



Gobierno
Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

EF/31/2017-SREF-0008

RIF: G-20000101-1



SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACION

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo previsto en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de agosto de 2000, establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

CLASIFICACION: ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

NOMBRE DEL PRODUCTO:

*** * CIMETIDINA 300 mg /2 mL SOLUCION INYECTABLE * ***

No. REGISTRO SANITARIO: E.F.G.41.791/17

FABRICANTE: EMPRESA LABORATORIOS AICA / CUBA

FABRICANTE ADICIONAL: NO APLICA

FABRICANTE ENVASADOR: EMPRESA LABORATORIOS AICA / CUBA

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: NO APLICA

REPRESENTANTE: CASA DE REPRESENTACION NORVILLE VENEZOLANA, S.A. / VENEZUELA

FARMACEUTICO PATROCINANTE: NUMIDIA CORONA

PROPIETARIO: EMPRESA LABORATORIOS AICA / CUBA

ALMACENADOR: CASA DE REPRESENTACION DEL SERVICIO AUTONOMO DE ELABORACIONES FARMACEUTICAS SEFAR / VENEZUELA

DE ACUERDO AL ARTICULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapeuticas:

Tratamiento de la ulcera duodenal activa.
Gastritis benigna.
Esofagitis por reflujo.
Síndrome de Zollinger-Ellison.
Úlcera post-operatorio.

Posologia aprobada:

Dosis:

Adultos: 200 mg a 300 mg cada 4 - 6 horas IM o IV hasta un máximo de 2,4 g/día.
Niños Mayores de un (1) año: 20 mg a 40 mg/kg/día dividido en cuatro dosis.

Dosis máxima diaria: 2400 mg/día.

Dosis en pacientes especiales:

Adultos con alteración de la función renal.

Se reducirá la dosis dependiendo del aclaramiento de creatinina, de acuerdo al siguiente esquema:

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#

F-PERC-007
Agosto 2015
Revisión 3

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono (0058-0212) 219.1622 <http://www.inhrr.gob.ve> RIF: G-20000101-1
Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica http://www.inhrr.gob.ve/ef_aprobadas.php

Página 1 de 7



Gobierno
Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

EF/31/2017-SREF-0008

RIF: G-20000101-1



Aclaramiento de creatinina: 0 a 15 mL/min.
Creatinina sérica (mg/100 mL): más de 4,3.
Dosis sugerida: 200 mg dos veces al día.

Aclaramiento de creatinina: 15 a 30 mL/min.
Creatinina sérica (mg/100 mL): 2,6 a 4,3.
Dosis sugerida: 200 mg tres veces al día.

Aclaramiento de creatinina: 30 a 50 mL/min.
Creatinina sérica (mg/100 mL): 1,8 a 2,6.
Dosis sugerida: 200 mg cuatro veces al día.

Aclaramiento de creatinina: Por encima de 50 mL/min.
Creatinina sérica (mg/100 mL): más de 1,8.
Dosis sugerida: posología normal de adulto.

En pacientes sometidos a diálisis, la cimetidina se administrará siempre al final de la diálisis, ya que se elimina durante la hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia hepática: Las recomendaciones varían según el grado de insuficiencia hepática que presente el paciente, pero no existen directrices cuantitativas disponibles. En general, debe ser administrada una dosis menor a los pacientes con enfermedad hepática grave (por ejemplo, de Child-Pugh grado de cirrosis C).

Mayores de 65 años:

Es adecuada la posología normal del adulto a menos que la función renal esté marcadamente alterada.

Niños:

Cimetidina no ha sido completamente evaluada en los niños. Cimetidina solo se administrará a niños y adolescentes cuando el médico haya realizado una estricta determinación de la relación beneficio/riesgo.

