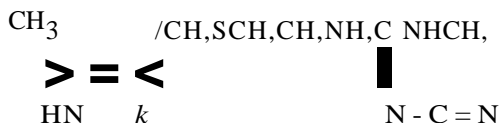


# Cimetidin

## Synonym:

1-Cyan-2-methyl-3-(2-(((5-methylimidazol-4-yl)methyl)thio)ethyl)-guanidin

## Chemische Formel:



## Beschaffenheit:

Farblose kristalline Substanz; in Wasser bei 37° C lösen sich 1,14 % Cimetidin, ein Mehrfaches beim Neutalisieren; Schmelzpunkt 144° C; pK<sub>a</sub> = 7,1 bei 25° C.

## Vorkommen:

Tagamet®, Smith Kline Dauelsberg GmbH, 3400 Göttingen

Darreichungsformen: Filmtabletten zu 200 mg, O.P. mit 50 und 150 Stück und A.P.; Oblong-Filmtabletten zu 400 mg, O.P. mit 20, 50 und 100 Stück und A.P.; Injektionslösung in Ampullen zu 2 und 10 ml mit 200 bzw. 1000 mg, O.P. mit 10 Stück und A.P. empfohlene Dosierung: 0,4-2 g/d, verteilt auf 2-4 Dosen.

Indikation: zur Verringerung der Magensäureresekretion bei Magen-Darm-Ulcera und peptischer Reflux-ösophagitis und zur Rezidivprophylaxe.

Gegenanzeigen: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter; Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion.

## Wirkungscharakter:

1977 eingeführter Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker, durch kompetitive Bindung an die Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptoren der Magenschleimhaut wird die Wirkung von Histamin auf die säurebildenden Parietalzellen des Magens antagonisiert; dadurch wird sowohl die basale Säureresekretion als auch die durch Nahrung, vagale Stimulation, Histamin, Pentagastrin und Insulin stimulierte Magensäureresekretion gehemmt; ferner wird die Pepsinaktivität eingeschränkt und das Magensaftvolumen reduziert.

### Weitere Wirkungen:

- Hemmung des Cytochrom-P450-Systems in der Leber, so daß Antikoagulantien, Antipyrene, Diazepam, Theophyllin und Propanolol verzögert abgebaut werden und eine verlängerte Wirksamkeit zeigen;
- Verdrängung von Testosteron aus den androgenen Rezeptoren mit der Folge einer reversiblen Impotenz, Verringerung der Spermienzahl und ggf. Gynäkomastie mit Galaktorrhoe;
- Stimulation der Prolaktin-Ausschüttung mit der Folge einer Amenorrhoe.

## Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: rasche und nahezu vollständige Resorption nach oraler Aufnahme; maximale Plasmaspiegel werden nach 60-90 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 18-26 %. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 76 %. Metabolismus: ca. 10 % werden zum C.-Sulfoxid und 5 % zum 5 Hydroxymethyl-Derivat metabolisiert; die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 20 %.

Ausscheidung: 70 % werden unverändert über die Nieren, ein geringer Teil über die Galle ausgeschieden; die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden, bei Nierenfunktionsstörungen steigt sie entsprechend der Kreatinin-Clearance an. Durch Dialyse kann C. ebenfalls eliminiert werden.

Interaktionen:

