

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**PrAPO-CIMETIDINE****Solution orale de chlorhydrate de cimétidine****300 mg de cimétidine/5 mL****ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS H₂ DE L'HISTAMINE****APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION :**
21 août 2020

Numéro de contrôle : 238582

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-CIMETIDINE
Solution orale de chlorhydrate de cimétidine
300 mg de cimétidine/5 mL

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. Elle représente donc une nouvelle classe d'agents pharmacologiques appelés antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.

La cimétidine n'est pas un anticholinergique. Des études ont montré que la cimétidine inhibe à la fois la sécrétion d'acide gastrique basal diurne et nocturne. La cimétidine inhibe également la sécrétion d'acide gastrique activée par les aliments, l'histamine, la pentagastrine, la caféine et l'insuline. Sa capacité à inhiber la sécrétion d'acide gastrique par ce mode d'action unique fournit une nouvelle approche thérapeutique des troubles gastro-intestinaux liés à l'acidité gastrique. Outre ses effets antisécrétoires, la cimétidine possède également des propriétés cytoprotectrices.

Dans les études thérapeutiques, les patients atteints de lésions ou d'ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont obtenu un soulagement symptomatique et une guérison lorsque la cimétidine a été administrée en concomitance avec le traitement existant par des AINS.

La cimétidine est rapidement absorbée après l'administration par voie orale. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures. Sa principale voie d'élimination est l'urine.

Le degré et la durée d'inhibition de la sécrétion basale et de la sécrétion stimulée d'acide gastrique sont liés à la dose; les données suggèrent qu'un schéma posologique de 1,2 g par jour en doses fractionnées peut produire une inhibition de 80 % ou plus sur une période de 24 heures. La cimétidine à 300 mg a réduit la sécrétion totale de pepsine en raison de la diminution du volume de suc gastrique. Le médicament n'a eu aucun effet sur le taux de vidange gastrique ou sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La cimétidine est utilisée comme principal traitement des troubles où l'inhibition de l'acide gastrique est susceptible d'être bénéfique, notamment :

- Traitement des ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques non malins
- Prophylaxie de l'ulcère duodéal ou gastrique récurrent

- Reflux gastro-œsophagien
- Hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison, à la mastocytose systémique et à plusieurs adénomes endocriniens
- Traitement d'appoint dans la prise en charge de la fibrose kystique chez l'enfant
- Traitement des lésions (ulcères, érosions) et des symptômes gastro-intestinaux induits par les AINS et prévention de leur récurrence.

CONTRE-INDICATIONS

La cimétidine est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament.

PRÉCAUTIONS

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

À ce jour, l'expérience d'utilisation de la cimétidine chez les femmes enceintes est limitée.

Aucune conséquence grave n'a été signalée. Des études de reproduction sur le rat, la souris et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur la fécondité et aucun signe d'atteinte chez le fœtus attribuable à la cimétidine. Des études ont démontré que la cimétidine traverse la barrière placentaire. Le médicament est également excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données valables sur l'allaitement chez l'être humain. La cimétidine ne devrait être administrée aux femmes enceintes ou qui allaitent ou aux femmes en âge de procréer que si le médecin juge que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Dans des essais cliniques sur la prévention de la pneumonie par inhalation de liquide gastrique chez des femmes subissant une césarienne ou un accouchement par voie vaginale, la cimétidine n'a pas eu d'effets néfastes sur le fœtus.

INSUFFISANCE RÉNALE

Comme la cimétidine est excrétée par les reins, une dose réduite en fonction de la clairance de la créatinine doit normalement être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme les taux circulants de cimétidine sont réduits par l'hémodialyse, la cimétidine doit être administrée après le traitement par hémodialyse. Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients sous dialyse péritonéale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En raison, apparemment, de l'effet exercé sur certaines enzymes microsomiales, la cimétidine a parfois entraîné des changements cliniquement significatifs dans le métabolisme de certains médicaments (anticoagulants de type warfarine, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde, lidocaïne, diazépam, théophylline et nifédipine), retardant l'élimination et augmentant les concentrations sanguines de ces médicaments.

Les benzodiazépines métabolisées autrement que par l'intermédiaire du système hépatique n'exercent pas cet effet. Puisque des effets cliniquement significatifs ont été associés aux anticoagulants de type warfarine, une surveillance étroite du temps de prothrombine est

recommandée et un ajustement de la dose d'anticoagulant peut s'avérer nécessaire lorsque la cimétidine est administrée en concomitance. On a également signalé que l'interaction avec la phénytoïne peut produire des effets cliniques indésirables.