Modo de uso:

La cimetidina puede diluirse antes del uso intravenoso; con cloruro de sodio 0,9% u otro vehículo compatible. Las recomendaciones de dosificación parenteral son 300 mg cada 6 a 8 horas por inyección intramuscular o por inyección intravenosa lenta, diluida a 20 ml, durante al menos 5 minutos; La misma dosis se puede administrar por infusión intravenosa intermitente, diluida a por lo menos 50 ml, durante 15 a 20 minutos. Si se requieren dosis mayores, las inyecciones intravenosas o las infusiones se pueden administrar con mayor frecuencia hasta la dosis diaria total máxima de 2,4 g. Para la infusión intravenosa continua (diluida hasta en 1 litro), la dosis recomendada es de 37,5 mg/h, que puede ir precedida de 150 mg como dosis de carga intravenosa.

Advertencias:

Generales:

La suspensión brusca del producto puede producir perforación de la úlcera duodenal, por lo tanto, el retiro debe ser vigilado estrictamente por el médico tratante. Excluir la posibilidad de malignidad antes de comenzar la terapia en pacientes. Debe evaluarse la tensión intraocular ya que se ha descrito exacerbación de los casos de glaucoma posterior a la administración de este producto.

En pacientes con función renal reducida, la posología debe disminuirse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina o con los valores de creatinina sérica. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con cimetidina deberán someterse a controles periódicos de la función renal.

Cimetidina puede enmascarar los síntomas del cáncer gástrico simulando una curación transitoria. Por medio de las medidas apropiadas debe excluirse una posible malignidad especialmente antes del tratamiento de la úlcera gástrica. Esto

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#

F-PERC-007
Agosto 2015
Revisión 3

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono (0058-0212) 219.1622 <http://www.inhrr.gob.ve> RIF: G-20000101-1
Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica http://www.inhrr.gob.ve/ef_aprobadas.php

Página 2 de 7

debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes de edad media o ancianos, con nuevos o recientemente modificados síntomas de dispepsia.

Cimetidina debe usarse con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica, particularmente en ancianos, que estén siendo tratados con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

En pacientes con tratamiento medicamentoso concomitante o con enfermedad que pueda causar descensos en el recuento de células sanguíneas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un antagonismo sobre los receptores H2 que pueda potenciar este efecto.

La administración de cimetidina puede inducir un empeoramiento de los síntomas en pacientes con artritis (inducción de gota).

Precauciones de empleo:

Ver Advertencias.

-

Embarazo:

Los estudios en animales y la evidencia clínica no han demostrado ningún riesgo sobre el uso de cimetidina durante el embarazo, sin embargo los estudios en animales y en humanos muestran que cimetidina atraviesa la placenta. El uso de cimetidina debe evitarse durante el embarazo a menos que se considere necesario.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo /beneficio sea favorable.

Lactancia:

La cimetidina se excreta en la leche materna, su uso debe evitarse durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cimetidina o a alguno de los excipientes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($> 1/10$).

Frecuentes ($> 1/100, < 1/10$).

Poco frecuentes ($> 1/1000, < 1/100$).

Raras ($> 1/10.000, < 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Trombocitopenia reversible y leucopenia, incluyendo agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica.

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, habitualmente leve y transitoria, y otros trastornos gastrointestinales como alteraciones del sabor.

Trastornos hepatobiliares:

Se han observado, casos de daño hepático, ocasional y reversible mediante bioquímica o por biopsia; casos raros de hepatitis y muy raros de pancreatitis aguda reversible. Cimetidina podría provocar ligeros aumentos de las transaminasas

plasmáticas y de la fosfatasa alcalina.

Trastornos endocrinos:

Ocasionalmente se ha informado ginecomastia, habitualmente reversible, asociada a altas dosis de tratamiento durante periodos prolongados de tiempo, particularmente en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

Trastornos renales y urinarios:

Casos muy raros de nefritis intersticial reversible. Aumentos aislados de la creatinina plasmática sin ninguna significación clínica.

Trastornos cardiovasculares:

Casos muy raros y reversibles de bradicardia sinusal, taquicardia y bloqueo atrio-ventricular.

Trastornos del sistema nervioso:

Se han informado, mareo, habitualmente leve y transitorio, y cansancio.

En ancianos o enfermos graves, con insuficiencia renal, habitualmente han aparecido estados confusionales reversibles.

Se ha observado raramente alucinación y depresión.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Casos muy raros y reversibles de mialgia, artralgia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se han comunicado casos de erupción cutánea, habitualmente leves y transitorios. Se ha informado alopecia sin que se haya establecido ninguna relación causal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Casos muy raros y reversibles de cefalea y fiebre, anafilaxis y otras reacciones de hipersensibilidad, impotencia reversible, sin que se haya establecido ninguna relación causal, a las dosis terapéuticas habituales.

Interacciones con otros medicamentos:

La cimetidina es un medicamento que inhibe de forma no selectiva el metabolismo oxidativo hepático del citocromo P450. La cimetidina inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A, y por lo tanto, puede disminuir la eliminación de otros fármacos que se metabolizan a través de estas vías. La inhibición del metabolismo hepático puede ser especialmente importante para los fármacos metabolizados en el hígado de estrecho margen terapéutico, como la teofilina. La cimetidina no sólo reduce el metabolismo hepático de la teofilina, sino que también ocasiona una reducción en el aclaramiento renal de la teofilina debido a la competencia por la secreción tubular renal. Cuando se deba utilizar un agente con una estrecha ventana terapéutica está presente, debe ser considerada una alternativa a la cimetidina.

La cimetidina inhibe el metabolismo hepático de los siguientes anticonvulsivantes: carbamazepina, fosfenitoína y fenitoína. Las concentraciones séricas de estos fármacos puede aumentar produciendo efectos secundarios no deseados y aumento la toxicidad de los mismos. Cuando sea posible, el uso de cimetidina con estos medicamentos debe ser evitado.

El uso concomitante de la cimetidina con astemizol, cisaprida, pimozida, o terfenadina, está contraindicado, debido a la inhibición de su metabolismo con los correspondientes efectos sobre el intervalo QT y arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes y muerte.

La inhibición del metabolismo hepático producido por la cimetidina puede ser especialmente significativo para los antiarrítmicos con estrecho margen terapéutico como lidocaína y la quinidina.

El aclaramiento de los beta-bloqueantes puede ser reducido por la cimetidina, incluyendo acebutolol, alprenolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol y el timolol. Igualmente el metabolismo de los antagonistas de los canales de calcio como diltiazem, felodipina, isradipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamilo es inhibido por la cimetidina.

La cimetidina también puede reducir el aclaramiento de los fármacos que se eliminan a través de una secreción tubular renal, como la procainamida. La biodisponibilidad oral de la tocainida puede verse afectada por el uso de cimetidina.

La cimetidina, a través de la inhibición de la hepática CYP450 del metabolismo oxidativo, puede disminuir el aclaramiento de los agonistas opiáceos, incluyendo el alfentanilo, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina, oxicodona y propoxifeno.

La administración concomitante de cimetidina y warfarina aumenta el INR y puede inducir un sangrado moderado a severo en algunos pacientes. La cimetidina parece inhibir estereoselectivamente la eliminación hepática de R-warfarina en comparación con el isómero más potente, S-warfarina. Según un estudio de las interacciones de warfarina, es preferible evitar la combinación con cimetidina y seleccionar una alternativa terapia supresora de ácido.

El sildenafil se metaboliza principalmente por isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#



menor). La cimetidina (800 mg) produjo un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se administró 50 mg de sildenafil a voluntarios sanos. Si es posible, el uso de cimetidina debe evitarse en pacientes que toman sildenafil.

La cimetidina puede inhibir el aclaramiento hepático de algunas benzodiazepinas que experimentan un metabolismo oxidativo. Estas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, y triazolam.