Medikament	Wirkung	Literatur
Koffein	Hemmung der Koffein-Clearance, da Halbwertszeit verlängert.	Boughton, L. J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1981; 12: 155
Carbamazepin, z.B. Tegretal®, Timonil®	Der Blutspiegel von Carbamazepin wird erhöht.	Telerman-Toppet, W. et al.: Ann. Intern. Med. 1981; 94: 544
Chinidin	Verzögerung der Ausscheidung von Chinidin	Hardy, B. G. et al.: Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Quinidine. Amer. J. Cardiol. 52(1983), 172-175.
Benzodiazepin-Derivate, z. B. Valium®	Die Arzneimittel-Clearance wird wegen Verlängerung der Halbwertszeit herabgesetzt.	Desmond, P. V. et al.: Ann. Intern. Med. 1980; 93: 266 Klotz, U. et al.: N. Engl. J. Med. 1980;302: 1012
Opiate	Durch die Reduktion des hepatischen Blutflusses und die Hemmung mikrosomaler Leberenzyme wird die Clearance der Opiatanalgetika vermindert.	Sorkin, E. M., Okawa, G. S.: Drug Intell. Clin. Pharmacol. 17,60(1983).
Phenytoin, z. B. Epanutin®, Phenhydan®, Zentropil®	Der Blutspiegel von Phenytoin steigt an.	Hetzel, D. J. et al.: Br. Med. J. 1981; 282:1512
Pentagastrin, z. B. Gastrodiagnost®	Bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen können Schwindelzustände auftreten; der Mechanismus ist noch unklar.	Halford, N. H. G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 29: 251
Propranolol, z. B. Dociton®, als ein Vertreter der Beta-Rezeptoren-Blocker	Die gesteigerte Bioverfügbarkeit führt zu erhöhten Blutspiegeln des Beta-Rezeptoren-Blockers; der negativ inotrope Effekt kann dadurch verstärkt sein.	Freely, J. et al.: N. Engl. J. Med. 1981;304: 692
Salicylate	Der Blutspiegel des Salicylats ist höher als bei dessen alleiniger Gabe.	Khouri, W. et al.: Gastroenterology 1979;76: 1169
Theophyllin-Derivate	Die Abnahme der Theophyllin-Clearance resultiert aus dem Anstieg von Blutspiegel und Halbwertszeit.	Jackson, J. E. et al.: Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 123: 615
Antikoagulantien, z. B. Coumadin®, nicht jedoch Marcumar® zeit.	Die Blutspiegelerhöhung des Warfarins führt zur Verlängerung der Prothrombin-	Serlin, M. J. et al.: Lancet 1979; 2:317

Toxizität:

Akute Toxizität LD <sub>50</sub> (mg/kg KG):			
Maus	po 2,1-3,1	iv 0,13-0,16	ip 0,4-0,5
Ratte	3,7-6	0,11	0,6-0,7
Hund	2,6		

Die niedrigste letale Plasmakonzentration beim Hund liegt bei ca. 250 mikrogramm/ml  
Chronische Toxizität: Bei einer oralen Dosis von bis zu 950 mg/kg über 12 Monate zeigten sich bei Ratten außer einem Anstieg des Lebergewichtes keine Veränderungen, ebenso bei Hunden bis zu einer Dosierung von 504 mg/kg.

In suizidaler Absicht wurden von Menschen bis zu 20 g C. eingenommen; außer einer Atemdepression, die u.U. eine assistierte Beatmung notwendig machte, zeigten sich keine wesentlichen Vergiftungszeichen.

Therapeutische Konzentration: 1-10 mg/l (Bodemar)

Tox. Konzentration: 15 mg/l (20 g, van Rijthoven)

#### Symptome:

Gastrointestinal: Durchfall

Gelenk- und Muskelschmerzen, vermehrter Haarausfall, Ödeme; erhöhter Plasma-Kreatinin- und Transaminasenwerte; ZNS: Schwindel, Verwirrtheits- und Unruhezustände, Doppelsehen, Halluzinationen, Myokloni, reversible Depressionen, Polyneuropathien.

Hormonell: Potenzstörungen, Gynäkomastie

Hämatologisch: Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie

Allergisch: Fieber, intrahepatische Cholestase, Hepatitis, Pankreatitis, interstitielle Nephritis

Kardial: Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall (bei rascher i.v. Injektion)

#### Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ); Gaschromatographie (quantitativ); Blutspiegelmessung (beim Hersteller in Göttingen).

#### Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Ggf. assistierte Beatmung bei starker Atemdepression; ggf. Dialyse zur beschleunigten Elimination. Bei Koma und anticholinerg Wirkung Antidot Physostigmin (Anticolum®).