Lorsque l'on commence ou que l'on arrête l'administration de cimétidine dans le cadre d'un traitement d'association, il se peut que l'on doive ajuster la posologie des médicaments mentionnés précédemment et d'autres médicaments métabolisés de façon similaire afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales et sûres.

L'administration concomitante de cimétidine et d'AINS n'entraîne aucune baisse d'efficacité d'un certain nombre d'AINS; cependant, les AINS actuellement commercialisés n'ont pas tous été testés.

ULCÈRE GASTRIQUE

La réponse symptomatique à la cimétidine n'écarte pas la possibilité d'un cancer de l'estomac. Le traitement par la cimétidine peut masquer les symptômes et permettre une guérison transitoire d'un cancer de l'estomac. Le risque de retard dans le diagnostic doit être pris en compte chez les patients d'âge moyen ou plus âgés qui présentent de nouveaux symptômes dyspeptiques ou qui ont observé récemment une modification de leurs symptômes dyspeptiques.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Une diarrhée légère et passagère, une fatigue et des étourdissements ont été signalés chez un petit nombre de patients au cours du traitement par la cimétidine. Des éruptions cutanées, parfois graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique, l'érythème polymorphe, l'érythrodermie et l'érythrodermie généralisée, ont été associées aux antagonistes des récepteurs de l'H₂. On a également signalé des cas d'alopecie réversible.

Quelques patients ont présenté une gynécomastie non progressive réversible au cours d'un traitement prolongé. Aucun signe de dysfonctionnement endocrinien induit n'a été observé; les symptômes de l'affection sont demeurés inchangés ou ont disparu lorsque le traitement par la cimétidine s'est poursuivi. La cimétidine (aux doses recommandées) n'a exercé aucun effet sur la spermatogenèse ainsi que sur le nombre, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes dans le cadre d'études contrôlées à double insu. La cimétidine n'a pas eu d'effet sur la fertilité *in vitro*. Les taux sanguins d'androgènes et de gonadotrophine n'ont pas été modifiés. Une impuissance réversible a été signalée dans de rares cas.

L'administration d'antagonistes de l'H₂ a été associée à des cas de leucopénie (y compris une agranulocytose), de thrombopénie, de pancytopénie et d'anémie aplasique, ainsi qu'à des cas extrêmement rares d'anémie hémolytique immunologique.

Quelques cas d'états confusionnels réversibles ont été signalés, généralement chez des patients âgés et/ou gravement malades, comme ceux présentant une insuffisance rénale ou un syndrome cérébral organique. Ces états confusionnels se sont généralement résorbés dans les quelques jours suivant le retrait du médicament.

Des hallucinations ont été signalées dans de très rares cas. Une dépression a été signalée dans de rares cas.

De légères augmentations de la créatinine plasmatique ont été signalées. Ces dernières n'ont pas progressé lors de la poursuite du traitement et ont disparu à la fin du traitement. On a signalé des augmentations des taux de transaminase sérique et de rares cas d'hépatite, de fièvre, de vascularite d'hypersensibilité, de néphrite interstitielle, de rétention urinaire et de pancréatite, qui se sont résorbés après le retrait du médicament. De rares cas de bradycardie sinusale, de tachycardie, de bloc cardiaque et d'anaphylaxie ont été signalés chez les patients traités par des antagonistes de l'H₂.

L'administration concomitante d'AINS ne modifie pas l'incidence des effets indésirables résultant du traitement par la cimétidine dans le cas des AINS testés.

Les effets indésirables signalés chez l'enfant comprennent la neurotoxicité et l'inhibition du métabolisme microsomal hépatique. Aucune modification de la sécrétion de l'hormone adénohypophysaire n'a été observée dans les études menées chez les enfants recevant de la cimétidine. La cimétidine peut produire une cholestase transitoire.

De rares cas d'arthralgie et de myalgie réversibles ont également été signalés, ainsi qu'une exacerbation des symptômes articulaires chez les patients atteints d'arthrite préexistante. Ces symptômes ont généralement été atténués par une réduction de la dose de cimétidine. De rares cas de polymyosite ont été signalés, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Parmi les cas signalés à ce jour, pour lesquels la dose de cimétidine par voie orale pouvait atteindre 20 grammes, aucun effet indésirable n'a été observé et le rétablissement s'est fait sans incident.

