

Tagamet
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
200mg ou 400mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAGAMET®

cimetidina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 200 mg e 400 mg. Embalagens com 10 ou 40 comprimidos (200 mg) e 16 comprimidos (400 mg).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 ANO)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

cimetidina 200 mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

cimetidina 400mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*excipientes: laurilsulfato de sódio, amido de milho, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, corante amarelo ocre cosmético, corante azul FDC nº 2, Opadry Y-5-11290.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TAGAMET® é indicado no tratamento dos distúrbios do trato gastrintestinal superior nos quais a redução da secreção ácida, sua remissão e a prevenção da sua recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático, como:

- No tratamento agudo de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlceras de boca anastomótica e pós-cirúrgica, úlcera péptica recorrente e esofagite péptica;
- No controle de condições hipersecretórias patológicas, como Síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica, adenomas endócrinos múltiplos, síndrome pós-operatória de intestino curto e hipersecreção idiopática;
- Na prevenção das úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos e de alto risco e como medida de apoio no controle de hemorragia devido a úlceras pépticas ou erosões do trato gastrintestinal superior;
- Nos pacientes sob anestesia geral e em mulheres submetidas a cesarianas, **TAGAMET®** reduz a acidez e o volume das secreções gástricas, diminuindo o risco de dano pulmonar causado pela aspiração de conteúdo gástrico (Síndrome de Mendelson);
- **TAGAMET®** pode ser usado no tratamento de curto prazo dos sintomas de condições dispépticas caracterizadas por dor abdominal superior, particularmente quando relacionadas às refeições e quando não se consegue identificar nenhuma causa orgânica;
- Em grande número de pacientes tratados com dose baixa, por períodos superiores a três anos, **TAGAMET®** mostrou-se seguro e eficaz na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais, em particular nos pacientes com história de recidivas ou complicações frequentes, assim como em pacientes com patologias concomitantes que possam tornar a cirurgia um risco maior do que o habitual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TAGAMET® demonstrou eficácia no tratamento da úlcera duodenal em 88% dos pacientes, quando utilizado em duas doses diárias de 400 mg por oito semanas. Nas formas grau I da esofagite péptica, a dose de 800 mg, duas vezes ao dia, atinge eficácia de 72 a 92%.

ZATERKA, S. e al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. *Dig Dis Sci*, 36(10): 1377-1383, 1991.

TYTGAT, GN. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. *Gastroenterology*, 99 (3): 629-634, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

TAGAMET® contém como princípio ativo a cimetidina, quimicamente a N-ciano-N'-metil-N''-[2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] tio] etil] guanidina, que inibe, de modo seletivo e competitivo, a ação da histamina nos receptores H₂ das células parietais.

TAGAMET® é o primeiro da classe de agentes farmacológicos chamada antagonistas dos receptores H₂ da histamina.

TAGAMET® inibe a secreção gástrica ácida basal e a estimulada, reduzindo tanto o volume quanto a acidez da secreção. O grau de inibição ácida depende da dose e da concentração sérica da droga. **TAGAMET®** não diminui a secreção de pepsina, mas sua produção total fica reduzida, como consequência do efeito exercido sobre o volume das secreções gástricas. **TAGAMET®** não influencia os níveis séricos de gastrina. Além de seu efeito antissecrator, **TAGAMET®** é dotado de atividades citoprotetoras e, portanto, exerce efeito benéfico na manutenção da integridade da barreira mucosa gástrica. A suspensão da terapia com **TAGAMET®** não promove rebote ácido, mesmo após tratamento muito prolongado. **TAGAMET®** não possui propriedades colinérgicas nem anticolinérgicas e, assim, não interfere na motilidade gastrintestinal.

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração oral, **TAGAMET®** é absorvido no intestino de forma rápida e eficiente. Cerca de 70% da dose oral é aproveitada, sendo o pico de concentração sérica alcançado entre 60 e 90 minutos, guardando correlação com a dose empregada. Ao contrário de outros antagonistas H₂, a biodisponibilidade de **TAGAMET®** é muito uniforme. **TAGAMET®** reduz a acidez, mantendo as flutuações fisiológicas do pH intragrástico. A meia vida de **TAGAMET®** é de, aproximadamente, duas horas, e sua principal via de eliminação é a urina, através da qual 60% a 70% de **TAGAMET®** são excretados de forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TAGAMET® é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à cimetidina ou a qualquer outro componente do medicamento.