#### Literatur:

- ARNESON, G. A.: More on toxic psychosis with Cimetidine. *Am. J. Psych.* 136: 1348-1349, 1979.
- BACIGALUPO, A., VAN LINT, M. T., MARMONT, A. M.: Cimetidine-induced coma. *Lancet* 2: 45<sup>^</sup>6, 1978.
- BODEMAR, G., NORLANDER, B., WALAN, W.: Pharmacokinetics of Cimetidine after single doses and during continuous treatment. *Clin. Pharmacokin.* 6: 306-315, 1981.
- BURLAND, W. L., SIMKINS, N. A. (eds.): *Excerpta Medica* Amsterdam, 1977, S. 24-37
- COHEN, J. et al.: *Br. Med. J.* 2 (1979), 768.
- COHEN, I. A., SIEPLER, J. K., NATION, R. et al.: Relationship between Cimetidine plasma levels and gastric acidity in acutely ill patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 375-379, 1980.
- DAVIS, T. G. et al.: *JAMA* 243 (1980) 1912-1914.
- ENZMANN, C D. et al.: *Clin. Res.* 19 (1981) 26
- GUGLER, R., FUCHS, G., DIECKMANN, M., SOMOGYI, A. A.: Cimetidine plasma concentration-response relationships. *Clin. Pharm. Ther.* 29: 744-748, 1981.
- KLOTZ, U. et al.: *N. Engl. J. Med.* 302 (1980) 1012.
- KUNITANI, M. G., JOHNSON, D. A., UPTON, R. A., RIEGELMAN, S.: Convenient and sensitive high-performance liquid chromatography assay for Cimetidine in plasma or urine. *J. Chrom.* 224: 156—161, 1981.
- LARSEN, N., HESSELDIT, P., RÜNE, S. J., HVIDBERG, E. F.: Cimetidine assay in human plasma by liquid chromatography. *J. Chrom.* 163: 57-63, 1979.
- LESUE, G. B., WALKER, T. F.: A toxicological profile of Cimetidine. *Proceedings of the second international Symposium on Histamin-H<sub>2</sub>-Receptor antagonists*, London, Oct. 25-27, 1976.
- RANDOLPH, W. C., OSBORNE, V. L., WALKENSTEIN, S. S., INTOCCIA, A. P.: High-pressure liquid chromatography analysis of Cimetidine, a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, in blood and urine. *J. Pharm. Sci.* 66: 1148—1150, 1977.
- VAN RIJTHOVEN, A. W. A. M.: Cimetidine intoxication. *Lancet* 2: 370, 1979.
- SCHENTAG, J. J.: Cimetidine-associated mental confusion: further studies in 36 severely ill patients. *Ther. Drug Mon.* 2: 133-142, 1980.
- SCHENTAG, J. J. et al.: *Lancet* 1 (1979) 177-181.
- SCHENTAG, J. J., CERRA, F. B., CALLERI, G. M. et al.: Age, disease, and Cimetidine disposition in healthy subjects and chronically ill patients. *Clin. Pharm. Ther.* 29: 737-743, 1981.
- SOLDIN, S. J., FINGOLD, D. R., FENIE, P. C., MAHON, W. A.: High Performance liquid Chromatographic analysis of Cimetidine in serum. *Ther. Drug Mon.* 1: 371-379, 1979.
- SOMOGYI, A., ROHNER, H. G., GUGLER, R.: Pharmacokinetics and bioavailability of Cimetidine in gastric and duodenal ulcer patients. *Clin. Pharmacokin.* 5: 84-94, 1980.

TAYLOR, D. C., CRESSWELL, P. R., BARTLETT, D. C.: The metabolism and elimination of Cimetidine, a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, in the rat, dog and man. *Drug Met. Disp.* 6: 21-30, 1978.

VAN THIEL, D. H. et al.: *N. Eng. Med.* 300 (1979) 1012,1015.

WEDDINGTON, W. W., Jr., MUELLING, A. E., MOOSA, H. H. et al.: Cimetidine toxic reactions masquerading as delirium tremens. *J. Am. Med. Asso.* 245: 1058-1059, 1981.

ZIEMNIAK, J. A., CHIARMONTE, D. A., SCHENTAG, J. J.: Liquid-chromatographic determination of Cimetidine, its known metabolites, and Creatinine in serum and urine. *Clin. Chem.* 27: 272-275, 1981.