

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMyl-Ranitidine BP
Ranitidine (sous forme de chlorhydrate de ranitidine) comprimés BP
150 et 300 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Toronto, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 15 juin 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 147370

Monographie de Produit

PrMyl-Ranitidine
Ranitidine comprimés BP
150 et 300 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La ranitidine est un antagoniste de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ de l'estomac. Par conséquent, la ranitidine inhibe à la fois la sécrétion d'acide gastrique basale et la sécrétion d'acide gastrique provoquée par l'histamine, la pentagastrine et autres sécrétagogues. Au point de vue pondéral, la ranitidine est de 4 à 9 fois plus puissante que la cimétidine. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique a été observée après administration intraveineuse, intraduodénale et orale de ranitidine. Cette réponse est fonction de la dose, la réponse optimale étant obtenue avec une dose orale de 300 mg/jour.

La sécrétion de pepsine est également inhibée, mais la production de mucus gastrique n'est pas affectée. La ranitidine n'altère pas la sécrétion pancréatique de bicarbonate ou d'enzymes en réponse à la sécrétine et à la pancréozymine.

La ranitidine est rapidement absorbée après administration par voie orale d'une dose de 150 mg; les concentrations plasmatiques maximales (de 300 à 550 ng/mL) ont été atteintes après 1 à 3 heures. La présence de deux pics distincts ou d'un plateau pendant la phase d'absorption est attribuable à la réabsorption du médicament excrété dans l'intestin. Ces concentrations plasmatiques ne sont pas influencées de façon significative par la présence d'aliments dans l'estomac au moment de l'administration par voie orale ni par la prise de doses normales d'antiacides.

La biodisponibilité de la ranitidine orale est d'environ 50 à 60 %. La liaison aux protéines sériques chez l'homme se situe entre 10 et 19 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 3 heures. La principale voie d'élimination est l'urine (40 % de récupération du médicament libre et métabolisé en 24 heures).

Il existe une corrélation linéaire significative entre la dose administrée et l'effet inhibiteur sur la sécrétion d'acide gastrique avec des doses orales atteignant 300 mg. Une concentration plasmatique de ranitidine de 50 ng/mL assure un effet inhibiteur d'environ 50 % sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée. On estime que la CI₅₀ se situe entre 36 et 94 ng/mL. Après l'administration de 150 mg de ranitidine par voie orale, les concentrations plasmatiques dépassant cette valeur se sont maintenues pendant plus de 8 heures et, après 12 heures, elles

étaient suffisamment élevées pour exercer un effet inhibiteur significatif sur la sécrétion gastrique. Chez les patients souffrant d'ulcère duodénal, 150 mg de ranitidine par voie orale toutes les 12 heures ont réduit de façon significative (de 69 %) l'activité moyenne sur 24 heures des ions hydrogène et le débit d'acide gastrique nocturne (de 90 %). De plus, 300 mg de ranitidine orale au coucher sont aussi efficaces, pour réduire l'acidité intragastrique sur 24 heures, que 150 mg de ranitidine administrée par voie orale deux fois par jour.

Comprimés

En ce qui concerne l'acidité de 24 heures et le débit d'acide nocturne, une dose orale de 150 mg de ranitidine, deux fois par jour, s'est révélée supérieure à 200 mg de cimétidine trois fois par jour et à 400 mg au coucher ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ respectivement).

Le traitement de volontaires avec une dose orale de 150 mg de ranitidine deux fois par jour pendant sept jours n'a pas provoqué de prolifération bactérienne gastrique excessive.

Les volontaires traités par une dose orale de ranitidine n'ont pas signalé d'effets indésirables importants sur l'appareil digestif ni sur le système nerveux central; de plus, la fréquence cardiaque, la tension artérielle de même que les résultats de l'électrocardiogramme et de l'électroencéphalogramme n'ont pas été modifiés de façon significative chez l'homme après administration de ranitidine.

Chez des volontaires en bonne santé et chez des patients, la ranitidine administrée par voie orale n'a pas influencé les taux plasmatiques des hormones suivantes : cortisol, testostérone, oestrogènes, hormone de croissance, folliculostimuline, gonadotrophine, thyrostimuline, aldostérone ou gastrine, bien que, comme la cimétidine, la ranitidine réduise la sécrétion de vasopressine. Le traitement - allant jusqu'à six semaines - à l'aide de 150 mg de ranitidine deux fois par jour par voie orale, n'a pas modifié chez l'humain les axes hypothalamo-hypophysogonadique (testiculaire ou ovarien) ou surrénalien.

Patients de plus de 50 ans

Chez les patients de plus de 50 ans, la demi-vie est plus longue (3 à 4 heures) et la clairance réduite, ce qui cadre bien avec le déclin de la fonction rénale lié au vieillissement. Toutefois, l'exposition générale au médicament et l'accumulation médicamenteuse sont accrues de 50 %. Cette différence dépasse l'effet de la diminution de la fonction rénale et se traduit par une plus grande biodisponibilité chez les patients plus âgés.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Myl-Ranitidine comprimés sont indiqués pour le traitement de l'ulcère duodénal, de l'ulcère gastrique bénin, de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, de l'ulcère gastro-duodénal post-opératoire, du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres maladies où la réduction de la sécrétion gastrique et du débit chlorhydrique est souhaitable, notamment dans les cas suivants :

- traitement des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ulcères et érosions, et leurs symptômes gastro-intestinaux, ainsi que prévention des récurrences;
- prophylaxie des hémorragies gastro-intestinales causées par les ulcères de stress chez les patients gravement malades;
- prophylaxie des hémorragies récidivantes provenant des ulcères hémorragiques;
- prévention du syndrome de Mendelson causé par l'anesthésie générale, chez les sujets prédisposés à ce syndrome, y compris les parturientes en période de travail et les personnes obèses.