A inibição pela cimetidina do sistema renal de transporte de cátions pode resultar em elevadas concentrações plasmáticas de dofetilida. Isso pode levar a aumento no risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*. A administração concomitante de dofetilida e cimetidina é, portanto, contraindicada (ver Interações medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A dose deve ser reduzida em pacientes com função renal comprometida, de acordo com o *clearance* de creatinina. As seguintes doses são sugeridas:

clearance de creatinina de 0 mL a 15 mL por minuto: 200 mg, duas vezes ao dia;

15 mL a 30 mL por minuto: 200 mg, três vezes ao dia;

30 mL a 50 mL por minuto: 200 mg, quatro vezes ao dia;

mais de 50 mL por minuto, dose normal.

Geralmente, nenhum ajuste é necessário para doses totais diárias de 400 mg ou menos.

TAGAMET® pode prolongar a eliminação de fármacos metabolizados por oxidação no fígado. Recomenda-se o monitoramento rigoroso de pacientes em tratamento com **TAGAMET®** recebendo anticoagulantes orais ou fenitoína. A redução das doses desses fármacos pode ser necessária.

Estudos clínicos envolvendo tratamento contínuo por mais de seis anos e o uso extensivo por mais de quinze anos não revelaram reações adversas imprevistas relacionadas com o tratamento de longa duração. A segurança do uso prolongado, no entanto, não está inteiramente estabelecida e deve-se ter cautela, avaliando-se periodicamente os pacientes.

O tratamento com **TAGAMET®** pode mascarar os sintomas e permitir cura transitória de câncer gástrico. Em particular, deve-se ter em mente a demora potencial no diagnóstico em pacientes na meia idade e idosos com sintomas dispépticos novos ou que mudaram de padrão recentemente.

Deve-se observar regularmente pacientes com histórico de úlcera péptica, principalmente os idosos, em tratamento com **TAGAMET®** e um agente antiinflamatório não-esteroidal.

Em pacientes em tratamento medicamentoso ou com doenças que possam causar queda na contagem de células sanguíneas, deve-se ter em mente a possibilidade de que o antagonismo ao receptor H₂ possa potencializar esse efeito.

Em pacientes idosos, pacientes com doença pulmonar crônica, diabetes ou imunocomprometidos pode haver risco aumentado de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade. Um amplo estudo epidemiológico demonstrou que pacientes sob tratamento com antagonistas de receptor H₂ têm risco aumentado de desenvolver pneumonia comunitária em relação àqueles que interromperam o tratamento, com aumento relativo ajustado do risco de 1.63 (95%CI, 1.07-2.48).

Devido à possibilidade de interação com cumarínicos, recomenda-se rigoroso monitoramento do tempo de protrombina quando cimetidina for utilizada simultaneamente.

A administração concomitante de medicamentos que possuem faixa terapêutica estreita, como fenitoína e teofilina, pode requerer ajustes da dose da cimetidina ou sua interrupção.

Populações especiais

Crianças

A experiência em crianças é menor do que em adultos. Em crianças com mais de 1 ano de idade, a dose 25-30 mg/kg de peso corporal /dia em doses divididas pode ser administrada por via oral.

O uso de **TAGAMET®** em bebês menores de 1 ano de idade não foi inteiramente avaliado. A dose de 20 mg/kg de peso corporal em doses divididas tem sido usada.

Idosos

(ver Posologia e Reações adversas).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não é esperado que **TAGAMET®** afete a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas com segurança.

Fertilidade

Não houve efeitos na fertilidade feminina e masculina em estudos convencionais de toxicologia reprodutiva em ratos. Em estudos em seres humanos, a cimetidina não mostrou ter efeito na espermatogênese, na contagem de esperma, mobilidade, morfologia ou na capacidade de fertilização *in vitro*.

Gravidez e Lactação

Até o momento, a experiência com o uso de **TAGAMET®** em pacientes grávidas é limitada. Embora os testes em animais e as evidências clínicas não tenham identificado qualquer efeito prejudicial à administração de **TAGAMET®** durante a gravidez, estudos em animais e em seres humanos demonstraram que o fármaco atravessa a barreira placentária e é excretado no leite. Portanto, assim como com a maioria dos fármacos, o uso de **TAGAMET®** deve ser evitado durante a gravidez e a lactação, a menos que seja considerado essencial.

Categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A cimetidina tem o potencial de afetar a absorção, o metabolismo ou a excreção renal de outras drogas, o que é particularmente importante quando drogas com uma faixa terapêutica estreita são administradas simultaneamente. A alteração da farmacocinética pode levar à necessidade de ajustar a dosagem das drogas afetadas ou à descontinuação do tratamento com cimetidina (ver Precauções e advertências).

Interações medicamentosas podem ocorrer por diversos mecanismos, incluindo:

- 1) Inibição de certas enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A3/A4, e CYP2C19). A inibição dessas enzimas pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas, incluindo anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, varfarina), antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina), antiarrítmicos classe I (por exemplo, lidocaína, quinidina), bloqueadores de canais de cálcio (como diltiazem), sulfonilureias (por exemplo, glipizida), fenitoína, teofilina, metoprolol, ciclosporina, tacrolimus e diazepam.
- 2) Inibição da secreção tubular renal, via transporte catiônico orgânico (TCO) de proteínas. Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas, incluindo procainamida, quinidina, metformina e dofetilida (ver Contraindicações).
- 3) Alteração do pH gástrico. A biodisponibilidade de certas drogas pode ser afetada. Isso pode resultar em aumento da absorção (por exemplo, de atazanavir), ou na diminuição da absorção (por exemplo, de alguns antifúngicos imidazólicos, como cetoconazol, itraconazol ou posaconazol).
- 4) Mecanismos desconhecidos. A cimetidina pode potencializar os efeitos mielossupressores (por exemplo, neutropenia, agranulocitose) de agentes quimioterápicos como carmustina, fluoruracila, epirubicina ou de terapias, como radiação. Foram relatados casos isolados de interações clínicas relevantes com analgésicos narcóticos (por exemplo, morfina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservação

Evitar local quente (temperaturas entre 30°C e 40°C) e proteger da luz e da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas

TAGAMET® 200 mg: comprimido revestido redondo, verde claro, com a inscrição 200 em uma das faces.

TAGAMET® 400 mg: comprimido revestido redondo, verde claro, com a inscrição 400 em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose diária total não deve exceder 2,4 g. A dose deve ser reduzida em pacientes com função renal comprometida.

Adultos

Para pacientes com úlcera gástrica benigna ou duodenal, recomenda-se uma dose diária única de 800 mg ao deitar. Alternativamente, a dose usual é de 400 mg duas vezes ao dia, no café da manhã e ao deitar. Outros esquemas posológicos eficazes são de 200 mg três vezes ao dia, às refeições, e 400 mg ao deitar (1,0 g/dia). Se esse esquema for inadequado, pode-se usar 400 mg quatro vezes ao dia (1,6 g/dia), também às refeições e ao deitar.

O alívio sintomático, em geral, é rápido. O tratamento deve ser administrado inicialmente por pelo menos quatro semanas (seis semanas na úlcera gástrica benigna e oito semanas em úlcera associada a tratamento contínuo com agentes anti-inflamatórios não-esteroidais). A maioria das úlceras já estará cicatrizada após esses períodos. Aquelas que não tiverem ainda sido curadas, geralmente o serão após um curso de tratamento adicional.

O tratamento pode prosseguir por períodos mais longos nos pacientes que podem ser beneficiados pela redução da secreção gástrica. Nesses casos, a dose pode ser reduzida, conforme apropriado, para 400 mg ao deitar ou 400 mg pela manhã e ao deitar.

Em pacientes com úlcera gástrica benigna, a recorrência pode ser prevenida pelo tratamento continuado, geralmente com 400 mg ao deitar. O esquema de 400 mg pela manhã e ao deitar também tem sido usado.

Na doença de refluxo gastroesofágico, o esquema de 400 mg quatro vezes ao dia (às refeições e ao deitar), por quatro a oito semanas, é recomendado para curar a esofagite e aliviar os sintomas associados.

Em pacientes com secreção gástrica muito intensa (por exemplo, na Síndrome de Zollinger-Ellison), pode ser necessário aumentar a dose para 400 mg, quatro vezes ao dia, ou ainda mais, em casos ocasionais.

Antiácidos podem ser colocados à disposição de todos os pacientes até que os sintomas desapareçam.

Na profilaxia da hemorragia por úlcera de estresse em pacientes gravemente doentes, doses de 200 a 400 mg podem ser administradas a cada quatro a seis horas.

