

Module 1.3.1.1 Samenvatting van de kenmerken van het product

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cimetidine Accord 200 mg, filmomhulde tabletten

Cimetidine Accord 400 mg, filmomhulde tabletten

Cimetidine Accord 800 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cimetidine Accord 200 mg Tabletten

Elke tablet bevat 200 mg cimetidine

Hulpstoffen: Lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 9,25 mg lactosemonohydraat

Cimetidine Accord 400 mg Tabletten

Elke tablet bevat 400 mg cimetidine

Hulpstoffen: Lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 18,5 mg lactosemonohydraat

Cimetidine Accord 800 mg Tabletten

Elke tablet bevat 800 mg cimetidine

Hulpstoffen: Lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 37 mg lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Cimetidine Accord 200 mg Tabletten: (Bleekgroen gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CC' op de ene kant, en geen opdruk op de andere kant).

Cimetidine Accord 400 mg Tabletten: (Bleekgroen gekleurde, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CD' op de ene kant, en geen opdruk op de andere kant).

Cimetidine Accord 800 mg Tabletten: (Bleekgroen gekleurde, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CE' op de ene kant, en geen opdruk op de andere kant).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Ulcus pepticum, zoals ulcus duodeni, benigne ulcus ventriculi en anastomose ulcus.
- Het Zollinger-Ellison syndroom.
- Lichte tot matig-ernstige peptische reflux oesophagitis.
- Preventie van chronisch recidiverende, peptische ulcera.
- Cimetidine kan worden gebruikt bij patiënten die door de aard van hun aandoening een chronische of langdurige behandeling met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) behoeven en op deze behandeling goed reageren; doch die als gevolg van deze therapie peptische ulcera hebben ontwikkeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

- Bij ulcus pepticum

De effectieve dosis van Cimetidine Accord is 800 tot 1600 mg per dag bij ulcus pepticum. De gebruikelijke dagdosering is:- 800 mg per dag in één gift 's avonds voor het slapen gaan; dan wel in twee giften, 400 mg bij het ontbijt en 400 mg 's avonds voor het slapen gaan.

- ofwel 1000 mg per dag (200 mg bij de drie maaltijden en 400 mg 's avonds voor het slapen gaan).

De behandeling moet gedurende tenminste 4 weken worden voortgezet, zelfs indien symptomatische verlichting wordt verkregen binnen 4 weken.

Indien een versterkte remming van de maagzuursecretie nodig wordt geacht, kan de dosering worden verhoogd tot 400 mg 4 maal per dag, in te nemen bij de maaltijden en 's avonds voor het slapen gaan.

Bij ulcus pepticum patiënten, bij wie een vermindering van maagzuursecretie wenselijk is, mag de behandeling langer worden voortgezet.

Bij gastro-duodenale ulceraties, gepaard gaande met bloeding en bij patiënten bij wie een verhoogd risico op gastro-duodenale bloeding bestaat kan Cimetidine Accord in de gebruikelijke dagdosering van 1000 mg worden toegepast.

- Bij patiënten met het Zollinger-Ellison syndroom

De gebruikelijke dagdosering is 1000 mg; 200 mg bij de drie maaltijden en 400 mg 's avonds voor het slapen gaan. Het kan echter noodzakelijk zijn de doses te verhogen tot 400 mg 4 maal per dag bij de maaltijden en 's avonds voor het slapen gaan, of in sommige gevallen tot 3 maal per dag 400 mg bij de maaltijden en 800 mg 's avonds voor het slapen gaan.

- Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige peptische reflux oesophagitis

De aanbevolen dosering bedraagt 800 mg éénmaal daags, in te nemen na de avondmaaltijd.

Indien hiermede onvoldoende vermindering van de klachten wordt verkregen kan de dosering worden verhoogd tot 800 mg tweemaal daags (800 mg 's ochtends na het ontbijt en 800 mg na de avondmaaltijd).

- Bij patiënten met chronisch recidiverende ulcera van de maag en/of van duodenum wordt aanbevolen - na genezing van de peptische ulcera - de behandeling met een lagere dosis Cimetidine Accord voort te zetten teneinde een recidief te voorkomen. De aanbevolen dosering bedraagt één maal 400 mg per dag, in te nemen 's avonds voor het slapen gaan (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

- Bij patiënten die peptische ulcera hebben ontwikkeld ten gevolge van het gebruik van nietsteroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID) is de aanbevolen dosering 800 mg Cimetidine Accord, 's avonds voor het slapen gaan, gedurende 8 weken. Ter voorkoming van een recidief kan de gebruikelijke onderhoudsdosering van 400 mg voor het slapen gaan worden gebruikt.