TRAITEMENT

On recommande d'appliquer les mesures habituelles pour éliminer la substance non absorbée du tube digestif et d'assurer une surveillance clinique ainsi qu'un traitement d'appoint. Les études menées chez les animaux indiquent que la ventilation assistée pourrait être utile.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ADULTES

(Pour l'administration de cimétidine chez l'enfant, voir la section POSOLOGIE - ENFANTS) :

Dans les études cliniques, la cimétidine a été administrée en doses fractionnées jusqu'à concurrence de 2 400 mg par jour.

ULCÈRE DUODÉNAL ET ULCÈRE GASTRIQUE NON MALIN

Ulcère actif :

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit entre 800 et 1 200 mg par jour. Elle peut être administrée comme suit :

800 mg une fois par jour au coucher; ou
600 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher; ou
300 mg quatre fois par jour avec les repas et au coucher.

Chez certains patients, la dose de 400 mg deux fois par jour s'est révélée efficace.

Bien qu'une guérison puisse se produire au cours de la première ou de la deuxième semaine d'administration de la cimétidine, le traitement doit se poursuivre pendant au moins quatre semaines pour un ulcère duodénal et au moins six semaines pour un ulcère gastrique non malin, sauf si la guérison a été démontrée par un examen endoscopique.

Même si certains patients peuvent avoir besoin de prendre des antiacides en concomitance initialement, il a été démontré que la cimétidine seule favorise un soulagement rapide des symptômes.

PROPHYLAXIE DE L'ULCÈRE DUODÉNAL OU GASTRIQUE RÉCURRENT

Pour la plupart des patients, les schémas posologiques suivants se sont avérés efficaces :

400 mg une fois par jour au coucher; ou
300 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher.

Un traitement d'entretien quotidien peut être administré aux patients qui pourraient tirer des bienfaits d'une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, ainsi qu'aux patients dont les ulcères duodénaux ou gastriques tendent à récidiver fréquemment. Ce traitement d'entretien doit se poursuivre pendant au moins 6 à 12 mois. Dans le cas des patients présentant un ulcère gastrique, une réévaluation doit être effectuée à intervalles réguliers.

LÉSIONS ET SYMPTÔMES INDUITS PAR LES AINS

Chez l'adulte, la dose recommandée de cimétidine s'établit à 800 mg par jour, soit 800 mg au coucher, soit 400 mg deux fois par jour, pendant 8 semaines. Chez les patients présentant des lésions induites par les AINS qui ont répondu à un traitement initial et ont besoin d'un traitement continu par des AINS, un traitement d'entretien concomitant continu par la cimétidine peut prévenir la récurrence des lésions. La dose de cimétidine recommandée pour le traitement d'entretien est de 400 mg au coucher.

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

Chez l'adulte, la dose orale recommandée pour le reflux gastro-oesophagien s'établit à 1,2 g par jour, administrée comme suit :

800 mg une fois par jour au coucher; ou
600 mg deux fois par jour, au déjeuner et au coucher; ou
300 mg quatre fois par jour avec les repas et au coucher, pendant 8 à 12 semaines.

Même si certains patients peuvent avoir besoin de prendre des antiacides en concomitance initialement, il a été démontré que la cimétidine seule favorise un soulagement rapide des symptômes.

ÉTATS PATHOLOGIQUES D'HYPERSÉCRÉTION

(par exemple, syndrome de Zollinger-Ellison)

Posologie recommandée chez l'adulte :

300 mg quatre fois par jour, avec les repas et au coucher. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées et/ou plus fréquentes pour maîtriser les symptômes. La posologie doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient, mais

ne doit généralement pas dépasser 2 400 mg par jour.

AJUSTEMENT DE LA POSOLOGIE POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Des patients atteints d'insuffisance rénale grave ont été traités par la cimétidine, mais cette utilisation a été très limitée. Sur la base de cette expérience, la dose recommandée est de 300 mg par voie orale toutes les 12 heures. Si l'état du patient l'exige, la fréquence d'administration peut être augmentée toutes les 8 heures, voire plus, avec prudence. Comme une accumulation peut se produire en cas d'insuffisance rénale grave, il faut choisir la fréquence d'administration la plus faible compatible avec une réponse adéquate du patient. En cas d'insuffisance hépatique, d'autres réductions de la dose peuvent s'avérer nécessaires.

Hémodialyse

L'hémodialyse réduit les taux circulants de cimétidine. Une dose intraveineuse de 300 mg est éliminée à plus de 80 % en une seule période d'hémodialyse de 4 heures. Elle est complètement éliminée en une période de 8 heures. Idéalement, le schéma posologique doit être ajusté de manière à ce que la dose prévue soit administrée après le traitement par dialyse.

Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale ne semble pas éliminer la cimétidine dans une mesure appréciable.

POSOLOGIE – ENFANTS

L'expérience clinique chez les enfants est limitée. Votre médecin déterminera la dose qui convient à votre enfant en fonction de son poids ainsi que des bienfaits attendus et des risques possibles.

Dans le cadre de cette expérience clinique très limitée, les doses suivantes ont été utilisées :

1 an à 12 ans : De 20 à 25 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 4 à 6 heures.

Moins de 1 an : Les données relatives à l'utilisation de la cimétidine chez les enfants de moins de 1 an sont limitées; la dose de 20 mg/kg/jour peut être administrée en l'absence d'insuffisance rénale.

Chez les nouveau-nés âgés de moins d'une semaine et chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose suggérée est de 10 à 15 mg/kg/jour en doses fractionnées. Il peut être nécessaire de réduire davantage la dose si le patient présente en plus une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale grave.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

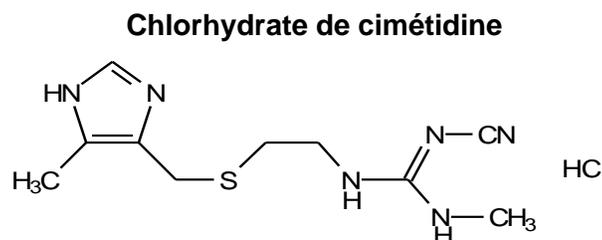
Nom propre :

Chlorhydrate de cimétidine

Nom chimique :

Monochlorhydrate de *N'*-cyano-*N*-méthyl-*N'*-[2[[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]thio]éthyl-guanidine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{10}H_{16}N_6S \cdot HCl$

Masse moléculaire : 288,81 g/mol

Description :

Poudre cristalline blanche ou blanc cassé, inodore. Le point de fusion du chlorhydrate de cimétidine se situe environ à 185 °C. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'éther et l'isopropanol. Son pH est de 3,5 à 4,5.

COMPOSITION

Liquide :

La solution orale APO-CIMETIDINE (chlorhydrate de cimétidine) contient 300 mg de cimétidine/5 mL, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : alcool, arôme naturel et artificiel de pêche, chlorure de sodium, cire de carnauba, eau purifiée, essence de menthe poivrée, jaune FD&C n° 6, méthylparabène, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, poloxamère 407, propylène glycol, propylparabène, saccharine sodique, sorbitol.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

LIQUIDE

La solution orale APO-CIMÉTIDINE (chlorhydrate de cimétidine), contenant 300 mg de cimétidine/5 mL, est offerte sous forme d'un liquide orange pâle à l'arôme de menthe et de pêche dans une bouteille ambrée dotée d'un capuchon blanc à l'épreuve des enfants.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

La cimétidine est un antagoniste puissant des récepteurs H₂ *in vitro* et *in vivo*. Elle réduit la sécrétion d'acide gastrique basale chez le rat et exerce un effet antagoniste sur la sécrétion stimulée par l'histamine et la pentagastrine chez le rat, le chat et le chien. Chez le chien muni d'une poche de Heidenhain, les concentrations sanguines étaient en étroite corrélation avec l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique stimulée au maximum, des valeurs de 1 à 2 mcM étant nécessaires pour obtenir un effet inhibiteur de 50 %. Administrée à des rats par perfusion intraveineuse à des doses (0,25 mg/kg/min) ayant inhibé jusqu'à 96 % la sécrétion gastrique basale, la cimétidine n'a eu aucun effet sur la motilité de l'estomac; cependant, à une dose 10 fois supérieure à la dose indiquée, elle a éliminé ou diminué de façon marquée la motilité. Le médicament n'a pas d'effet sur la sécrétion pancréatique stimulée par la sécrétine chez le chat.

Des études cardiovasculaires détaillées ont montré qu'une augmentation de la fréquence cardiaque se produit chez les chiens à des doses beaucoup plus élevées que celles produisant une inhibition de la sécrétion gastrique et relativement beaucoup plus élevées que la dose employée chez l'humain. Le propranolol a évité ou renversé l'augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui semble indiquer que le mécanisme par lequel la cimétidine agit à cet égard est une augmentation de la transmission sympathique mettant en cause spécifiquement les récepteurs β-adrénériques. La cimétidine n'a eu aucun effet sur la fonction rénale.

La cimétidine a exercé un faible effet antiandrogénique. Dans les études sur les animaux, cet effet s'est manifesté par une diminution du poids de la prostate et de la vésicule séminale. Toutefois, on n'a observé aucune diminution de la capacité d'accouplement ou de la fertilité, ni d'atteinte fœtale chez ces animaux à des doses 9 à 56 fois supérieures à la dose thérapeutique complète de la cimétidine par rapport aux groupes témoins. Le retrait du médicament chez les animaux adultes a entraîné un retour aux taux normaux dans les 14 jours. On a conclu que cet effet ne représente pas un risque clinique potentiel. Le médicament n'a exercé aucune activité œstrogénique chez le rat.

Métabolisme :

La cimétidine est bien absorbée par l'intestin chez le rat et le chien. Chez le chien, les concentrations sanguines maximales ont été atteintes entre 1 et 4 heures après l'administration d'une dose orale unique. La demi-vie sanguine était estimée à environ 2 heures et des concentrations mesurables étaient toujours présentes après 24 heures. Chez le rat, les concentrations sanguines maximales (inférieures à celles observées chez le chien) ont été atteintes entre 1 et 2 heures après l'administration du médicament. Le pourcentage de médicament lié aux protéines plasmatiques était de 24,9 % chez le rat, 16,2 % chez le chien et 22,5 % dans le sang humain. Presque tout le médicament est excrété tel quel dans l'urine; le principal métabolite chez le rat et le chien est le sulfoxyde, qui représente environ 10 % de la radioactivité retrouvée chez le chien ainsi que 30 % et 12 % chez les rats mâles et femelles, respectivement. Une excrétion fécale significative a été observée chez le rat.

Les études menées sur la distribution et les résidus chez le rat ont indiqué qu'après l'administration orale, les concentrations de médicaments initiales les plus élevées étaient présentes dans le foie et les reins. Une faible quantité de marqueurs a été décelée dans les testicules le premier jour seulement, après l'administration. Tous les tissus étaient en grande partie exempts de marqueur après 7 jours. Après l'administration intraveineuse, la cimétidine a été rapidement éliminée de la plupart des tissus corporels, seule une faible radioactivité résiduelle étant détectée 24 heures après l'administration.

La cimétidine traverse la barrière placentaire pour atteindre le fœtus et est sécrétée dans le lait maternel des rates. Après l'arrêt du médicament, la concentration dans le lait diminue rapidement.

La cimétidine n'a pas entraîné d'induction importante des enzymes chez le rat ou le chien.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

A) Activité antisécrétoire :

1) Sécrétion d'acide

Acide gastrique basal : La cimétidine à 300 mg a inhibé la sécrétion d'acide gastrique basal dans une mesure de 100 % pendant au moins deux heures et d'au moins 90 % pendant l'étude de 4 heures chez les patients présentant des ulcères duodénaux à jeun. Le pH gastrique de tous les sujets a augmenté à 5,0 ou plus pendant au moins 2,25 heures.

Sécrétion nocturne : La sécrétion basale nocturne chez les patients présentant des ulcères duodénaux à jeun qui recevaient une dose de 300 mg de cimétidine a été inhibée de 100 % pendant au moins 1 heure et en moyenne de 89 % sur une période de 7 heures. Le pH gastrique a augmenté à 5,0 ou plus chez la plupart des patients pendant 3 à 4 heures.

Sécrétion stimulée par les aliments : Au cours de la première heure suivant un repas expérimental standard, la cimétidine à 300 mg a inhibé la sécrétion d'acide gastrique d'au moins 50 % de plus que le placebo chez les patients présentant des ulcères duodénaux; pendant les deux heures restantes, la cimétidine a inhibé la sécrétion d'acide gastrique d'au moins 75 % de plus que le placebo.

L'effet d'une dose de 300 mg de cimétidine administrée au déjeuner s'est maintenu pendant au moins 4 heures et a inhibé l'augmentation précoce de la sécrétion d'acide gastrique après le dîner chez les patients présentant des ulcères duodénaux. Cette inhibition de la production d'acide gastrique s'est maintenue après l'administration d'une autre dose de 300 mg de cimétidine au dîner.

Dans une autre étude, la cimétidine à 300 mg administrée avec les repas augmentait le pH gastrique par rapport au placebo.

pH GASTRIQUE MOYEN		
	Cimétidine	Placebo
1 heure	3,5	2,6

2 heures	3,1	1,6
3 heures	3,8	1,9
4 heures	6,1	2,2

L'effet de la cimétidine à 300 mg sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée par les aliments par rapport au bromure de propanthéline a été étudié chez les patients présentant des ulcères duodénaux. La dose de bromure de propanthéline a été ajustée à la dose maximale tolérée; la dose moyenne était de 45 mg. Par rapport au placebo, la cimétidine à 300 mg a réduit la production d'acide gastrique de 67 %, comparativement à 27 % pour le bromure de propanthéline.

La cimétidine à 600 mg administrée deux fois par jour (au déjeuner et au coucher) a inhibé la sécrétion d'acide gastrique chez les patients présentant des ulcères duodénaux sur une période de 24 heures, dans une proportion significativement supérieure à la dose de 300 mg administrée quatre fois par jour.

Stimulation chimique : La cimétidine a inhibé de façon significative la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine, la pentagastrine, la caféine et l'insuline exogènes, comme suit :

Stimulant	Dose de stimulant	Cimétidine	% d'inhibition
Bétazole	1,5 mg/kg (i.m.)	300 mg (v.o.)	85 % après 2,5 heures
Pentagastrine	6 mg/kg/h (i.v.)	100 mg/h (i.v.)	60 % après 1 heure
Caféine	5 mg/kg/h (i.v.)	300 mg (v.o.)	100 % après 1 heure
Insuline	0,03 unité/kg/h (i.v.)	100 mg/h (i.v.)	82 % après 1 heure

L'action de la cimétidine sur la sécrétion d'acide consiste à réduire la concentration d'acide et le volume de suc gastrique.

2) **Pepsine**

La cimétidine à 300 mg a réduit la sécrétion totale de pepsine en raison de la diminution du volume de suc gastrique.

3) **Facteur intrinsèque**

La sécrétion du facteur intrinsèque a été étudiée en utilisant le bétazole comme stimulant. La cimétidine à 300 mg a inhibé l'augmentation de la concentration du facteur intrinsèque produit par le bétazole, mais une certaine quantité de facteur intrinsèque a été sécrétée en permanence.

4) **Gastrine sérique**

Une dose orale unique de cimétidine à 300 mg augmente la valeur normale de la gastrine sérique en réponse à un repas. Cet effet est probablement attribuable au rôle joué par le médicament dans l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique stimulée par

les aliments. La cimétidine n'augmente pas les taux de gastrine sérique nocturnes chez les patients à jeun. Les études des taux de gastrine sérique au cours du traitement à court terme ont révélé une légère augmentation ou une absence d'augmentation.

D'autres études sont en cours pour évaluer les effets à long terme, le cas échéant, de la cimétidine sur la gastrine sérique.

B) Autres activités :

1) Différence de potentiel de la muqueuse gastrique

Lorsque des volontaires sains ont reçu de la cimétidine (300 mg) seule, on a observé une augmentation significative de la différence de potentiel de la muqueuse gastrique.

L'acide acétylsalicylique (AAS) provoque généralement une baisse de la différence de potentiel gastrique sous les concentrations basales. Toutefois, lorsque des volontaires ont reçu de la cimétidine, la mesure de la différence de potentiel gastrique est demeurée identique ou supérieure aux concentrations basales, même après l'ingestion d'AAS. Une biopsie de la muqueuse gastrique dans le groupe témoin a révélé qu'au moment où l'AAS avait causé la baisse la plus marquée du potentiel gastrique, 20 % des cellules présentaient des lésions. Chez les sujets ayant reçu de la cimétidine, puis de l'AAS, une biopsie gastrique a démontré que seulement 4 % des cellules présentaient des lésions.

La signification de ces observations n'a pas été clairement établie, mais certains experts pensent que les changements liés au potentiel de la muqueuse gastrique reflètent les changements correspondants dans l'intégrité de la barrière de la muqueuse gastrique.

2) Pression du sphincter inférieur de l'œsophage et vidange gastrique

La cimétidine n'a aucun effet sur le taux de vidange gastrique ou sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.

C) Pharmacocinétique :

La cimétidine est rapidement absorbée après l'administration par voie orale. La demi-vie d'élimination de la cimétidine est d'environ 2 heures. La principale voie d'excrétion est l'urine.

TOXICOLOGIE

ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGÜE

La valeur de la DL₅₀ administrée par voie orale chez le rat et le hamster est supérieure à 3 g/kg; chez la souris, cette valeur est supérieure à 2 g/kg. Chez le chien, la dose létale minimale administrée par voie orale est de 672 mg/kg et la dose létale médiane estimée est de 2,6 g/kg.

Les valeurs de la DL₅₀ administrée par voie intraveineuse sont les suivantes : chez la souris, 137 mg/kg chez les mâles et 162 mg/kg chez les femelles; chez le rat, 113 mg/kg chez les mâles et 99 mg/kg chez les femelles.

Les valeurs de la DL₅₀ administrée par voie intrapéritonéale sont les suivantes : chez la souris, 431 mg/kg chez les mâles et 378 mg/kg chez les femelles; chez le rat, 686 mg/kg chez les

mâles et 543 mg/kg chez les femelles; chez le hamster, 790 mg/kg chez les mâles et 920 mg/kg chez les femelles.

ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À LONG TERME

Dans les études sur la toxicité orale chez des rats et des chiens sur des périodes allant jusqu'à un an, des effets similaires sur les espèces ont été observés dans toutes les études. Une augmentation de la fréquence cardiaque chez les chiens recevant les deux doses les plus élevées (504 et 336 mg/kg) a été observée au début des études; cet effet diminuait à mesure que les études progressaient. Chez les deux espèces, la réduction du poids de la prostate a été attribuée à la faible activité antiandrogénique du composé. Dans les études sur douze mois, cet effet chez le rat s'est produit à toutes les doses (950, 378 et 150 mg/kg); chez le chien, cet effet a été observé aux trois doses les plus élevées (504, 336 et 144 mg/kg), mais pas à la dose de 41 mg/kg. Les rats ayant reçu les doses supérieures présentaient également des testicules et des vésicules séminales de plus petite taille, mais aucun changement histopathologique n'a été observé dans ces tissus.

Dans l'étude d'un an chez le rat, les foies des mâles et des femelles ayant reçu la dose la plus élevée étaient plus lourds que ceux des témoins, ce que l'on croit attribuable à une augmentation de la charge de travail métabolique. Cet effet n'était associé à aucune anomalie biochimique ou histologique. Les rats ayant reçu le médicament n'ont présenté aucune différence significative par rapport aux témoins sur le plan du poids corporel, de la consommation alimentaire, de l'hématologie, de la biochimie, de l'analyse des urines ou de l'ophtalmoscopie.

Dans l'étude d'un an chez le chien, les courbes de gain de poids présentaient une dépression liée à la dose; la courbe pour la dose la plus faible était très proche de celle des témoins. Deux chiens ont été sacrifiés avant la fin de l'étude (un à la semaine 4, l'autre à la semaine 33). Tous deux avaient perdu un poids considérable et un examen histologique a révélé une néphropathie et une infiltration de cellules inflammatoires dans la région centrolobulaire chez les deux chiens. Chez les chiens sacrifiés à la fin de l'année, aucun changement lié au traitement n'a été observé dans le foie. Des augmentations occasionnelles, mais non progressives, de certains taux sériques d'enzymes ont été observées chez les chiens recevant des doses de 504 et 336 mg/kg. Les taux moyens d'enzymes sériques dans les groupes recevant le médicament n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins. Aucun changement observé sur le plan de l'hématologie, de l'analyse des urines, de l'ophtalmoscopie ou de l'électrocardiographie n'a pu être lié au traitement.

Une étude sur la toxicité orale et la cancérogénicité sur 24 mois a été réalisée chez le rat, encore aux doses de 950, 378 et 150 mg/kg. Les résultats étaient similaires à ceux de l'étude d'un an, sauf que les rats dans les trois groupes de traitement présentaient des vésicules séminales plus petites; chez les rats ayant reçu la dose de 950 mg/kg, on a observé une faible incidence de vacuolation hépatocellulaire centrolobulaire et un élargissement hépatocellulaire, des incidences plus élevées d'atrophie des tubes séminifères, des vésicules séminales et des épидидymes vides et une diminution de l'activité sécrétoire de la prostate. La cimétidine n'a pas eu d'effet détectable sur l'aspect histologique de l'estomac ou de toute autre partie du tractus gastro-intestinal; cette observation présente un intérêt particulier puisque le groupe traité par la dose la plus élevée a reçu, entre l'âge de 8 et 106 semaines, des doses quotidiennes de cimétidine suffisantes pour prévenir la sécrétion d'acide pendant 24 heures. On a observé une incidence plus faible des tumeurs pituitaires (bénignes) et des tumeurs mammaires (bénignes et malignes), ainsi qu'une incidence plus élevée des tumeurs bénignes des cellules de Leydig des testicules chez les rats traités par rapport aux témoins. L'exposition à la cimétidine n'a pas

entraîné d'augmentation du risque de néoplasme malin.