El zaleplón, un hipnótico no benzodiazepínico, puede exhibir igualmente una disminución de su aclaramiento en presencia de cimetidina. En algunos casos, será necesario reducir la dosis del fármaco que interacciona o considerar una alternativa a la cimetidina. Algunas benzodiazepinas que no parecen tener interacciones clínicamente significativas con cimetidina son lorazepam, oxazepam y temazepam.

La cimetidina puede inhibir el aclaramiento hepático de algunos antidepresivos tricíclicos entre los que se incluyen: amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y protriptilina. El metabolismo de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y los fármacos relacionados (por ejemplo, venlafaxina) también puede ser inhibida hasta cierto punto por la cimetidina.

Los medicamentos catiónicos, como cimetidina, pueden disminuir el aclaramiento renal de la metformina debido a la competencia por los sistemas de transporte tubulares renales. Esta interacción ha sido clínicamente observada cuando se administró cimetidina con metformina. La disminución de la excreción renal ocasionó un aumento del 40% en el AUC de metformina.

El tratamiento con cimetidina debe interrumpirse durante el tratamiento con epirubicina. La administración concomitante de cimetidina aumenta el AUC de epirubicina y disminuye el aclaramiento de epirubicina.

El uso concomitante de cimetidina y la carmustina o la lomustina, parece aumentar el riesgo de toxicidad de la médula ósea debido a estas quimioterapias.

La cimetidina puede afectar la absorción oral de fármacos que son susceptibles a los cambios en el pH intragástrico como didanosina.

La administración concomitante de delavirdina con agentes que aumentan el pH gástrico, incluyendo los bloqueadores H₂, puede resultar en la disminución de la absorción de delavirdina. Debido a la acción sostenida de los bloqueantes H₂, una interacción farmacológica clínicamente significativa con delavirdina todavía puede ocurrir incluso después de la retirada de la cimetidina.

La cimetidina puede interactuar con los agentes antifúngicos azoles. El ketoconazol y el itraconazol son bases débiles que requieren un medio ácido para su absorción oral. La terapia con bloqueantes H₂ disminuye el pH gástrico y reduce la biodisponibilidad de estos antifúngicos.

Adicionalmente, el ketoconazol y el itraconazol son potentes inhibidores de CYP3A4 hepático, y producen un aumento de las concentraciones séricas de ambos antifúngicos. Cuando sea posible, se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes H₂ con ketoconazol o itraconazol. La cimetidina, también puede inhibir el metabolismo de otros antimicóticos azoles administrados sistémicamente (fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol).

Los antagonistas H₂ reducen la AUC de la cefpodoxima y cefuroxima administradas por vía oral. Estas interacciones son probablemente debidas a la elevación del pH gástrico. Los médicos deben estar atentos al fracaso anti-infeccioso si estos antibióticos en los pacientes que reciban la cefpodoxima o cefuroxima y que estén recibiendo al mismo tiempo los bloqueantes H₂.

La cimetidina podría aumentar las concentraciones séricas de atorvastatina, cerivastatina, simvastatina y lovastatina. Dado que elevaciones significativas en las concentraciones séricas de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa podrían tener consecuencias clínicas, es mejor evitar la cimetidina en los pacientes bajo estos tratamientos.

La cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de biodisponibilidad y el pico de la tacrina secundaria a la inhibición del sistema hepático del citocromo enzimático P450, específicamente la isoenzima CYP1A2.

Los antiácidos pueden disminuir la absorción de la cimetidina en aproximadamente un 25%. Se recomienda administrar estos agentes con 1 hora por lo menos de diferencia.

El tacrolimus y el sirolimus se metabolizan tanto a través del citocromo P-450. Los fármacos que inhiben este sistema enzimático, incluyendo la cimetidina, pueden disminuir su metabolismo con el correspondiente aumento de los niveles plasmáticos que pueden llevar a la nefrotoxicidad.

La cimetidina puede disminuir el metabolismo hepático de metronidazol. Como resultado, su eliminación puede ser retrasada y sus concentraciones séricas pueden aumentar. Las secuelas de esta interacción no están claras, aunque la administración prolongada de metronidazol se ha asociado con convulsiones. Si es posible, cimetidina no debe ser utilizado durante la terapia con metronidazol.

El cilostazol es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 hepática y parece interactuar con los medicamentos que son

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#



potentes inhibidores de esta enzima, incluyendo la cimetidina. En algunos estudios, la administración conjunta de estos fármacos con el cilostazol produjo un aumento de efectos adversos, tales como dolor de cabeza. Se recomienda reducir en un 50% la dosis de cilostazol.

La cimetidina reduce el aclaramiento hepático de estradiol endógeno. Se desconoce la importancia clínica de la acción de la cimetidina sobre los estrógenos exógenos, como los anticonceptivos orales. Los pacientes que toman cimetidina podrían experimentar un aumento de ciertos efectos secundarios relacionados con los estrógenos.

La cimetidina afecta a la farmacocinética de algunas sulfonilureas orales, en particular, glipizida. La cimetidina redujo significativamente el aumento de la glucosa en la sangre después de la comida y también aumentó la AUC de la glipizida en aproximadamente un 20%. Efectos similares se han sido reportados con gliburida y tolbutamida. El mecanismo de la interacción no es conocido, pero se ha observado hipoglucemia asintomática como consecuencia de esta interacción. Se recomienda precaución.

Los datos sugieren que la administración crónica de cimetidina con fluorouracilo, 5-FU, puede aumentar las concentraciones de 5-FU en suero, si bien se desconoce si esta interacción se traduce en un aumento de la eficacia del 5-FU o de la toxicidad. Los pacientes a los que se prescriba 5-FU o floxuridina deben ser monitorizados para detectar una posible respuesta mayor, si la cimetidina se utiliza al mismo tiempo.

-
-

Sobredosis:

Signos y síntomas:

Se han notificado sobredosificaciones agudas de hasta 20 g que no produjeron efectos patológicos significativos.

Tratamiento:

La sobredosis puede tratarse por:

Inducción del vómito y/o lavado gástrico.

Terapia sintomática y de soporte.

Cimetidina se elimina por hemodiálisis.

-
-

Textos de estuches y etiquetas:

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: IM, IV

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Úsese únicamente cuando la terapia por vía oral no sea posible.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase Primario: AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, TRANSPARENTE.

Envase Secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#



Gobierno
Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

EF/31/2017-SREF-0008

RIF: G-20000101-1



PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez comprobado de dos (02) años, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $70\% \pm 5\% \text{ HR}$), en el sistema envase cierre descrito.

Se le asigna al producto diluido en las soluciones: Cloruro de Sodio al 0,9% y Dextrosa al 5% un período de validez de una (01) hora, almacenado bajo temperaturas inferiores a 30°C .

PRESENTACIONES APROBADAS:

Envase Hospitalario: Estuche de cartón contentivo de 100 ampollas de 2 mL cada una.

Venta al Público: No autorizado.

Muestra Médica: No autorizada.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la **GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL**, la reconsideración de las exigencias señaladas **ANTERIORMENTE**. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la **CANCELACIÓN** del Registro Sanitario del producto.

Caracas, 24 FEBRERO 2017

DR. ROBERT EFRÉN ROMERO

Primer Vocal Consejo Directivo

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel",

Resolución N° 229 de fecha 20 de mayo de 2014 publicado en la Gaceta Oficial N° 40.415 de la misma fecha

Delegación según Punto de Cuenta N° 1, sesión N°1 / Extraordinaria fecha 8 de febrero de 2017

Código de verificación #SREF-00080V0EF0E217255N82017#

F-PERC-007
Agosto 2015
Revisión 3

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono (0058-0212) 219.1622 <http://www.inhrr.gob.ve> RIF: G-20000101-1
Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica http://www.inhrr.gob.ve/ef_aprobadas.php

Página 7 de 7