- Bij patiënten met nierfunctiestoornissen moet de dosering van cimetidine worden verlaagd in overeenstemming met de creatinineklaring. De volgende doseringen worden aanbevolen:

creatinineklaring (ml/min)	creatininespiegel (mg/100 ml)	dosis per dag (mg)
0 – 15	> 4,3	2 x 200
15 – 30	2,6 – 4,3	3 x 200
30 - 45	1,8 – 2,6	4 x 200

Als de creatinineklaring hoger is dan 50 ml/min. kan de normale dosis worden gebruikt. Door hemodialyse wordt cimetidine uit het lichaam verwijderd. Daarom moet cimetidine aan het eind van de dialyse worden gegeven.

- Patiënten met leverinsufficiëntie kunnen worden behandeld met de normale dosis cimetidine.

Kinderen

Cimetidine wordt in het algemeen niet aanbevolen bij kinderen in de leeftijd van 0-12 jaar. Indien gebruik absoluut noodzakelijk is worden de volgende doseringen aanbevolen:

- 1-12 jaar 20-25 mg/kg/dag te verdelen over meerdere doses, elke 4- 6 uur;
- 1 jaar of jonger 20 mg/kg/dag te verdelen over meerdere doses, elke 4-6 uur;
- neonati 10-15 mg/kg/dag te verdelen over meerdere doses, elke 4-6 uur.

Cimetidine mag bij kinderen uitsluitend kortdurend gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cimetidine of voor één van de hulpstoffen van Cimetidine Accord.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De therapie met cimetidine bij benigne ulcus ventriculi kan pas worden begonnen wanneer de diagnose met zekerheid is gesteld; dit ter voorkoming van maskering van de klachten van een carcinoom.

Teneinde de kans op het missen van een maagcarcinoom in de diagnostiek tot een minimum te beperken, wordt geadviseerd multiple bipten te nemen door middel van endoscopie, zowel voor aanvang van de behandeling als na genezing van het ulcus. De biopsie moet worden genomen uit het aangedane gebied van de maagwand.

Indien cimetidine in het begin van de behandeling niet onmiddellijk verlichting geeft, kan een antacidum toegediend worden tot de symptomen verdwenen zijn. Bij gelijktijdige toediening van sterk werkzame antacida kan de absorptie van cimetidine lager zijn (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Er is melding gemaakt van een gering aantal gevallen van reversibele geestelijke verwardheid. Voor het merendeel betrof het oudere of ernstig zieke patiënten, die veelal leden aan nierinsufficiëntie. De verwardheid verdween meestal binnen 24 uur na staken van de cimetidetherapie (zie rubriek 4.8: "Bijwerkingen").

Bij patiënten met peptische ulcera moet worden nagegaan of *H. pylori* aanwezig is.

Patiënten die positief blijken voor de bacterie moeten een adequate eradicationbehandeling krijgen. Eradicatieregimes bevatten als antisecretoir middel meestal een protonpompremmer (bijv. omeprazol) en niet cimetidine.

Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat astmatische patiënten die cimetidine gebruiken een verhoogd risico hebben op door histamine geïnduceerde bronchoconstrictie. Daarom dienen deze patiënten voorzichtig te zijn met het gebruik van cimetidine.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Tijdens hemodialyse kan de bloedspiegel van cimetidine worden verlaagd. Daarom wordt cimetidine na de dialyse gegeven. Peritoneale dialyse heeft geen invloed op de serumspiegel van cimetidine.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cimetidine remt, via beïnvloeding van microsomale enzymssystemen in de lever, het metabolisme van een aantal geneesmiddelen, bijvoorbeeld coumarine-anticoagulantia, fenytoïne, bètablokkers (propranolol, metoprolol, labetalol), benzodiazepinen (chloordiazepoxide, diazepam), xanthinederivaten (theofylline), lidocaïne, nifedipine, fenazon en glipizide. Ook kan cimetidine de renale eliminatie van geneesmiddelen verminderen (bijv. van procaïnamide) als gevolg van competitie tussen cimetidine en de comediatie voor actieve tubulaire secretie.

De eliminatiesnelheid van deze geneesmiddelen wordt verminderd en de serumconcentraties worden verhoogd. Aanpassing van de dosis van deze geneesmiddelen bij het beginnen of het beëindigen van een therapie met cimetidine kan noodzakelijk zijn; met name geldt dit voor de coumarine-anticoagulantia, fenytoïne, theofylline en nifedipine. Wanneer een patiënt gelijktijdig glipizide en cimetidine gebruikt, moet de bloedglucosespiegel worden gecontroleerd.

Er zijn aanwijzingen dat de biologische beschikbaarheid van sommige NSAID's door cimetidine wordt beïnvloed; klinisch lijkt dit echter niet van belang.