Dans ces tests de toxicité, la dose quotidienne la plus élevée était de 950 mg/kg chez le rat et de 504 mg/kg chez le chien; les doses les plus faibles étaient de 150 mg/kg et de 41 mg/kg, respectivement. Par comparaison, une dose quotidienne de 1 200 mg chez un homme de 70 kg équivaut à 17 mg/kg.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

La cimétidine n'a pas eu d'effet sur la reproduction ou la fertilité des rats des deux sexes; l'absence d'effet chez les mâles indique que le faible effet antiandrogénique du médicament n'a pas eu d'incidence sur la reproduction. Les études menées chez trois espèces (rat, souris et lapin) n'ont montré aucun effet tératogène attribuable à la cimétidine; dans les études périnatales et postnatales chez le rat, le médicament n'a pas influencé les différents paramètres de la portée, ni le développement précoce des jeunes rats.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Bardhan KD *et al.* Long-term treatment with cimetidine in duodenal ulceration. *Lancet* 1977; I(8017): 900-901.
- 2) Behar J *et al.* Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1978; 74: 441-448.
- 3) Black JW *et al.* Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236 (5247): 385-90.
- 4) Blackwood WS *et al.* Prevention by bedtime cimetidine of duodenal ulcer relapse. *Lancet* 1978; I(8065): 626-627.
- 5) Bodemar G, Walan A. Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. *Lancet* 1976; II(7978): 161-164.
- 6) Bodemar G, Walan A. Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. *Lancet* 1978; I(8061): 403-407.
- 7) Bodemar G *et al.* Pharmacokinetics of cimetidine after single doses and during continuous treatment. *Clin Pharmacol* 1981; 6: 306-315.
- 8) Brimblecombe RW *et al.* Cimetidine - A non-thiourea H₂-receptor antagonist. *J Int Med Res* 1975; 3: 86-92.
- 9) Burland WL *et al.* Cimetidine treatment for the prevention of recurrence of duodenal ulcer: an international collaborative study. *Postgrad Med J* 1980; 56: 173-176.
- 10) Burland WL *et al.* The evaluation of cimetidine, a new H₂-receptor antagonist in man. *Gastroenterology* 1975; 68(4 Part 2): A-30/887 (résumé).
- 11) Burland WL *et al.* Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist in healthy man. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2: 481-486.
- 12) Cano R *et al.* Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in man. *Gastroenterology* 1976; 70(6): 1055-1057.
- 13) Coombs DW *et al.* Pre-anesthetic cimetidine alteration of gastric fluid volume and pH. *Anesth Analg* 1979; 58(3): 183-188.
- 14) Frank WO. Once-daily bedtime dosing regimen of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. *Clinical Therapeutics* 1989; 11(5): 595-603.
- 15) Freeland GR *et al.* Lower esophageal sphincter response to oral administration of cimetidine in normal subjects. *Gastroenterology* 1977; 72(1): 28-30.
- 16) Gray GR *et al.* Long term cimetidine in the management of severe duodenal ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1978; 74(2 Part 2): 397-401.

- 17) Gray GR *et al.* Oral cimetidine in severe duodenal ulceration. *Lancet* 1977; I(8001): 4-7.
- 18) Henn RM *et al.* Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1975; 293: 371-375.
- 19) Hetzel DJ *et al.* Cimetidine treatment of duodenal ulceration: short-term clinical trial and maintenance study. *Gastroenterology* 1978; 74(2 Part 2): 389-392.
- 20) Hollander D *et al.* Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H₂-histamine antagonist-cimetidine. A controlled double-blind investigation. *Am J Dig Dis* 1976; 21(5): 361-365.
- 21) Longstreth GF *et al.* Cimetidine suppression of nocturnal gastric secretion in active duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294(15): 801-804.
- 22) Longstreth GF *et al.* Postprandial gastric, pancreatic, and biliary response to histamine H₂-receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1977 Jan; 72(1): 9-13.
- 23) MacDougall BRD *et al.* H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1977; I(8012): 617-619.
- 24) MacKercher PA *et al.* Effect of cimetidine on aspirin-induced human gastric mucosal damage. *Gastroenterology* 1976; 70(5 Part 2): 912 (résumé).
- 25) Pounder RE *et al.* 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal ulcer patients. *Lancet* 1975; II: 1069-1072.
- 26) Pounder RE *et al.* Effect of cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects. *Gut* 1976; 17(2): 133-138.
- 27) Richardson CT *et al.* The effect of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on meal-stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1976; 71(1): 19-23.
- 28) Monographie du CPS. Tagamet® (cimétidine). Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine Dans : Gillis MC, Welbanks L, Bergeron D *et al.*, édts. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, 1999;1737-1738.
- 29) Monographie de produit. Tagamet® (cimétidine). Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine SmithKline Beecham Pharma Inc., 28 juin 1999.