En outre, la ranitidine est indiquée pour la prophylaxie et le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal ou de l'ulcère gastrique bénin chez les patients ayant des antécédents d'ulcère récidivant.

CONTRE-INDICATIONS

Myl-Ranitidine comprimés sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la ranitidine ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section COMPOSITION.

MISES EN GARDE

Ulcère gastrique

Le traitement à l'aide d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine peut masquer les symptômes du cancer de l'estomac et retarder ainsi le diagnostic de cette maladie. Par conséquent, si l'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit exclure toute possibilité d'affection maligne avant d'amorcer le traitement par la ranitidine.

Emploi concomitant d'AINS

Il est recommandé d'exercer une surveillance régulière chez les patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec la ranitidine, surtout chez les personnes âgées et les sujets ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal. Il est nécessaire de procéder à une endoscopie et à un examen histologique avant d'amorcer le traitement pour éliminer toute possibilité de cancer gastrique.

Patients ayant des antécédents de porphyrie aiguë

De rares rapports cliniques permettent de croire que la ranitidine peut précipiter les crises de porphyrie aiguë. Par conséquent, on doit éviter de prescrire cet agent aux patients ayant des antécédents de cette maladie.

Grossesse et allaitement

L'innocuité de la ranitidine dans le traitement des cas où une réduction contrôlée de la sécrétion gastrique est nécessaire pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe que la ranitidine portait atteinte à la fertilité ou était dangereux pour le fœtus. La ranitidine traverse la barrière placentaire. Quoiqu'il en soit, si l'administration de la ranitidine est jugée nécessaire, on doit évaluer si l'utilité thérapeutique escomptée l'emporte sur les risques possibles pour la patiente et le fœtus.

La ranitidine passe dans le lait maternel humain, mais la portée clinique de cette observation n'a pas été parfaitement évaluée. À l'exemple d'autres médicaments, la ranitidine ne doit être utilisée pendant l'allaitement que s'il est jugé essentiel.

Enfants

L'expérience avec la ranitidine chez l'enfant est limitée. Cet agent a cependant été utilisé avec succès chez des enfants de 8 à 18 ans à une posologie orale atteignant 150 mg deux fois par jour.

PÉCAUTIONS

Généralités

Atteinte rénale

La ranitidine est éliminée par les reins et, en présence d'atteinte rénale, les taux plasmatiques de la ranitidine augmentent et l'élimination s'en trouve prolongée. Par conséquent, il est recommandé, en pareils cas, de diminuer de moitié la dose de la ranitidine. L'accumulation de la ranitidine et l'élévation des concentrations plasmatiques qui en résulte se produisent chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min); chez ces patients, la dose orale de ranitidine recommandée doit être de 150 mg par jour.

Interactions médicamenteuses

La ranitidine peut modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion rénale d'autres médicaments. Il peut donc s'avérer nécessaire d'adapter la posologie du médicament touché ou d'interrompre le traitement.

Les interactions surviennent par le biais de plusieurs mécanismes, dont les suivants :

1) Inhibition du système enzymatique des oxygénases à fonction mixte liées au cytochrome P₄₅₀ : La ranitidine employée aux doses thérapeutiques habituelles ne potentialise pas l'action des médicaments qui sont inactivés par ce système enzymatique, comme le diazépam, la lidocaïne, la phénytoïne, le propranolol et la théophylline.

Des rapports font état d'une altération du temps de Quick lors de l'administration d'anticoagulants de type coumarine (p. ex. warfarine). En raison de l'indice thérapeutique étroit de ces derniers, il est recommandé de surveiller de près l'augmentation ou la diminution du temps de Quick lors d'un traitement concomitant par la ranitidine.

2) Compétition pour la sécrétion tubulaire rénale :

Comme la ranitidine est partiellement éliminée par le système cationique, elle peut affecter la clairance d'autres médicaments éliminés par cette voie. Des doses élevées de ranitidine (par exemple, celles employées pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison) peuvent réduire l'élimination du procaïnamide et du N-acétylprocaïnamide, entraînant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

3) Altération du pH gastrique :

La biodisponibilité de certains médicaments peut être modifiée, ce qui peut se traduire par une augmentation (p. ex. triazolam, midazolam) ou une diminution (p. ex. kétoconazole, atazanavir, delavirdine, géfitinib) de leur absorption.

On a également fait état de cas sporadiques d'interactions médicamenteuses avec les hypoglycémisants et la théophylline chez des personnes âgées. La pertinence de ces rapports ne peut être déterminée à l'heure actuelle, car les essais cliniques contrôlés portant sur la théophylline et la ranitidine n'ont pas révélé d'interactions.

Si des doses élevées de sucralfate (deux grammes) sont administrées concurremment avec la ranitidine, l'absorption de ce dernier peut être réduite. Toutefois, cet effet ne se produit pas si le sucralfate est pris au moins 2 heures après la ranitidine.

Populations particulières

Certains patients comme les personnes âgées, les personnes souffrant d'une maladie pulmonaire chronique ou de diabète ainsi que les personnes immunodéprimées peuvent courir un plus grand risque de contracter une pneumonie extra-hospitalière. Selon une étude épidémiologique d'envergure, le risque de contracter une pneumonie extra-hospitalière est plus élevé chez les utilisateurs d'antagonistes des récepteurs H₂ que chez ceux ayant arrêté le traitement. En effet, on a observé une augmentation du risque relatif corrigée de 1,63 (IC à 95 % : 1,07-2,48).

Personnes âgées

Étant donné que les affections malignes sont plus fréquentes chez les personnes âgées, il faut en tenir compte avant d'amorcer un traitement par la ranitidine. Les gens âgés recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec la ranitidine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

À l'exemple de tous les médicaments administrés aux personnes âgées, on doit songer, en prescrivant la ranitidine, aux autres médicaments administrés en concomitance. Des cas sporadiques d'interactions médicamenteuses ont été signalés avec les hypoglycémisants et la théophylline chez les sujets âgés. La portée de ces rapports ne peut être établie à l'heure actuelle, car les essais cliniques contrôlés portant sur l'emploi de la théophylline et de la ranitidine n'ont pas révélé d'interactions. Chez les personnes âgées, le risque d'état confusionnel et de dépression peut être accru.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comprimés

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors des essais cliniques ou du traitement habituel de patients à l'aide de la ranitidine. Un lien de cause à effet avec la ranitidine n'est pas toujours établi.

Système nerveux central

Céphalées, parfois sévères, malaise, étourdissements, somnolence, insomnie, vertiges, vision floue (réversible) évoquant une altération de l'accommodation. On a signalé des cas isolés de confusion mentale réversible, d'agitation, de dépression et d'hallucinations, surtout chez les personnes âgées gravement malades. De plus, des mouvements involontaires ont été signalés dans de rares cas, mais ce trouble était réversible.

Appareil cardiovasculaire

Des cas isolés de tachycardie, de bradycardie, d'extrasystoles ventriculaires et de bloc AV ont été observés. L'asystole a été signalée chez un très petit nombre de sujets, avec ou sans affections prédisposantes, après administration i.v., mais elle n'a pas été observée après l'administration orale de la ranitidine (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil gastro-intestinal

Constipation, diarrhée, nausées et vomissements ainsi que gêne et douleurs abdominales.

Fonction hépatique

Chez des volontaires normaux, des augmentations transitoires et réversibles des taux d'AST et d'ALT, atteignant au moins deux fois les valeurs notées avant le traitement, ont été constatées chez 6 des 12 sujets recevant 100 mg de ranitidine 4 fois/jour par voie i.v. pendant 7 jours, et chez 4 des 24 sujets recevant 50 mg 4 fois/jour par voie i.v. pendant cinq jours. Par conséquent, il peut être prudent de surveiller les concentrations d'AST et d'ALT chez les patients recevant un traitement par voie intraveineuse pendant cinq jours ou plus et chez ceux qui accusent des hépatopathies préexistantes. Avec l'administration orale, il y a eu des rapports occasionnels d'hépatite, hépatocellulaire ou hépatocanaliculaire, ou les deux, avec ou sans ictère. Dans ces circonstances, on doit interrompre immédiatement le traitement par la ranitidine. Ces troubles sont généralement réversibles, mais en de très rares cas, des décès sont survenus.

Fonction rénale

De très rares cas de néphrite interstitielle aiguë ont été observés.

Appareil locomoteur

De rares rapports font état d'arthralgie et de myalgie.

Sang

Des variations de la numération globulaire (leucopénie, thrombocytopénie) se sont produites chez un petit nombre de patients. Celles-ci sont généralement réversibles. On a fait état de rares

cas d'agranulocytose ou de pancytopenie, s'accompagnant parfois d'hypoplasie ou d'aplasie de la moelle osseuse.

Système endocrinien

Aucune interférence cliniquement significative avec la fonction endocrinienne ou gonadique n'a été observée. Il existe quelques rapports de symptômes mammaires et de troubles touchant les seins (comme la gynécomastie et la galactorrhée).

Peau

Éruptions cutanées, y compris des cas évoquant un érythème polymorphe léger. De rares cas de vascularite et d'alopecie ont été signalés.

Divers

De rares cas de réactions d'hypersensibilité (y compris douleur thoracique, bronchospasme, fièvre, éruptions cutanées, éosinophilie, anaphylaxie, urticaire, oedème de Quincke, hypotension) et parfois de légères élévations des concentrations de créatinine sérique se sont produits après l'administration d'une dose unique. De rares cas de pancréatite aiguë et d'impuissance réversible ont été signalés.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

- par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701D

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Jusqu'ici, on ne connaît aucun cas de surdosage délibéré. On doit recourir aux mesures habituelles pour éliminer des voies digestives le médicament non absorbé (y compris le charbon activé ou le sirop d'ipéca), à la surveillance clinique et au traitement de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comprimés

Ulcère duodéal ou ulcère gastrique bénin

300 mg une fois par jour au coucher ou 150 mg deux fois par jour le matin et au coucher. Il n'est pas nécessaire de prendre la dose aux repas. Dans la plupart des cas d'ulcère duodéal et d'ulcère gastrique bénin, la cicatrisation se produit en quatre semaines. Pour le petit nombre de patients dont l'ulcère ne s'est pas entièrement cicatrisé, quatre autres semaines de traitement seront probablement nécessaires pour obtenir la cicatrisation. Dans le traitement de l'ulcère duodéal, 300 mg deux fois par jour, pendant quatre semaines, peuvent être salutaires si une cicatrisation plus rapide est souhaitable.

Traitement d'entretien

Ulcère duodéal, ulcère gastrique bénin : Les patients qui ont répondu à un traitement à court terme, particulièrement ceux qui ont des antécédents d'ulcère récidivant, peuvent bénéficier d'un traitement d'entretien à long terme à raison d'une dose orale réduite (150 mg une fois par jour au coucher).

Dans la prise en charge de l'ulcère duodéal, le tabagisme est associé à un taux plus élevé de récurrence (jusqu'à 9,2 fois plus de récurrences selon une étude). On doit donc conseiller à ces patients de cesser de fumer. Si ce conseil n'est pas suivi, 300 mg de ranitidine au coucher procurent un avantage thérapeutique additionnel par rapport à la posologie de 150 mg une fois par jour.

Œsophagite par reflux gastro-oesophagien

Traitement des cas aigus

300 mg une fois par jour au coucher, ou 150 mg deux fois par jour, le matin et au coucher, pendant une période pouvant atteindre huit semaines. Chez les patients souffrant d'œsophagite modérée ou sévère, la posologie de la ranitidine peut être portée à 150 mg quatre fois par jour jusqu'à 12 semaines.

Prise en charge à long terme

Pour la prise en charge à long terme de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, la posologie orale recommandée chez l'adulte est de 150 mg deux fois par jour.

Ulcère gastro-duodéal post-opératoire

150 mg deux fois par jour, le matin et au coucher.

Hypersécrétion gastrique pathologique (syndrome de Zollinger-Ellison)

150 mg trois fois par jour peuvent être administrés tout d'abord. Chez certains patients, il peut s'avérer nécessaire d'administrer plus fréquemment des doses de 150 mg de Ranitidine. Les doses doivent être adaptées aux besoins de chaque patient. Des doses atteignant six grammes par jour ont été bien tolérées.

Traitement des lésions provoquées par les AINS (ulcères et érosions) et de leurs symptômes gastro-intestinaux; prévention des récurrences

Dans les cas d'ulcères consécutifs à un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou associés à la prise continue d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il peut s'avérer nécessaire d'administrer 150 mg deux fois par jour pendant 8 à 12 semaines. Pour la prévention des récurrences ulcéreuses liées aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, 150 mg deux fois par jour peuvent être administrés conjointement avec le traitement par les AINS.

Prophylaxie du syndrome de Mendelson (syndrome d'inhalation bronchique)

On recommande 150 mg le soir précédant l'induction de l'anesthésie; cependant, 150 mg 2 heures avant l'induction de l'anesthésie sont également efficaces. On peut aussi utiliser Ranitidine Injection USP. Pour la prévention du syndrome de Mendelson chez les patientes qui choisissent d'accoucher sous anesthésie, on pourra employer 150 mg toutes les 6 heures, mais si l'anesthésie générale s'impose, un antiacide oral soluble (citrate de sodium, p. ex.) peut compléter le traitement par Ranitidine. En cas d'urgence, l'utilisation d'alcalins, d'antiacides et d'une technique d'anesthésie rigoureuse demeure nécessaire, car Myl-Ranitidine ne modifie pas le pH ni le volume du contenu gastrique existant.

Posologie pour les personnes âgées

Chez les personnes âgées gravement malades, atteintes des affections énumérées ci-dessus, on administrera d'abord la dose la plus faible recommandée et on procédera, si nécessaire, à des ajustements en surveillant étroitement le patient.

Patients de plus de 50 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Patients de plus de 50 ans).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

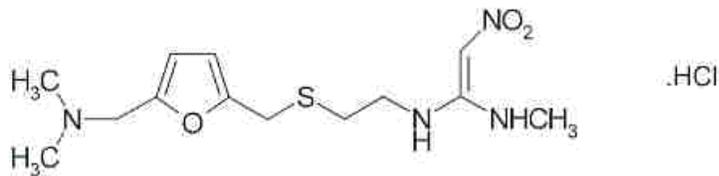
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de ranitidine

Nom chimique : Chlorhydrate de N-{2-[(5-[(diméthylamino)-méthyl]-2-furanyl)-méthyl]thio]éthyl}-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₂₂N₄O₃S •HCl

Masse moléculaire : 350,87 (sous forme de sel de chlorhydrate)

Description : **Comprimés Myl-Ranitidine :** Le chlorhydrate de ranitidine est une substance granulée de couleur blanche ou jaune pâle. À la température ambiante, le chlorhydrate de ranitidine est soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme (en ordre décroissant).

Solubilité : Le chlorhydrate de ranitidine est très soluble dans l'eau, juste soluble dans le chloroforme et modérément soluble dans l'alcool.

Point de fusion : 140 °C avec décomposition

pH : Entre 4,5 et 6,0 (1:100 eau non gazeuse)

pKa: 2,19 ± 0,04

COMPOSITION

Comprimés Myl-Ranitidine

150 mg: Chaque comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe, pelliculé et sécable d'un côté, contient : 168 mg de chlorhydrate de ranitidine (équivalent à 150 mg de ranitidine anhydre sous forme de base libre).

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique et silice colloïdale anhydre. La suspension d'enrobage renferme : lactose, méthylhydroxypropylcellulose, dioxyde de titane et macrogol 4000. Sans gluten et sans tartrazine.

300 mg: Chaque comprimé blanc ou blanc cassé ovale, pelliculé et sécable d'un côté, contient : 335 mg de chlorhydrate de ranitidine (équivalent à 300 mg de ranitidine anhydre sous forme de base libre).

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique et silice colloïdale anhydre. La suspension d'enrobage renferme : lactose, méthylhydroxypropylcellulose, dioxyde de titane et macrogol 4000. Sans gluten et sans tartrazine.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Comprimés Myl-Ranitidine

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

CONDITIONNEMENT

Comprimés 150 mg: Comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, sécable d'un côté et portant l'inscription « R150 » de l'autre.

Sans gluten et sans tartrazine.

Plaquettes alvéolées de 60 comprimés, bouteille de 100 et 500 comprimés.

Comprimés 300 mg: Comprimé blanc, ovale, pelliculé, sécable d'un côté et portant l'inscription « R300 » de l'autre.

Sans gluten et sans tartrazine.

Plaquettes alvéolées de 30 comprimés, bouteille de 100 et 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

La ranitidine est un puissant antagoniste compétitif, réversible et spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine *in vitro* et *in vivo*. Par conséquent, la ranitidine a antagonisé l'action de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ dans l'utérus isolé de la rate et dans l'oreillette isolée du cobaye. La ranitidine n'est pas un anticholinergique. Sur une base molaire, la ranitidine est de 4 à 5 fois plus active que la cimétidine avec une valeur pA₂ de 7,2. À des concentrations mille fois supérieures à celles qui sont nécessaires pour bloquer les récepteurs H₂, elle n'est pas parvenue à bloquer les récepteurs H₁ ni les récepteurs muscariniques dans l'iléon isolé du cobaye. La réponse à l'isoprénaline des récepteurs β-adrénergiques dans l'utérus de la rate et l'oreillette du cobaye n'a pas non plus été influencée par la ranitidine.

Dans l'immédiat, la plus importante action pharmacologique de la ranitidine, du point de vue clinique, est le blocage *in vivo* des récepteurs H₂ de l'histamine dans l'estomac. La ranitidine inhibe la sécrétion gastrique produite par divers sécrétagogues chez le rat et chez le chien.

Chez le chien éveillé porteur d'une fistule de Heidenhain, la ranitidine administrée par voie orale ou par voie intraveineuse a agi comme un antagoniste de la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine, la pentagastrine et le béthanéchol. La ranitidine a été de 5 à 10 fois plus active que la cimétidine. Cependant, la ranitidine et la cimétidine ont eu une courbe effet/temps similaire. La ranitidine a également inhibé la réponse sécrétoire de l'estomac à la nourriture chez le chien éveillé porteur d'une fistule.

La ranitidine a inhibé la sécrétion d'acide dans l'estomac perfusé du rat anesthésié, ainsi que la formation de lésions gastriques produites par l'acide acétylsalicylique chez le rat éveillé, en présence comme en l'absence d'un excès d'acide chlorhydrique. Les mesures du rapport débit sanguin des muqueuses-sécrétion acide montrent que l'action inhibitrice de la ranitidine sur la sécrétion d'acide gastrique ne peut être attribuée aux modifications du débit sanguin.

Il n'y a pas eu d'effet sur le comportement de la souris et du rat après administration orale de 800 mg/kg de ranitidine. Les chats et les chiens, recevant des doses de 80 mg/kg de ranitidine par voie orale, n'ont pas accusé de modification du comportement indiquant une quelconque action sur le système nerveux central. Cependant, à ces fortes doses, il y a eu chez le chien des signes de vasodilatation périphérique et d'irritation cutanée dus à la libération de l'histamine. La ranitidine, administrée conjointement avec les substances suivantes agissant sur le SNC, n'a pas altéré leurs effets pharmacologiques respectifs : codéine, hexobarbital, alcool éthylique, chlordiazépoxide, chlorpromazine, imipramine, α-méthyl-dopa, réserpine, apomorphine et pentylène-tétrazol.

À une dose 45 fois supérieure à la DE₅₀ antisécrétoire, la perfusion intraveineuse de ranitidine n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ni les résultats de l'électrocardiogramme du chien anesthésié. L'appareil respiratoire n'a pas été affecté par la ranitidine après l'administration de doses orales chez la souris, le rat, le lapin, le chat et le chien et de doses intraveineuses chez le chien.

Chez le chien éveillé, la ranitidine n'a pas eu d'effet appréciable sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque lorsqu'elle était administrée par voie orale à raison de 10 mg/kg. Il s'est produit des chutes de courte durée de la tension diastolique après l'administration d'une dose intraveineuse de 10 mg/kg, soit 370 fois la dose antisécrétoire. On n'a observé aucun signe d'arythmie ni anomalie électrocardiographique.

Les études sur la toxicité à long terme ont montré que la ranitidine n'exerce pas d'activité antiandrogénique ni ne déloge la dihydrotestostérone des sites de liaison androgéniques.

La présence de métoprolol, d'atropine et d'acide acétylsalicylique (AAS) chez le rat n'a pas modifié l'activité antisécrétoire de la ranitidine.

L'effet de la ranitidine sur les anti-inflammatoires a été variable. Il n'y a pas eu d'effet sur l'action anti-inflammatoire de la prednisolone, mais l'action anti-inflammatoire de l'indométhacine a été augmentée. L'administration de ranitidine a réduit la fréquence des érosions gastriques produites par l'AAS et l'indométhacine. L'action antinociceptive de l'AAS a diminué après le traitement par la ranitidine.

La ranitidine, contrairement à la cimétidine, n'inhibe pas le système enzymatique des oxygénases à fonctions mixtes au niveau du foie. Les études spectrophotométriques ont révélé que la cimétidine se lie fortement au cytochrome P₄₅₀, mais que la ranitidine n'a qu'une faible affinité pour ce système enzymatique. On sait que la cimétidine altère le métabolisme du pentobarbital et de la warfarine. À des doses atteignant 166 mg/kg chez le rat, la ranitidine n'a pas eu d'effet sur la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital ni sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la warfarine.

Métabolisme, distribution et élimination

Le métabolisme du chlorhydrate de ranitidine a été étudié chez quatre espèces d'animaux de laboratoire (souris, rat, lapin et chien) en utilisant un médicament radiomarqué. Le médicament a été rapidement absorbé après administration orale. Chez la souris, le rat et le lapin, de 30 à 60 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans l'urine, le reste étant récupéré dans les fèces.

Chez la souris, 47 % ont été éliminés dans les urines en 24 heures. Chez le rat, la N-déméthylation de la ranitidine a été la voie principale du métabolisme. On a retrouvé dans l'urine, sous forme inchangée, 30 % de la dose administrée, jusqu'à 14 % sous forme de déméthylranitidine, de 3 à 6 % sous forme de N-oxyde et 4 % sous forme de S-oxyde. Dans la bile du rat, les principaux composants radioactifs ont été la ranitidine et un métabolite non identifié, appelé « métabolite rapide », que l'on pense être un complexe ranitidine/pigments biliaires formé par transfert de charge.

Chez le lapin, la sulfoxydation de la ranitidine a été la voie principale du métabolisme, 18 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme de ranitidine non métabolisée, 8 % sous forme de S-oxyde, de 2 à 4 % sous forme de N-oxyde et de 2 à 4 % sous forme de déméthylranitidine.

Chez le chien, jusqu'à 70 % de la dose administrée ont été éliminés dans les 24 premières heures. Environ 40 % du médicament ont été éliminés dans l'urine sous forme de ranitidine inchangée et jusqu'à 30 % sous forme de N-oxyde, la N-oxydation étant la principale voie du métabolisme de la ranitidine chez le chien. Le N-oxyde était également le principal composant radioactif présent dans la bile du chien, conjointement avec de petites quantités de ranitidine inchangée et de métabolite rapide.

Chez le rat, le lapin et le chien, moins de 10,1 % de ranitidine dans le plasma sont liés aux protéines. En l'espace de un à sept jours après l'administration du médicament radiomarqué chez le rat et le chien, plus de 99 % de la radioactivité ont été éliminés de l'organisme. Comme avec de nombreux médicaments, la radioactivité a persisté dans le tractus uvéal de ces deux espèces, la demi-vie d'élimination dans le tractus uvéal du chien étant de l'ordre de six mois. La ranitidine et son S-oxyde ont une plus grande affinité pour la mélanine que le métabolite diméthyle; le N-oxyde ne s'y fixe que faiblement.

Le transfert placentaire de la ranitidine radioactive et de ses métabolites a été étudié chez la rate et la lapine gravides. L'autoradiographie pancorporelle des foetus de la rate et de la lapine a montré que de petites quantités de radioactivité étaient présentes dans le tractus uvéal de l'oeil foetal chez les deux espèces, dans la vésicule biliaire et dans l'intestin du foetus de la lapine et dans la vessie du foetus de la rate. La radioactivité a également été décelée dans les glandes salivaires et mammaires de la rate et, à de très faibles concentrations, dans le lait.

Pharmacocinétique chez l'homme

Les concentrations sériques nécessaires pour inhiber 50 % de la sécrétion d'acide gastrique stimulée se situeraient entre 36 et 94 ng/mL. Après une dose orale unique de 150 mg, les concentrations sériques de ranitidine sont dans cette fourchette pendant une période atteignant 12 heures. Il existe un lien entre les concentrations plasmatiques de ranitidine et la suppression de la production d'acide gastrique, mais les variations intersujets sont nombreuses.

La ranitidine est absorbée à 50 % après administration orale. La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures.

Les reins constituent la principale voie d'élimination du médicament. Après l'administration par voie orale de 150 mg de 3H-ranitidine, une fraction de 96 % de la dose a été récupérée, soit 26 % dans les fèces et 70 % dans l'urine, dont 35 % sous forme inchangée. Moins de 3 % de la dose est excrétée dans la bile. La clairance rénale est d'environ 500 mL/min, ce qui dépasse le taux de filtration glomérulaire et indique une sécrétion tubulaire rénale nette.

La principale voie d'élimination est l'urine, 30 % environ de la dose administrée par voie orale étant récupérés en 24 heures dans l'urine sous forme inchangée. La clairance rénale est d'environ 530 mL/min, ce qui indique une élimination tubulaire active, la clairance totale étant de 760 mL/min. Le volume de distribution varie de 96 à 142 L.

Des études effectuées chez des patients souffrant d'hépatopathie (cirrhose compensée) indiquent qu'il existe des altérations mineures, mais non significatives du point de vue clinique, de la demi-vie, de la distribution, de la clairance et de la biodisponibilité de la ranitidine.

La liaison moyenne aux protéines sériques est d'environ 15 %.

L'activité antisécrétoire gastrique des métabolites de la ranitidine a été examinée. Chez l'homme, les deux principaux métabolites urinaires, le N-oxyde (4 % de la dose) et le S-oxyde (1 %), possèdent une faible activité de blocage des récepteurs H₂, mais la déméthylranitidine (1 %) est seulement quatre fois moins puissante que la ranitidine chez le rat et la moitié moins chez le chien.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à répartition aléatoire et croisée bidirectionnelle a été menée auprès de volontaires en santé à l'état de jeûne afin de comparer les comprimés de 300 mg de RhoXal Ranitidine (actuellement Ranitidine) au médicament de référence canadien.

Le médicament a permis de démontrer que les produits sont bioéquivalents (voir le tableau ci-dessous).

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée

Ranitidine (1 x 300 mg) Comprimés Tiré des données mesurées à jeun non rectifiées pour la puissance Non corrigées pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
---	--	--	--	--

Paramètre	Test *	Zantac Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance #
ASC _T (ng.h/mL)	6284,83 6420,4 (20,0)	5914,32 6093,7 (22,1)	106,3	94,4 – 119,6 %
ASC _I (ng.h/mL)	6426,05 6562,9 (20,0)	6064,72 6249,1 (22,2)	106,0	94,4 – 118,9 %
C _{MAX} (ng/mL)	1270,6000 1310,929 (24,2)	1186,7058 1249,501(28,5)	107,1	93,3 – 122,9 %
T _{MAX} § (h)	2,900 (20,6)	3,150 (28,7)		
T _{1/2} § (h)	2,6096 (14,3)	2,6868 (12,4)		

* RhoXal Ranitidine (actuellement Ranitidine)

† Zantac (Glaxo Welcome) a été acheté au Canada.

§ Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique pour le T_{max}, T_{1/2}

90 % de l'intervalle de confiance pour le ASC_T, ASC_I et C_{MAX}.

Lors de six essais cliniques, on a étudié la cicatrisation de l'ulcère duodénal chez 1 500 patients; on a constaté qu'une dose de 300 mg par jour administrée pendant quatre semaines entraînait un taux de cicatrisation de 83 %; cependant, si l'on augmente la dose à 300 mg deux fois par jour, les résultats sont significativement meilleurs (92 % de cicatrisation après quatre semaines; $p < 0,001$).

TOXICOLOGIE

Toxicologie, modification de la fécondité, carcinogénèse et mutagenèse

Le chlorhydrate de ranitidine a été soumis à des tests toxicologiques approfondis qui ont démontré l'absence d'organes cibles spécifiques ou de risques particuliers associés à son utilisation clinique.

Étude sur la toxicité aiguë

Chez les souris et les rats, la DL_{50} intraveineuse est de l'ordre de 75 mg/kg alors que, par voie orale, même des doses de 1000 mg/kg ne sont pas létales. Chez les chiens, la dose létale minimale par voie orale est de 450 mg/kg/jour. Des doses uniques élevées de ranitidine (atteignant 80 mg/kg par voie orale) n'entraînent que des signes de toxicité minimales et réversibles, certains étant liés à une libération transitoire d'histamine.

Études à long terme sur la toxicité

Lors des études à long terme sur la toxicité et la carcinogénèse, de très fortes doses de ranitidine ont été administrées chaque jour à des souris (jusqu'à 2000 mg/kg/jour) pendant la durée normale de leur vie, et à des chiens (jusqu'à 450 mg/kg/jour) pendant des périodes atteignant un an.

Ces doses ont entraîné des concentrations plasmatiques massives de ranitidine de loin supérieures à celles observées chez les humains recevant de la ranitidine aux doses thérapeutiques recommandées. Par exemple, chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales ont dépassé 115 mcg/mL et, chez la souris, les taux plasmatiques de base ont été dans la fourchette de 4 à 9 mcg/mL. Chez l'homme, après administration orale de 150 mg de ranitidine, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) se sont situées entre 360 et 650 ng/mL.

Chez le rat, des doses atteignant 2000 mg/kg/jour ont été bien tolérées, la seule modification morphologique observée ayant été la fréquence accrue d'accumulation de macrophages alvéolaires spumeux dans les poumons. L'accumulation de ces cellules est un phénomène naturel chez le rat vieillissant et l'on sait que l'administration prolongée d'une grande variété de médicaments contribue à ce processus. Par conséquent, il est peu probable que les concentrations pharmacologiques de ranitidine administrées à ces rats aient contribué à ce processus naturel.

Au cours des études de six semaines et de six mois portant sur l'administration orale de ranitidine chez le chien (100 mg/kg/jour), des selles molles ont été observées occasionnellement, alors que dans l'étude de six mois ces selles étaient accompagnées à huit occasions de matériel

mucoïde et parfois de sang, surtout chez un des chiens. Les selles molles, la salivation et des vomissements ont été observés lors de l'étude de 54 semaines réalisée chez le chien.

Dans des cas isolés, les chiens ont eu des selles de couleur rouge qui occasionnellement se sont révélées positives quant à la présence de sang occulte. Lorsque la dose a été augmentée de 100 mg/kg/jour à 225-450 mg/kg/jour, on n'a pas observé d'autres selles rougeâtres, ce qui permet de croire qu'il est peu probable qu'il existe un lien quelconque entre ce phénomène et la ranitidine. L'autopsie des chiens n'a pas révélé d'altérations dues à la ranitidine dans le tube digestif.

Chez un des chiens, une augmentation marginale des taux d'alanine aminotransférase plasmatique et de phosphatase alcaline s'est produite durant l'étude de six semaines. Ce même chien a également présenté certains foyers nécrotiques au foie. De petites lésions de nécrose focale et de fibrose ont également été observées dans un segment de foie provenant d'une chienne traitée à l'aide de 100 mg/kg pendant six mois. Aucune autre différence n'a été décelée au moyen du microscope optique ni du microscope électronique pour les foies traités et témoins. Comme les lésions focales n'ont été observées que chez un seul chien et étaient restreintes à un segment du foie, cela semble indiquer qu'elles n'étaient pas causées par la ranitidine.

Les tremblements, l'incapacité de rester debout et la respiration rapide ont été observés occasionnellement chez des chiens traités par 225 mg/kg/jour de ranitidine dans l'étude de 54 semaines. La prévalence de ces observations a été accrue lorsque la dose a été portée à un niveau toxique de 450 mg/kg/jour. Un chien est mort : aucune altération pathologique spécifique ni de raison pour la mort n'ont été découvertes.

Des altérations de la couleur ou de la granulation du tapis rétinien ont été décelées chez trois chiens recevant la plus forte dose de ranitidine (450 mg/kg/jour) durant les 54 semaines de l'étude. Chez un chien, cette modification était considérée comme ayant un rapport avec le traitement. La modification observée, une pâleur du tapis rétinien, a été réversible. Aucune modification oculaire n'a été observée à l'aide du microscope optique ou électronique. L'altération du tapis rétinien n'a pas de pertinence clinique chez l'homme parce que, d'une part, l'homme n'a pas de tapis rétinien et, d'autre part, les modifications n'ont été observées qu'à des concentrations toxiques de ranitidine.