Bij gelijktijdige toediening van sterk werkzame antacida kan de absorptie van cimetidine nadelig beïnvloed worden.

Anticholinergica en metoclopramide moeten niet gelijktijdig met cimetidine worden ingenomen, aangezien deze stoffen de absorptie van cimetidine nadelig kunnen beïnvloeden. Omdat cimetidine de pH van de maag verlaagt, is het mogelijk dat de absorptie van andere geneesmiddelen verandert. Zo kan bijvoorbeeld ketoconazol in mindere mate worden geabsorbeerd.

Cimetidine kan de alcoholspiegel verhogen wanneer het tezamen met alcohol wordt gebruikt. Uit de gegevens die momenteel beschikbaar zijn valt af te leiden dat het onwaarschijnlijk is dat een matige alcoholconsumptie (bijv. 0,3 g/kg lichaamsgewicht) door personen die een H₂-receptorantagonist (incl. cimetidine) gebruiken, leidt tot een klinisch belangrijke verandering van de bloedalcoholconcentratie en/of het alcoholmetabolisme, hoewel de mogelijkheid van een dergelijke verandering bij gepredisponerde personen niet helemaal is uit te sluiten.

Bij gelijktijdig gebruik van cimetidine en sildenafil werd een reductie van de sildenafilklaring waargenomen. In dat geval dient doseringsverlaging van sildenafil te worden overwogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van cimetidine tijdens de zwangerschap. Dierstudies lieten een anti-androgeen effect zien (zie rubriek 5.3). Tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor verstoringen in de seksuele ontwikkeling bij de mens.

Cimetidine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Gebruik bij borstvoeding

Cimetidine wordt in hoge concentraties in de moedermelk uitgescheiden. De aan het gewicht van de zuigeling aangepaste dosis bedraagt gemiddeld 6.7% en maximaal 20% van de dagelijkse maternale dosis. Daarom dient geen borstvoeding te worden gegeven wanneer de zogende moeder met cimetidine wordt behandeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies gedaan met betrekking tot de invloed van cimetidine op de rijvaardigheid. Afgezien van de zeldzame en zeer zeldzame bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel en het kleine effect dat cimetidine op de bloedalcoholspiegel heeft (zie rubriek 4.5), is het niet aannemelijk dat gebruik van cimetidine invloed heeft op de rijvaardigheid.

Echter, er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van duizeligheid en sufheid.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties zijn van toepassing:

Vaak: $>1/100$ tot $<1/10$

Soms: $> 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $> 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: leukopenie, agranulocytose, thrombocytopenie, pancytopenie en aplastische anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylactische reacties, angio-oedeem

Psychische

stoornissen: Zelden:

insomnia

Zeer zelden: reversibele mentale verwardheid die voornamelijk voorkomt bij patiënten die ook leiden aan nierinsufficiëntie. De verwardheid verdwijnt gewoonlijk binnen 24 uur na het staken van de cimetidine therapie.

Frequentie niet bekend: depressie, dyssomnia, hallucinaties, agitatie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Zeer zelden: polyneuropathie
Frequentie niet bekend: myoclonie, dystonie, vertigo, diplopie

Hartaandoeningen:

Zeer zelden: sinus bradycardie, tachycardie en hartblock

Bloedvataandoeningen:

Zeer zelden: vasculitis

Maagdarmstelselaandoeningen: Vaak

: milde en voorbijgaande diarree

Frequentie niet bekend: pijn in de bovenbuik, misselijkheid, braken

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis en pancreatitis, welke verdwijnen nadat de therapie met cimetidine wordt gestaakt; een toename van serumtransaminases is gemeld, die niet verergert bij verlenging van de therapie en die verdwijnt aan het einde van de behandeling

Zeer zelden: intrahepatische cholestase

Frequentie niet bekend: geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: rash (zeer zelden van ernstige aard)

Zelden: reversibele haaruitval

Frequentie niet bekend: pruritis

Skeletspierstelsel- en

bindweefselaandoeningen: Vaak: myalgie

Zelden: arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: interstitiële nefritis, die verdwijnt nadat de therapie met cimetidine wordt gestaakt; milde toename van het plasmacreatinine, die niet verergert bij verlenging van de therapie en die verdwijnt aan het einde van de behandeling.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Vaak: milde gynaecomastie bij patiënten die worden behandeld voor pathologische hypersecretie en die een maand of langer met cimetidine worden behandeld.

Soms: milde gynaecomastie bij patiënten die gedurende een maand of langer met cimetidine worden behandeld.

Zelden: reversibele impotentie

Frequentie niet bekend: verstoord seksueel gedrag

Algemene aandoeningen en

toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: vermoeidheid

Zelden: koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Intentionele (suïcidale) ingestie van maximaal 20 g cimetidine is voorgekomen en ging gepaard met respiratoire insufficiëntie en cyanose; ademhalingsondersteuning was noodzakelijk.

Als behandeling van een overdosering moeten de gebruikelijke maatregelen genomen worden om het niet-geabsorbeerde geneesmiddel uit het maagdarmkanaal te verwijderen. Voorts dient voortdurende klinische controle en ondersteunende therapie plaats te vinden. Dierstudies hebben aangetoond dat kunstmatige beademing nuttig kan zijn en dat tachycardie behandeld kan worden door toediening van een bèta-receptor blokkerend middel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

ATC-code: A02 B A01.

Cimetidine behoort tot de groep H₂-receptorantagonisten.

Cimetidine is een geneesmiddel, dat de werking van histamine H₂-receptoren competitief remt. Cimetidine remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie en reduceert de pepsineproductie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Cimetidine wordt na orale toediening snel en goed geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60-70%. De maximale plasmaspiegel wordt na toediening op een lege maag na ongeveer 1 uur bereikt. Na ongeveer 3 uur kan een tweede piek worden gezien. Voedsel vertraagt de absorptiesnelheid en kan de mate van absorptie licht verminderen; de piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 2 uur bereikt.

Distributie:

Cimetidine wordt ruim verdeeld over het lichaam en is zwak (voor ongeveer 20%) gebonden aan plasma-eiwitten.

Het verdelingsvolume ligt in de orde van grootte van 1 l/kg.

Cimetidine passeert de placentabarrière en komt in de moedermelk.

Na intraveneuze toediening vertoont het plasmaconcentratieprofiel multicompartimentkinetiek.

Biotransformatie:

Cimetidine wordt in de lever voor een deel gemetaboliseerd in het sulfoxide en hydroxymethylcimetidine, en mogelijk guanylureum, maar deze laatste verbinding is wellicht het resultaat van in-vitrodegradatie.

Eliminatie:

De totale systemische klaring bedraagt 500-600 ml/minuut.

De plasmahalfwaardetijd is bij patiënten met een normale nierfunctie ongeveer 2 uur.

Cimetidine wordt voornamelijk met de urine uitgescheiden; van een intraveneus toegediende dosis wordt tussen 50 en 80% als onveranderde cimetidine in de urine teruggevonden. Dit percentage is lager na orale toediening: bij ulcuspatiënten wordt na orale toediening 40% onveranderd in de urine teruggevonden. De metaboliëten van cimetidine vormen bij mensen 25-40% van de totaal geëlimineerde hoeveelheid, met één belangrijke metaboliëte (cimetidinesulfoxide; 10-15%) en één minder belangrijke metaboliëte (hydroxymethylcimetidine; 4%). Ongeveer 10% van het geneesmiddel wordt uitgescheiden met de feces. Slechts 2% van een dosis wordt biliair uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit:

De farmacokinetiek is lineair over het dosisbereik van 200-800 mg.

Eigenschappen bij speciale patiëntgroepen:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd verhoogd: 2,9 uur bij patiënten met een creatinineklaring van 20-50 ml/min., 3,7 uur bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min. En 5 uur bij anefrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Er werd bij de mannelijke nakomelingen van ratten vertraging in de seksuele rijping waargenomen, wanneer zij tijdens de zwangerschap aan cimetidine werden blootgesteld.

Deze klinische bevindingen worden niet door andere preklinische studies bevestigd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

De kern bevat de volgende niet-werkzame bestanddelen:

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, Povidon K30, natriumzetmeelglycollaat (type A), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Filmcoating:

Opadry OY 5912 (hypromellose (E464), macrogol 400, titaandioxide (E171), chinoline geel aluminiumlak (E104), geel ijzeroxide (E172), indigotine aluminiumlak (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

Bewaren buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cimetidine Accord Tabletten zijn verpakt in PVC/Alu doordrukstrips.

Cimetidine Accord Tabletten van 200 mg en 400 mg: Het doosje bevat 30 of 60 tabletten.

Cimetidine Accord Tabletten van 800 mg: Het doosje bevat 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Niet-gebruikte tabletten of afvalmateriaal moet worden weggeworpen in overeenstemming met de plaatselijke vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cimetidine Accord 200 mg, filmomhulde tabletten: RVG 24021

Cimetidine Accord 400 mg, filmomhulde tabletten: RVG 24022

Cimetidine Accord 800 mg, filmomhulde tabletten: RVG 24023

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 1999

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 17 december 2018