Em pacientes considerados em risco de síndrome de aspiração ácida, uma dose oral de 400 mg pode ser administrada entre 90 e 120 minutos antes da indução da anestesia geral, ou, na prática obstétrica, no início do trabalho de parto. Enquanto tal risco persistir, uma dose de até 400 mg pode ser repetida em intervalos de quatro horas, conforme necessário, até a dose diária máxima de 2,4 g. As precauções usuais para evitar a aspiração ácida devem ser tomadas.

Na síndrome de intestino curto, como, por exemplo, após ressecção substancial das alças intestinas para tratamento da doença de Crohn, a faixa de dose usual (ver acima) pode ser empregada, de acordo com a resposta individual.

Para reduzir a degradação dos suplementos de enzimas pancreáticas, de 800 a 1.600 mg ao dia podem ser administrados, de acordo com a resposta individual, divididos em quatro doses, de 60 a 90 minutos antes das refeições.

Crianças

A experiência em crianças é menor do que em adultos. Em crianças com mais de 1 ano de idade, a dose 25-30 mg/kg de peso corporal /dia em doses divididas pode ser administrada por via oral.

O uso de TAGAMET® em bebês menores de 1 ano de idade não foi inteiramente avaliado. A dose de 20 mg/kg de peso corporal em doses divididas tem sido usada.

Idosos

A dose usual para adultos pode ser administrada, exceto se a função renal estiver significativamente comprometida (ver Advertências e Reações adversas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas com a cimetidina estão listadas abaixo, por frequência. As frequências são definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100,<1/10), incomum (>1/1.000,<1/100), rara (>1/10.000,<1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- Cefaleia, tontura
- Diarreia
- Mialgia
- Cansaço
- Erupções cutâneas

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- Leucopenia
- Depressão, estados de confusão, alucinações. Estados de confusão, reversíveis dentro de alguns dias após a retirada da cimetidina, foram relatados geralmente em pacientes idosos ou doentes.
- Taquicardia
- Hepatite, que regrediu com a suspensão do fármaco
- Aumento na creatinina plasmática. Pequenos aumentos na creatinina plasmática foram relatados. Esses aumentos são devido à inibição da secreção tubular renal da creatinina e não estão associados a alterações na taxa de filtração glomerular. O aumento não progrediu com a continuação do tratamento e desaparece no final do mesmo.
- Ginecomastia e impotência reversíveis. A ginecomastia é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento com cimetidina. A impotência reversível foi relatada particularmente nos pacientes que recebem doses altas (por exemplo, na síndrome de Zollinger-Ellison). No entanto, na dosagem regular, a incidência é semelhante à da população geral.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- Trombocitopenia, anemia aplástica
- Bradicardia sinusal
- Aumento nos níveis de transaminase sérica, que regrediu com a suspensão do fármaco
- Nefrite intersticial. A nefrite intersticial remitiu com a suspensão do fármaco.

Reação muito rara (<1/10.000):

- Pancitopenia, agranulocitose
- Anafilaxia. Com a suspensão do fármaco há remissão do quadro de anafilaxia
- Pancreatite. Com a suspensão do fármaco há remissão do quadro de pancreatite
- Artralgia
- Alopécia reversível e vasculite de hipersensibilidade. Com a suspensão do fármaco há remissão do quadro de vasculite de hipersensibilidade.
- Febre. Com a suspensão do fármaco há a remissão do quadro de febre.
- Galactorreia
- Bloqueio cardíaco

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Superdosagem aguda com até 20 gramas foi observada várias vezes, sem nenhum efeito prejudicial significativo.

Há relatos de sintomas graves do Sistema Nervoso Central, como a falta de resposta após a ingestão de cimetidina entre 20 g e 40g. Ocorreram mortes em adultos que ingeriram mais de 40 g de cimetidina por via oral em uma única dose.

Tratamento

O tratamento consiste em medidas sintomáticas e de suporte. O tratamento adicional deverá ser indicado clinicamente ou como recomendado pelo centro de intoxicações nacional, quando disponível. Estudos em animais utilizando altas doses indicam que a respiração artificial deve ser levada em conta.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0163

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

TAGAMET_COM_REV_101070163_GDS31.IPI08.N01_VPS1



Histórico

| Número do Expediente | Nome do Assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|---|-----------------------------|------------------------------|--|
| Não se aplica | 10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/08/2013 | _____ | Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável |