulé par les aliments, l'insuline, l'histamine, la pentagastrine et la caféine. La cimétidine n'est pas un anticholinergique.

La cimétidine produit une réduction, reliée à la dose, de la sécrétion d'acide nocturne de 47-83 % sur une période de 6 à 8 heures ou de 54 % sur une période de 9 heures à la suite de l'administration de 400 mg deux fois par jour ou de 300 mg quatre fois par jour, respectivement, chez des patients souffrant d'ulcères duodénaux. La sécrétion moyenne d'acide sur une période de 24 heures est réduite d'environ 60 % ou moins suite à l'administration de doses orales de 800 mg par jour au coucher, 400 mg deux fois par jour, ou 300 mg quatre fois par jour. La cimétidine réduit indirectement la sécrétion de pepsine en réduisant le volume de sucs gastriques; cependant, elle n'a aucun effet sur la pression du sphincter œsophagique, la motilité gastrique ou sa vidange, ou la sécrétion biliaire ou pancréatique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Autant chez les individus en bonne santé que chez ceux atteints d'un ulcère duodéal ou du syndrome de Zollinger-Ellison, la sécrétion d'acide gastrique de base est inhibée davantage que la sécrétion acide stimulée par un repas à une concentration sanguine donnée de cimétidine.

Après l'administration par voie orale, la cimétidine est rapidement et bien absorbée avec une demi-vie plasmatique de ~ 2 heures. La biodisponibilité moyenne se situe entre 60-70 %, mais pourrait être moindre chez les patients âgés dont la fonction rénale ou hépatique est insuffisante. La biodisponibilité par voie orale d'une dose unique d'un comprimé de 800 mg de cimétidine est comparable à la biodisponibilité d'une dose unique de deux comprimés de 400 mg de cimétidine. La cimétidine est largement distribuée et se fixe aux protéines à une proportion de 15-25 %. La cimétidine traverse la barrière placentaire dans le lait maternel. On rapporte que 50 % de la cimétidine administrée par voie orale est éliminée sous forme de médicament inchangé dont 95 % passe par les urines, avec seulement quelques traces dans les selles. La cimétidine est un inhibiteur du métabolisme de médicaments qui sont oxydés par le système du cytochrome P450 et ses effets sont dépendants de la dose. Le principal métabolite est le sulfoxyde de cimétidine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine) est indiqué pour les situations où l'inhibition de l'acide gastrique est considérée comme pouvant être bénéfique, telles que : ulcère duodénale, ulcère gastrique non maligne, maladie du reflux gastro-œsophagique, hypersécrétion pathologique associée au syndrome Zollinger-Ellison, mastocytose systémique et plusieurs adénomes endocriniens.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine) est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité connue au médicament ou à une de ces composantes.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Bien que les résultats des analyses de laboratoire de la cimétidine en présence d'une consommation normale d'alcool puissent varier, on suggère que la consommation modérée à importante d'alcool en concomitance avec MYLAN-CIMETIDINE devrait être évitée et que l'abus chronique en présence de MYLAN-CIMETIDINE soit surveillé sur une base régulière.

L'administration chez les personnes âgées :

Aucun problème spécifique à la gériatrie n'a été documenté à ce jour; cependant, l'effet SNC de confusion associée à la cimétidine est plus susceptible de survenir chez les patients âgés souffrant d'insuffisance de la fonction hépatique ou rénale. Des réductions posologiques sont à conseiller dans ce groupe (voir **Posologie et Administration**).

Administration chez les enfants :

Aucun problème spécifique à la pédiatrie n'a été documenté à ce jour.

MYLAN-CIMETIDINE n'est, cependant, pas recommandé pour les enfants sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels. La dose par voie orale signalée est de 20-

40mg/Kg/jour en doses fractionnées. En présence d'insuffisance rénale et hépatique, cependant, une réduction de la posologie est conseillée (voir **Posologie et Administration**).

Administration pendant la grossesse :

Grossesse :

Aucune étude adéquate n'a été menée chez l'être humain; cependant, la cimétidine traverse le placenta. Des études sur les animaux ne révèlent aucune altération de la fertilité et aucun dommage fœtal, mais démontrent le faible effet anti-androgénique de la cimétidine. MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine) ne devrait être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Mères qui allaitent :

Puisque la cimétidine est distribuée dans le lait maternel, exerçant possiblement un effet supprimeur sur l'acidité gastrique ou inhibant le métabolisme de médicament chez le nouveau-né, l'allaitement ne devrait généralement pas être initié pendant le traitement par MYLAN-CIMETIDINE.

Patients atteints de maladies ou d'affections particulières :

L'**hémodialyse** est considérée comme un moyen inefficace pour réduire la charge corporelle totale de la cimétidine et de ses métabolites. La cimétidine devrait, cependant, être administrée à la fin de la dialyse et à toutes les 12 heures pendant la période inter-dialyse. La **dialyse péritonéale ambulatoire** ne nécessite aucun ajustement du schéma posologique conventionnel de la cimétidine chez l'insuffisant rénal. Les patients dont la **fonction rénale est sévèrement insuffisante** présentent une clairance non-rénale significativement plus faible que les patients avec une fonction rénale normale, suggérant que le métabolisme de la cimétidine peut être altéré chez les patients urémiques, exigeant une réduction de la dose.

La **cirrhose du foie, y compris la cirrhose de Laennec** ne semble pas altérer la pharmacocinétique de la cimétidine. La clairance de la cimétidine semble être prévisible à partir de la clairance de la créatinine et du temps de Quick chez de tels patients. Puisque la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique de la cimétidine semble être accrue chez les patients atteints de cirrhose, donnant lieu à un ratio plus élevé de la concentration plasmatique au niveau du SNC et puisqu'une réduction de l'élimination hépatique de la cimétidine semble possible en raison d'une réduction du débit sanguin hépatique après le traitement par la cimétidine, une surveillance étroite du patient cirrhotique est conseillée. Une réduction de la posologie peu s'avérer nécessaire.

Les **patients brûlés** montrent une clairance accrue de la cimétidine; expliquant l'efficacité de ce médicament chez ces patients. Les schémas posologiques pourraient devoir être altérés pour compenser pour la clairance améliorée de ce médicament.

Interaction médicamenteuse. La cimétidine inhibe le cytochrome hépatique P-450 et l'oxydase de fonction mixte P-448, peut réduire le débit sanguin hépatique et réduit le pH gastrique. La posologie des médicaments métabolisés par les systèmes d'enzymes microsomaux ou ceux avec un rapport élevé d'extraction hépatique pourrait nécessiter un ajustement lorsqu'un traitement concomitant par la cimétidine est amorcé ou interrompu; surtout en ce qui concerne les médicaments avec faibles indices thérapeutiques ou l'administration à des insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Bien que les résultats de l'étude soient controversés, l'alcool est à éviter lors de l'administration de MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine). Pour éviter les réductions en biodisponibilité de cimétidine, les antiacides devraient être pris entre ½ heure et 1 heure avant ou après l'administration de MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine).

Les anticoagulants (p.ex. warfarine) présentent une interaction majeure en raison de la concentration sanguine accrue de la **warfarine** potentialisant possiblement l'hémorragie. Si l'administration concomitante de la warfarine et de la cimétidine ne peut être évitée, on doit porter une attention particulière et déterminer s'il devient nécessaire d'ajuster la posologie de la warfarine en conséquence.

Les antidépresseurs tricycliques interagissent avec la cimétidine en augmentant les concentrations sériques tricycliques, exigeant possiblement un médicament de substitution. L'interaction avec la **théophylline** entraîne des augmentations des concentrations en théophylline (toxicité) exigeant une réduction de l'ordre de 20-40 % de la dose de théophylline.

L'interaction **du métoprolol et du propranolol** avec la cimétidine fait en sorte que leur concentration est doublée, pouvant possiblement entraîner une bradycardie et une hypotension. Le **glibenclamide (glyburide)** entraîne une diminution de la clairance des sulfonilurées, menant possiblement à l'hypoglycémie. On doit administrer la cimétidine au moins 2 heures après l'administration du kétoconazole pour éviter une diminution de l'absorption du kétoconazole. L'interaction de la cimétidine accentue les effets de la **nifédipine**, entraînant une hypotension, une tachycardie. Administrer la cimétidine au moins 2 heures avant la prise de **sucralfate** pour éviter une baisse d'efficacité du sucralfate.

L'interaction de la cimétidine avec les **benzodiazépines métabolisées par oxydation (p.ex. diazépam, chlórdiazépoxyde)** résulte en augmentation des concentrations sériques des benzodiazépines nommées et en effets exagérés, y compris la sédation.

Puisque la surveillance de l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées est déjà une précaution d'usage, il est sage de faire preuve de prudence additionnelle lorsque la cimétidine est administrée en concomitance.

Les interactions de la cimétidine chez les patients utilisant, p.ex., **de la phénytoïne, de la carbamazépine, de l'acide valproïque, de la lidocaïne, de la quinidine, du métronidazole, de la procaïnamide ou du triamtérène** peuvent entraîner une réduction du métabolisme hépatique et une augmentation subséquente des effets secondaires. **Tests de laboratoire :** La cimétidine peut inhiber la réponse histaminique cutanée, entraînant des résultats faussement négatifs

d'analyse de la peau. Les concentrations sériques de la créatinine et de transaminase pourraient être accrues pendant le traitement par la cimétidine.

Renseignements à fournir aux patients : Nous conseillons au médecin de fournir au patient, outre les Renseignements destinés au consommateur, une consultation spécifique au profil du patient, tel que spécifié dans la section PRÉCAUTIONS de la monographie. On doit aussi inclure qu'il faudrait possiblement éviter certains aliments et boissons, ainsi que l'alcool et le tabagisme.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités : Un sondage prospectif auprès de 9 907 patients traités par la cimétidine a révélé 577 réactions indésirables chez 442 patients. Les réactions les plus fréquentes impliquaient le système gastro-intestinal (2,1 %) et le système nerveux central (1,2 %). L'incidence d'effets indésirables graves est faible. Les facteurs de risque de réactions indésirables attribuables au médicament incluent les pathologies multiples, la dysfonction hépatique ou rénale et l'âge avancé en association avec ces facteurs de risque.

Système nerveux central : La dysfonction neurologique peut être causée par la concentration toxique de sulfoxyde de cimétidine, un de principaux métabolites de la cimétidine. Les facteurs qui prédisposent au développement d'une confusion induite par la cimétidine incluent : les fortes doses de cimétidine, l'âge avancé, une maladie psychiatrique préexistante, une piètre fonction rénale, une insuffisance cérébrale, et un traitement simultané par des psychotropes. La confusion, dont la rare occurrence ne représentait que 1 %, est réversible sur interruption de la cimétidine, et les symptômes s'estompent généralement dans les 12 à 48 heures suivant l'arrêt. Cet effet secondaire peut ressembler à un syndrome du sevrage de l'alcool (*delirium tremens*). Le traitement par la cimétidine a également été associé aux étourdissements (2 %), à l'endormissement (2 %), aux maux de tête (3-4 %), ainsi qu'à la somnolence, l'agitation, la léthargie, les hallucinations visuelles, les crises et les troubles de l'élocution. Ces effets secondaires ont principalement été signalés chez les personnes âgées recevant de fortes doses de cimétidine, et chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Parmi les autres effets secondaires du système nerveux signalés et associés à la cimétidine, on compte une sudation accrue, une sécheresse de la bouche, un bourdonnement dans les oreilles, la fatigue, et possiblement une fièvre induite par la cimétidine. Ces effets indésirables ont rarement été signalés, c'est-à-dire, chez moins de 1 % des patients.

Système gastro-intestinal : Des nausées/vomissements provoqués par la cimétidine et une diarrhée passagère de faible intensité ont été signalés chez 1-2 % des patients. Des perforations d'ulcères duodénaux, œsophagiques, et gastriques ont été signalées suite à l'arrêt soudain d'un traitement par la cimétidine. Une pancréatite, qui s'est résorbée après l'arrêt du médicament a été signalée. De rares cas d'hépatites, avec ou sans jaunisse, ont été rapportés chez des patients suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine; cependant, une relation directe n'a pas été établie, et l'affection réagit favorablement au retrait de la cimétidine. Sauf pour de légères élévations des concentrations de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT), la toxicité hépatique associée à la cimétidine est rare.

Système urogénital : De légères augmentations des concentrations plasmatiques de créatinine ne sont pas progressives et ont tendance à disparaître vers la fin du traitement. Un rare cas de néphrite interstitielle aiguë (biopsie) associée à la cimétidine, avec fièvre, malaise, légère éosinophilie et évidence de réduction de la fonction rénale, semble être une réaction d'hypersensibilité, qui s'est promptement améliorée lors du retrait de la cimétidine. Une légère gynécomastie bilatérale, et une sensibilité dans les seins, autant chez les hommes que chez les femmes, ont été signalées après un mois de traitement; cependant, on n'a décelé aucun signe de dysfonction endocrinienne. La gynécomastie peut être reliée au faible effet antiandrogène de la cimétidine. On a signalé une incidence de rare à 1 % pour la diminution de libido ou l'impuissance.

Hématologie : Des cas de thrombocytopénie et d'anémie aplasique ont été signalés. Agranulocytose, neutropénie et autres dyscrasies sanguines sont plus susceptibles de survenir chez des patients souffrant de graves maladies concomitantes ou subissant divers traitements oncologiques. Avec une surveillance appropriée, ces affections sont réversibles.

Dermatologie : Diverses formes d'éruptions cutanées et d'urticaires ont été signalées. Les réactions allergiques (hypersensibilité, anaphylaxie, vasculite) sont rares avec le traitement par la cimétidine. On a reçu des rapports sporadiques signalant que des réactions dermatologiques généralisées graves, telles que le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique, l'érythème multiforme, ou l'érythrodermie exfoliative pouvaient se manifester chez des patients recevant un traitement par la cimétidine.

Système cardiovasculaire : Il est nécessaire de surveiller le patient cardiaque sous traitement par la cimétidine afin d'éviter la rare tachycardie.

Autres systèmes de l'organisme : Une alopecie réversible, ainsi qu'une arthralgie et une myalgie réversibles ont été rapportées. On a reçu des rapports de douleur dans les articulations ou les muscles, et une exacerbation de symptômes articulaires chez des patients souffrant d'arthrite préexistante.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Les patients, surtout les plus âgés et les insuffisants rénaux et/ou hépatiques, auxquels on administre de fortes doses à long terme, ou des doses expérimentalement excessives de cimétidine, doivent être surveillés pour déterminer la gravité des symptômes pouvant indiquer des paramètres de surdosage, dans quel cas on pourrait immédiatement amorcer un retrait contrôlé de la cimétidine. Les deux cas suivants sont des cas de récupération après surdosage de cimétidine :

Un homme de 25 ans, après avoir pris 12g de cimétidine, présentait une désorientation et une élocution insensée. Il s'est complètement rétabli après 24 heures.

Un homme de 35 ans, après avoir pris cent vingt comprimés de cimétidine de 200 mg en concomitance avec 400 mg d'oxazépam, a été inconscient pendant 6 heures. Il a répondu favorablement à la diurèse forcée.

Traitement : Puisque le surdosage oral de cimétidine peut produire des crises, ainsi que des urgences cardio-vasculaires, et puisqu'aucun antidote spécifique n'existe pour une surdose par un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine est disponible, le traitement en est un de soutien visant à soulager les symptômes; on suggère aussi ce qui suit :

Induction de vomissements et/ou utilisation du lavage gastrique;
Diazépam intraveineux pour les crises;
Atropine pour la bradycardie;
Lidocaïne pour les arythmies ventriculaires; et
Surveillance continue en laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Guide posologique pour la cimétidine chez les insuffisants rénaux

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose (mg)
>30	800/jour
15-30	600/jour
5-14	400/jour
5-15	

Guide posologique pour la cimétidine par groupe d'âge de patients

Enfants (3-16 ans) Bienfaits/risques		15-20 mg/Kg/jour
Âgés (65 ans et plus)	65-75	600 mg/jour
	76-84	400 mg/jour
	85	200 mg/jour

La présence d'insuffisance rénale et/ou hépatique dans un groupe posologique en fonction de l'âge doit entraîner à une réduction additionnelle de la dose.

L'utilisation d'antiacides pour le soulagement de la douleur devrait être prévu ½ - 1 heure avant, ou après l'administration de MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine), pour éviter une diminution de l'absorption de la cimétidine. On doit éviter la consommation de breuvages alcooliques pendant l'administration de MYLAN-CIMETIDINE (comprimés de cimétidine).

Ulcère duodéal :

Actuellement, pour le traitement d'un ulcère duodéal actif, le régime posologique de 800 mg de MYLAN-CIMETIDINE au coucher est considéré comme étant la posologie de choix pour les

adultes. D'autres schémas posologiques pour adultes sont : 300 mg quatre fois par jour, aux repas et au coucher; 400 ou 600 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher; 200 mg 3 fois par jour avec une dose additionnelle de 400 mg au coucher. La dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 2400 mg par jour, en doses fractionnées. Bien que la guérison peut survenir pendant les deux premières semaines de traitement chez certains patients et en quatre semaines chez d'autres, le traitement doit normalement être poursuivi pendant 4 à 6 semaines, ou, jusqu'à ce qu'on obtienne une guérison complète. L'utilisation de la cimétidine à la posologie thérapeutique complète pour des périodes de plus de 6-8 semaines est rarement nécessaire pour guérir les ulcères duodénaux. Une dose quotidienne au coucher à raison de 1600 mg de cimétidine chez certains gros fumeurs atteints d'un ulcère duodéal démontré par endoscopie (>1cm) s'est révélé produire une guérison plus rapide chez certains patients d'ulcère.

Entretien : Traitement d'un ulcère duodéal récurrent : 300 mg de MYLAN-CIMETIDINE deux fois par jour ou 400 mg de MYLAN-CIMETIDINE une fois par jour au coucher pendant 6 à 12 mois. On a rapporté que certains patients ont été traités à raison de 400 mg de cimétidine au coucher pendant une période de cinq ans.

Ulcère gastrique :

Le traitement par la cimétidine ne doit pas être institué à moins qu'une évaluation radiologique et endoscopique ne démontre que l'ulcère gastrique est bénin. Actuellement, pour le traitement d'un ulcère gastrique bénin actif, l'administration de 800 mg de MYLAN-CIMETIDINE au coucher est le schéma posologique de préférence pour la plupart des patients en raison de la conformité optimal des patients et de la diminution d'interactions médicamenteuses. D'autres schémas posologiques pour adultes sont : 300 mg quatre fois par jour, avec les repas et au coucher; ou 600 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher. Une dose quotidienne ne devrait normalement pas excéder 2400 mg en doses fractionnées. Bien que la guérison puisse survenir dans les premières 2 à 4 semaines chez certains patients, le traitement devrait se poursuivre pendant 4 à 6 semaines, ou, jusqu'à ce que la guérison endoscopique soit démontrée. On n'a pas établie l'efficacité d'un traitement pour ulcères gastriques dépassant les 8 semaines. Chez un patient avec un ulcère gastrique qui persiste après 8 à 12 semaines de traitement par la cimétidine ou qui réapparaît peu de temps après l'arrêt du traitement, un cancer gastrique devrait être soupçonné.

Une dose pédiatrique **bienfait/risque** de 20-40 mg/Kg/jour peut être administrée en doses fractionnées dans les cas d'ulcère duodéal ou gastrique aigu. Les insuffisants rénaux et/ou hépatiques dans ce groupe doivent ajuster la dose de cimétidine à la baisse.

On conseille fortement de surveiller les patients qui sont traités par de fortes doses ou par des doses complètes de cimétidine sur une longue période de temps pour prévenir tout symptôme de surdosage.

Hypersécrétions gastriques (p. ex.: syndrome de Zollinger-Ellison, mastocytose systémique, adénomes endocriniens multiples) : La posologie habituelle du traitement orale pour adultes est de 300 mg 4 fois par jour, avec les repas et au coucher. Une posologie plus élevée peut s'avérer nécessaire chez certains patients, mais ne devrait pas dépasser 2 400mg par jour. Les

augmentations de doses devraient se faire en augmentant la fréquence d'administration. Le traitement devrait se poursuivre aussi longtemps que cliniquement indiqué.

Reflux gastro-œsophagien : Pour soulager les symptômes, la posologie habituelle de cimétidine par voie orale pour adultes varie de la dose plus faible de 300 mg 4 fois par jour, avec les repas et au coucher, au schéma à 400 mg 4 fois par jour, avec les repas et au coucher, ou de 800 mg deux fois par jour, au matin et au coucher. On signale que la posologie et la durée du traitement pour les adultes seraient de 800 mg à 1600 mg quotidiennement pendant 8-12 semaines.

ATTENTION : 40-80 mg/Kg/jour de cimétidine, fractionnée en 4 doses ou plus en tant que dose pédiatrique **Bienfait/Risque**, peuvent être utilisés pour les cas aigus de reflux gastro-œsophagien. On doit ajuster la posologie correctement chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

Ulcères gastriques induits par les AINS : Les lignes directrices de la pratique clinique suggèrent de cesser la prise d'AINS si possible. Pendant la période de traitement, un médicament substitut approprié doit être envisagé pour soulager la douleur. Les patients à haut risque dans ce groupe devraient être considérés pour un traitement par le Misoprostol à raison de 1200 µg administré par voie orale, 4 fois/jour.

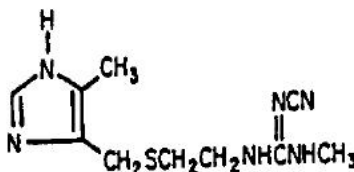
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Cimétidine USP

Nom chimique : Guanidine,N"-cyano-N-méthyl-N"-[2-[[[5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)méthyl]thio]éthyl]-

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₆N₆S

Poids moléculaire : 252,35

Propriétés physiques : Poudre cristalline blanche à blanchâtre; inodore ou légère odeur de mercaptan.

Solubilité : Soluble dans l'alcool et dans le polyéthylène glycol 400. Librement soluble dans le méthanol. Modérément soluble dans l'alcool isopropylique. Légèrement soluble dans l'eau et dans le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'éther.

pKa : 7,09

pH : Seulement légèrement soluble dans l'eau.

Points de fusion : 139° – 144°C

COMPOSITION : Comprimés de cimétidine, USP

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique pour les comprimés de 300,400 et 600 mg

Stéarate magnésium, glycolate d'amidon sodique, povidone pour les comprimés de 800 mg

Comprimés

300 mg	Vert Opadry II (Y-22-11031-A)
400 mg	Vert Opadry II (Y-22-11031-A)
600 mg	Vert Opadry II (Y-22-11031-A)
800 mg	Orange OpaSpray K-1-2302, hydroxypropyl méthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol.

Recommandations de stabilité et de conservation : Conserver à température ambiante (15°C – 30°C) dans un contenant hermétique, résistant à la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES :

300 mg	Comprimés ronds, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 300 sur l'autre.
400 mg	Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 400 sur l'autre.
600 mg	Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 600 sur l'autre.
800 mg	Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule de couleur pêche avec rebords biseautés; G sur une face et CM 800 sur l'autre.

Les comprimés MYLAN-CIMETIDINE sont sans alcool, sans gluten, sans tartrazine, sans sucrose, sans sulfite et sans lactose.

Les comprimés MYLAN-CIMETIDINE de 800 mg sont sans sodium. Les autres formes posologiques contiennent < 1mmol (< 1mg) de sodium.

ENERGIE : Comprimé de 300 mg = 0,4 kj (0,1 kcal),
Comprimé de 400 mg = 0,8 kj (0,2 kcal),
Comprimé de 600 mg = 1,2 kj (0,3 kcal),
Comprimé de 800 mg = 2,9 kj (0,7 kcal).

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
Pr MYLAN-CIMETIDINE
(Comprimés de cimétidine)

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES :

- | | |
|--------|---|
| 300 mg | Comprimés ronds, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 300 sur l'autre. |
| 400 mg | Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 400 sur l'autre. |
| 600 mg | Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule vert pâle; G sur une face et CM 600 sur l'autre. |
| 800 mg | Comprimés ellipsoïdes, biconvexes, enrobés d'une pellicule de couleur pêche avec rebords biseautés; G sur une face et CM 800 sur l'autre. |

MYLAN-CIMETIDINE (CIMÉTIDINE) EST DISPONIBLE UNIQUEMENT SUR PRESCRIPTION

ACTION : MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine) est un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine ou H₂-bloquant. Il diminue la quantité d'acide gastrique et indirectement la quantité de pepsine. Cette action est nécessaire pour traiter et prévenir les troubles de l'acide et de la pepsine du système gastro-intestinal.

UTILISATIONS: MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine) est utilisé pour traiter et prévenir les affections suivantes :

- Ulcère duodéal
- Ulcère gastrique non-malin
- Reflux gastro-œsophagien
- Syndrome de Zollinger Ellison (trouble d'hypersécrétion)

L'utilisation de MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine) pour d'autres troubles gastro-intestinaux doit également dépendre du diagnostic de votre médecin.

Le traitement d'entretien sert à prévenir la récurrence (rechute) des ulcères.

CONSERVEZ TOUT MÉDICAMENT, DONT CELUI-CI, HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration d'antiacides pour le soulagement de la douleur devrait être prévue une demi-heure à une heure avant, ou après l'administration de MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine), pour éviter une diminution d'absorption de la cimétidine.

On devrait éviter de boire de l'alcool lorsque sous traitement par MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine).

ULCÈRE DUODÉNAL ET ULCÈRE GASTRIQUE

- 800 mg au coucher
- 300 mg quatre fois par jour, avec les repas et au coucher
- 400 ou 600 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher
- 200 mg trois fois par jour aux repas, plus une dose additionnelle de 400 mg au coucher
- Une dose quotidienne ne devrait dépasser 2 400 mg en doses fractionnées

Enfants et personnes âgées : Tel que prescrit par votre médecin.

Traitement d'entretien: Ulcère duodéal
Adultes : 300 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher, ou 400 mg seulement au coucher, ou tel que prescrit par votre médecin.

Enfants et personnes âgées : Tel que prescrit par votre médecin.

Prenez MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine) tel que prescrit par votre médecin pour la totalité de la période de traitement, même si vous commencez à vous sentir mieux.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN Tel que prescrit par le médecin.

- 300 mg quatre fois par jour, avec les repas et au coucher
- 400 mg quatre fois par jour, avec les repas et au coucher.
- 800 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher.
- Le traitement habituel dure de 8 à 12 semaines.

SYNDROME

ZOLLINGER ELLISON : **Tel que prescrit par le médecin**

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatédine, ou tout ingrédient de leur préparation.

Informez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique aux médicaments précités.

PRÉCAUTIONS:

Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien, si vous prenez ou avez l'intention de prendre des médicaments avec ou sans ordonnance, ainsi que si vous êtes allergique à certains aliments ou agents de conservation. Puisque plusieurs médicaments, y compris l'alcool, interagissent avec la cimétidine et causent des effets secondaires, il est prudent d'éviter ces médicaments pendant le traitement par MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine). **Informez votre médecin** si vous souffrez ou avez récemment souffert d'un problème médical, tel qu'une maladie des reins et/ou du foie.

Personnes âgées/enfants :

Tel que prescrit par le médecin, la posologie doit être soigneusement contrôlée. Les patients âgés peuvent ressentir de la confusion et des étourdissements.

Grossesse :

Aucune étude adéquate n'a été menée chez les êtres humains; donc, **informez votre médecin**, si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte. MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine) ne devrait être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels.

Mères qui allaitent :

Puisque la cimétidine est distribuée dans le lait maternel, l'allaitement ne devrait pas être envisagée, sauf après discussion avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES :

La fréquence des effets secondaires graves est faible. Les facteurs de risque pour les réactions d'effets secondaires incluent les pathologies multiples, une dysfonction hépatique et/ou rénale, les interactions médicamenteuses avec MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine), et l'âge avancé en association avec ces facteurs de risque. Les effets secondaires réversibles de légers à gênants sont : maux de tête, étourdissements, somnolence, sudation accrue, sécheresse de la bouche, bourdonnement dans les oreilles, fatigue, confusion, nausée/vomissements, diarrhée, douleurs articulaires ou musculaires, diminution du désir sexuel (aux doses élevées), enflure ou sensibilité des seins autant chez les hommes que chez les femmes, et éruption cutanée. On a

signalé une perte de cheveux réversible. La plupart des effets secondaires peuvent disparaître en cours de traitement. Des éruptions cutanées graves, irrégularités cardiaques et fièvre devraient être signalées à votre médecin; ses effets sont réversibles en réduisant la dose de médicament. Vous devriez signaler à votre médecin, infirmière ou pharmacien toute manifestation ou tout effet secondaire des suites du traitement par MYLAN-CIMETIDINE (cimétidine).

CONSERVATION : Conservez à température ambiante (15°C-30°C) dans des contenants hermétiques résistants à la lumière.

**DÉFAITES-VOUS, DE FAÇON SÉCURITAIRE, DE TOUT MÉDICAMENT PÉRIMÉ
ET DE TOUT MÉDICAMENT DONT VOUS N'AVEZ PLUS BESOIN**

PHARMACOLOGIE PRÉCLINIQUE

PHARMACODYNAMIE

In vitro et *in vivo*, la cimétidine par voie orale ou intraveineuse agit comme un antagoniste compétitif des récepteurs H₂ de l'histamine. La cimétidine, qu'elle soit administrée par voie orale ou intraveineuse, inhibe la sécrétion acide basale (non-stimulée) et celle stimulée par l'histamine ou la pentagastrine, mais est généralement beaucoup moins efficace à inhiber les sécrétions acides stimulées par le carbachol.

Des études expérimentales contrôlées ont démontré qu'un prétraitement par la cimétidine protège contre l'ulcération gastrique causée par le stress, la ligature pylorique et un traitement par l'aspirine, ou l'indométacine, et les ulcères duodénaux induits par le carbachol-histamine. La cimétidine protège également les cobayes contre l'ulcération induite par l'histamine. La cimétidine ne prévient pas les ulcères gastriques produits par la sérotonine ou la réserpine chez les rats. L'administration orale de cimétidine pendant 10-12 jours consécutifs a accéléré la guérison spontanée d'ulcères gastriques et duodénaux produits par l'acide acétique chez les rats.

On a administré de la cimétidine à un chien conscient *Haidenhain pouch-fitted* sous forme de poudre dans une capsule de gélatine dure. Une dose de 20 gmoles/Kg a donné lieu à une inhibition moyenne de 90 % de la sécrétion acide gastrique maximale stimulée par l'histamine. L'effet maximal a été mesuré entre 1,25 et 1,50 heures après l'administration. Une dose par voie orale de 100 µmoles/Kg était nécessaire chez le rat affamé depuis 24-heures, pour presque complètement abolir la sécrétion gastrique basale.

Le traitement par voie orale par 450 mg/chien/jour de cimétidine, en trois doses fractionnées pendant 14 jours, a accéléré la guérison des ulcères acides acétiques duodénaux, mais semblait avoir peu d'influence sur les ulcères gastriques.

De fortes doses de cimétidine inhibent significativement la formation d'œdème dans le muscle squelettique du rat brûlé. La dose efficace minimale jusqu'à 4 heures après la blessure était entre 0,1 à 0,2 mg/g de poids corporel.

PHARMACOCINÉTIQUE

Chez les rats et les chiens, la cimétidine est rapidement **absorbée** et la demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure.

La cimétidine est largement **distribuée** à travers tous les tissus, sauf dans le cerveau et la thyroïde; desquels, exception faite du foie, des reins et du cortex surrénal, elle est rapidement éliminée. Puisque la **liaison plasmatique** était inférieure à 85 % chez le rat, le chien et l'homme, elle n'affecte probablement pas le temps durant lequel la cimétidine est présente dans la circulation.

Espèces	Concentration plasmatique C-Cimétidine	% Liaison plasmatique
Rat	0,5 – 50 µM	9,6 % - 23,3 %
Chien	0,5 - 50 µM	6,7 % - 23,8 %
Homme	0,2-200 µM	18,0 %- 26,3 %

Le chien et le rat sont des modèles appropriés pour investiguer la diffusion passive et le retrait de la cimétidine dans le liquide céphalorachidien.

Élimination et métabolisme : Lorsque la C-cimétidine a été administrée par voie orale à des rats mâles, 58 % de la dose (30 mg/Kg) a été excrétée dans l'urine de 24 heures, dont ~ 50 % était de la cimétidine. Dans l'urine de 24 heures des rates, 74 % de la radioactivité représentait la cimétidine inchangée. Chez les chiens, après l'administration orale (30 mg/Kg) de cimétidine, 81 % de la radioactivité était excrétée dans l'urine de 24 heures, dont ~ 75 % était de la cimétidine. Les suivantes démontrent l'excrétion urinaire et fécale chez les chiens après l'administration orale de 30 mg/Kg (2,21 µCi/Kg) et intraveineuse de 30 mg/Kg (0,82 µCi/Kg) de cimétidine:

TEMPS (Hr)	RADIOACTIVITÉ RÉCUPÉRÉE	
	Orale (% de la dose)	Intraveineuse (% de la dose)
Urine : 0-24		
24-48	80,6 ± 4,33	84,2 ± 4,36
48-72	9,9 ± 1,85	8,3 ± 3,53
Total	91,9 ± 2,19	93,3 ± 2,95
Fèces : 0-24	-----	0,9 ± 0,48
24-48	3,4 ± 0,76	1,1 ± 0,76
48-72	2,1 ± 1,5	1,0 ± 0,52
72-96	0,8 ± 0,60	0,7 ± 0,33
Total	6,3 ± 1,23	3,7 ± 1,07
RECOUVREMENT TOTAL:	98,2 ± 1,45	97,0 ± 2,22

La sulfoxyde est le principal métabolite chez les rats, les chiens, et l'homme.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Chez les chiens, la valeur de DL₅₀ de la cimétidine après l'administration orale d'une solution était de ~ 2600 mg/Kg. Le décès est survenu dans les 4 heures suivant l'administration de la dose et était précédé de convulsions cloniques, indiquant une pénétration possible dans le SNC aux fortes doses. Les animaux qui sont morts présentaient des concentrations sanguines maximales de cimétidine dépassant 770 gM. Les valeurs de DL₅₀ suivantes, utilisant la cimétidine sous forme de solution, impliquaient des groupes de 10 animaux/sexe/espèce.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DL ₅₀ (mg/Kg)
Souris	iv	150
Souris	ip	470
Souris	po	2600
Rat	iv	106
Rat	ip	650
Rat	po	5000
Hamster	ip	880
Hamster	po	4000

Tous les décès sont survenus au cours des 24 heures suivant l'administration de la dose, mais la plupart d'entre eux sont survenus au cours des 2 premières heures. Aucune différence significative de toxicité n'a été observée entre les sexes.

Toxicité chronique :

Études portant sur l'administration de doses répétées de cimétidine par voie orale sur le rat 950 mg/Kg (680 fois la DI₅₀ intra-duodénale estimée pour l'inhibition de sécrétion acide gastrique stimulée chez le rat anesthésié)

- 30 jours :** Salivation excessive, légère augmentation des poids du foie, taux d'hémoglobine légèrement bas chez les femelles.
- 90 jours :** Salivation excessive, légère incontinence du périnée, légère augmentation des poids du foie.
- 6 mois :** Salivation excessive, légère incontinence du périnée, augmentation des poids du foie, prostates et vésicules séminales plus légères que celles des témoins.
- 12 mois :** Salivation excessive, légère incontinence du périnée, augmentation des poids du foie, prostates et vésicules séminales plus légères que celles des témoins.
- 24 mois :** Salivation excessive, légère incontinence du périnée, augmentation des poids du foie, prostates et vésicules séminales plus légères que celles des témoins.

378 mg/Kg

- 30 jours :** Taux d'hémoglobine légèrement bas chez les femelles.
- 90 jours :** Aucun résultat signalé.
- 6 mois :** Augmentation des poids du foie chez les mâles. Vésicules séminales plus légères que celles des témoins.
- 12 mois :** Prostates un peu plus légères que celles des témoins.
- 24 mois :** Prostates et vésicules séminales plus légères que celles des témoins.

Études portant sur l'administration de doses répétées de cimétidine par voie orale sur le chien

504 mg/Kg (203 fois la DI_{50} estimée pour l'inhibition de sécrétion acide gastrique stimulée maximalement).

- 3 mois :** Aucun résultat signalé.
- 6 mois :** Tachycardie passagère et perte de poids rapide (premières semaines). Foie légèrement endommagé. Petites prostates. Un chien sacrifié (foie et rein endommagés).
- 12 mois :** Tachycardie passagère et perte de poids rapide (premières semaines). Aucun dommage au foie. Un chien sacrifié (foie et rein endommagés).

336 mg/ Kg

- 3 mois :** Tachycardie passagère et perte de poids rapide (premières semaines). Petites prostates.
- 6 mois :** Tachycardie passagère. Petites prostates.
- 12 mois :** Tachycardie passagère. Petites prostates.

La dose de **144 mg/Kg** chez les chiens a donné lieu à des petites prostates après **6 mois** et **12 mois**. La dose de **41 mg/Kg** après **6 mois** a donnée lieu à de petites prostates. L'hématologie et histopathologie, y compris l'intestin, étaient normales.

CANCÉROGÉNÉICITÉ/MUTAGÈNESE

Dans une étude de toxicité de 24 mois, menée chez des rats auxquels on a administré des doses de 150, 378, et 950 mg/Kg/jour, on a observé une légère augmentation de l'incidence de tumeurs à cellules de Leydig bénignes dans chaque groupe posologique. Ces tumeurs étaient fréquentes chez les témoins ainsi que chez les groupes traités. La différence est devenue apparente seulement chez les rats âgés.

Aucun cas de mutagenèse attribuable à la cimétidine n'a été signalé chez les animaux de laboratoire.

REPRODUCTION/TÉRATOLOGIE

Dans une étude de fertilité dans lequel les rats ont reçu des doses orales de 950 mg/Kg de cimétidine par jour pendant 70 jours avant l'accouplement, aucun effet n'a été observé ni au niveau de la performance d'accouplement ni au niveau de la fertilité.

Après avoir administré des doses orales allant jusqu'à 950 mg/Kg de cimétidine à des rats, lapins, et souris gravides, on n'a seulement observé la perte de quelques embryons de plus que chez les témoins entre l'ovulation et l'implantation.

Des études tératologiques ont été complétées chez le rat, le lapin et la souris, tous à raison de doses orales allant jusqu'à 950 mg/Kg de cimétidine par jour. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anonymous: Ranitidine versus cimétidine in peptic ulcer. Unwanted effects, pp.57-58, in: Drug Ther Bull 1981, 20(15): 57-59
2. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA: Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. Cimétidine on p.222 & 231 in: Clin Pharmacokinet 1988, 14: 217-240
3. Benrimoj ShI, Langford JH, Bowden MG, Triggs EJ: Switching drug availability from prescription only to over the-counter status. Are elderly patients at increased risk. Drugs Aging 1995, 7(4): 255-265 (256) (257)
4. Bodemar G, Norlander B, Fransson L, Walan A: The absorption of cimétidine before and during maintenance treatment with cimétidine and the influence of a meal on the absorption of cimétidine - Studies in patients with peptic ulcer disease. Br J Clin Pharmacol 1979, 7: 23-31
5. Boeldager PAC, Jensen JB, Nielsen LP, Larsen N-E, Hvidberg EF: Pharmacokinetics of cimétidine in patients undergoing hemodialysis. Nephron 1983, 34: 159-163
6. Brimblecombe RW, Parsons ME: Histamine H₂-receptor antagonists. pp.329-352 in: Goldberg ME (ed): Pharmacological and biochemical properties of drug substances. APA/APS Washington 1977, 420p. (McGill QV 4 P5362 Vol.1)
7. Brimblecombe RW, Duncan WAM, Durant GJ, Emmett JC, Ganellin CR, Parsons ME: Cimétidine - A non-thiourea H⁻-receptor antagonist. J Int Med Res 1975, 3: 86-92 (9'91)
8. Brimblecombe RW, Duncan WAM, Durant GJ, Emmett C, Ganellin CR, Leslie GB, Parsons ME: Characterization and development of cimétidine as a histamine H₂-receptor antagonist. Gastroenterology 1978, 74: 339-347 (344)
9. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Cimétidine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. Drugs 1978, 15: 93-131
10. Cello JP, Oie S: Cimétidine disposition in patients with Laennec's cirrhosis during multiple dosing therapy. Eur J Clin Pharmacol 1983, 25: 223-229
11. Chin TWF, Macleod SM, Fenje P, Baltodano A, Edmonds JF, Soldin SJ: Pharmacokinetics of cimétidine in critically ill children. Pediatr Pharmacol 1982, 2: 285-292
12. Drayer DE, Romankiewicz J, Lorenzo B, Reidenberg MM: Age and renal clearance of cimétidine. Clin Pharmacol Ther 1982, 31(1): 45-50

13. Feldman M, Burton ME: Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid peptic diseases. (Part I of II) N E J M 1990, 323(24): 1672-1680
14. Feldman M, Burton ME: Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid peptic diseases. (Part II of II): H₂ blockers in peptic ulcer disease. N E J M 1990, 323(25): 1749-1755
15. Festen HPM, Lamers CBH, Van Tongeren JHM: Cimétidine in clinical use. A review. Neth J Med 1980, 23: 210-217 (212)
16. Freston JW: Drugs five years later. Cimétidine. II. Adverse reactions and patterns of use. Ann Intern Med 1982, 97(5): 728-734
17. Freston JW: Cimétidine. I. Developments, pharmacology and efficacy. Ann Intern Med 1982, 97: 571-580
18. Unpublished internal data.
19. Grahnen A, Jameson S, Loof L, Tyllstrom J, Lindstrom B: Pharmacokinetics of cimétidine in advanced cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol 1984, 26: 347-355
20. Guay DRP, Matzke GR, Bockbrader HN, Dancik J: Comparison of bioavailability and pharmacokinetics of cimétidine in subjects with normal and impaired renal function. Clin Pharm 1983, 2: 157-162
21. Gugler R, Fuchs G, Dieckman M, Somogyi AA: Cimétidine plasma concentration-response relationships. Clin Pharmacol Ther 1981, 29(6): 744-748
22. Howe JP, McGowan WAW, Moore J, McCaughey W, Dundee JW: The placental transfer of cimétidine (200mg i.v.). Anaesthesia 1981, 36: 371-375
23. Kogan FJ, Sampliner RE, Mayersohn M, Kazama RM, Perrier D, Jones W, Michael UF: Cimétidine disposition in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Pharmacol 1983, 23: 252-256
24. Larsson R, Erlanson P, Bodemar G, Walan A, Bertla , Fransson L, Norlander B: The pharmacokinetics of cimétidine and its sulphoxide metabolite in patients with normal and impaired renal function. Br J Clin Pharmacol 1982, 13: 163-170
25. Lloyd ChW, Martin WJ, Taylor BD: The pharmacokinetics of cimétidine and metabolites in a neonate. Drug Intell Clin Pharm 1985, 19(March): 203-20
26. Martyn JAJ, Greenblatt DJ, Abernethy DR., Increased cimétidine clearance in burn patients. JAM A 1985, 253(9): 1288-1291

27. Matsuyama JR, Lee DK: The development of clinical practice guidelines for treatment of peptic acid diseases in a VA ambulatory care clinic. *Pharmacotherapy* 1995, 15(5): 608-613 (611-612)
28. Mitchell SC, Idle JR, Smith RL: The metabolism of [¹⁴C]-cimetidine in man. *Xenobiotica* 1982, 12(5): 283-292
29. Nation RL, Ilett KF, Tjokrosetio R, Oh TE, Cameron P, Thompson W: Pharmacokinetics of cimetidine in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1984, 26: 341-346
30. Okabe S, Takeuchi K, Murata T, Urushidani T: Effects of cimetidine on healing of chronic gastric and duodenal ulcers in dogs. *Am J Digest Dis* 1978, 23(2): 166-168
31. Okolicsanyi L, Venuti M, Orlando R, Lirussi F, Nassuato G, Benvenuti C: Oral and intravenous pharmacokinetics of cimetidine in liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982, 20(10): 482-487
32. Sawyer D, Conner ChS, Scalley R: Cimetidine: Adverse reactions and acute toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1981, 38: 188-197
33. Somogyi A, Gugler R: Clinical pharmacokinetics of cimetidine. *Clin Pharmacokinet* 1983, 8: 463-495
34. Somogyi A, Gugler R: Cimetidine excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979, 7: 627-629 (Letter)
35. Strom BL, Carson JL, Schinnar R, Shaw M: Is cimetidine associated with neutropenia? *Am J Med* 1995, 99(Sep): 282-289
36. Taylor DC, Cresswell PR, Bartlett DC: The metabolism and elimination of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, in the rat, dog, and man. *Drug Metab Dispos* 1978, 6(1): 21-29
37. Weiner IM, Roth L: Renal excretion of cimetidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981, 216(3): 516-520
38. Yoshioka T, Monafó WW, Ayvazian VH, Deitz F, Flynn D: Cimetidine inhibits burn edema formation. *Am J Surg* 1978, 136: 681-685
39. Ziemniak JA, Cersosimo RJ, Russo J Jr, Moran DM, Kablitz C, Schentag JJ: Rebound following hemodialysis of cimetidine and its metabolites. *Am J Kidney Dis* 1984, 3(6): 433-435
40. Ziemniak JA, Wynn RJ, Aranda JV, Zarowitz BJ, Schentag JJ: The pharmacokinetics and metabolism of cimetidine in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984, 7: 3-38

41. Ziemniak JA, Shank RG, Schentag JJ: The partitioning of cimétidine into canine cerebrospinal fluid. *Drug Metab Dispos* 1984, 12(2): 217-221
42. Zuzuki H, Sawada Y, Sugiyama Y, Iga T, Hanano MH: Saturable transport of cimétidine from cerebrospinal fluid to blood in rats. *J Pharmacobio-Dyn* 1985, 8: 73-76