La moyenne sérique de la transaminase glutamique pyruvique chez les chiens traités à l'aide de 450 mg/kg/jour a été significativement supérieure, bien que marginalement, aux valeurs témoins. Ces augmentations enzymatiques n'ont pas été accompagnées d'altérations histologiques.

Études sur la reproduction (modification de la fécondité)

Des études de reproduction ont été menées chez le rat et le lapin.

Les rates ont été exposées à la ranitidine avant et pendant l'accouplement, tout au long de la grossesse, de l'allaitement et durant le sevrage. Aucun effet sur le processus de reproduction n'a été observé et aucun signe d'effet antiandrogène n'a été mis en évidence.

Un total de 2297 foetus nés de rates traitées par la ranitidine ont été examinés. Il n'y avait pas de preuve que la ranitidine soit tératogène chez la rate. La fente palatine s'est produite chez les foetus dans les deux groupes de traitement. Cependant, leur nombre a été significativement plus élevé chez les rats témoins.

Un total de 944 foetus nés de lapines traitées par la ranitidine ont été examinés; on n'a pas observé d'effets indésirables ni d'anomalies liés au médicament chez les foetus.

Dans l'autre étude, aucune preuve de toxicité maternelle ni foetale n'a été observée chez les lapines recevant 100 mg/kg de ranitidine par voie orale du 2^e au 29^e jours de la gestation. Les concentrations plasmatiques maximales de ranitidine après une dose orale de 100 mg/kg sont similaires à celles qu'on a obtenues une minute après qu'une dose de 10 mg/kg a été administrée par voie intraveineuse (de 20 à 25 mcg/mL). Par conséquent, aucun effet tératogène dû à la ranitidine ne s'est manifesté à des doses de 10 mg/kg (i.v.) et de 100 mg/kg (comprimés) chez la lapine.

Études sur la carcinogénèse

Il n'existe aucune preuve que la ranitidine soit cancérigène. Des études à long terme sur la toxicité et la cancérigénicité ont porté sur le traitement de 600 souris et de 636 rats à des doses atteignant 2000 mg/kg pendant deux ans et 129 semaines respectivement, et de 42 chiens à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour pendant des périodes atteignant un an. Ces doses sont de loin supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. Aucun de ces animaux n'a eu de métaplasie intestinale. Il n'y a eu aucune preuve d'effet oncogène de la ranitidine dans aucun autre tissu.

Mutagenèse

La ranitidine n'a pas d'effet mutagène à des doses atteignant 30 mg par boîte de Pétri dans le dosage d'Ames en utilisant *Salmonella typhimurium* (TA 1538, TA 98, TA 100 et TA 1537) ou à des doses de 9 mg par boîte en utilisant *Escherichia coli* (WP2 et WP2 uvrA), avant ou après activation.

La ranitidine, à des concentrations de 20 à 30 mg par boîte, a eu un faible effet mutagène direct sur *S. typhimurium* (TA 1535) et à une concentration de 9 mg par boîte elle a eu un faible effet mutagène direct sur *E. coli* (WP67). La ranitidine n'a pas eu d'effet mutagène, à des concentrations de 2 mg/mL, sur *E. coli* ni sur *S. typhimurium* dans des méthodes de dosage plus sensible de fluctuations sur microplaques pour solution buvable. Ce faible effet mutagène direct n'a aucune importance clinique; les concentrations de ranitidine utilisées dans ces dosages microbiologiques sont des milliers de fois supérieures aux concentrations thérapeutiques atteintes chez l'homme.

Les principaux métabolites de la ranitidine chez l'homme ne sont pas significativement mutagènes. Cette conclusion est appuyée par l'expérience suivante. Une solution d'essai obtenue par interaction de la ranitidine (10 mM) et du nitrite de sodium (40 mM) s'est révélée mutagène chez *S. typhimurium* (TA 1535) mais non pas chez *S. typhimurium* (TA 1537) ni chez *E. coli* (WP67 ou WP2 uvrA). Ce résultat positif est attribuable à la présence d'un dérivé de l'acide nitrosonitrolique, l'AH 23729, qui est mutagène. Lorsque la concentration en nitrite de sodium

est réduite à 15 mM ou moins, la solution n'est pas mutagène pour aucun des tests de microorganismes. La formation de AH 23729 nécessite des concentrations d'acide nitreux bien supérieures à celles que l'on observe dans n'importe quelle condition physiologique. Les autres produits de nitrosation ne sont mutagènes chez aucun des microorganismes testés. Aucune raison ne permet donc de supposer que la ranitidine puisse être mutagène chez les animaux ou chez l'homme par suite de nitrosation gastrique.

D'après les études à long terme sur la toxicologie, la cancérogénicité et la mutagenèse chez les animaux, il n'existe aucune preuve permettant de croire que la ranitidine puisse avoir un effet nocif quelconque chez l'homme lorsqu'elle est administrée aux doses thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Ashton MG, Holdsworth CD, Ryan FP, Moore M. Healing of gastric ulcers after one, two and three months of ranitidine. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1982; 284(6314):467-468.
2. Bell JA, Dallas FA, Jenner WN, Martin LE. The metabolism of ranitidine in animals and man. [proceedings] *Biochem. Soc. Trans.* 1980;8(1):93.
3. Bories P, Michel H, Duclos B, Beraud JJ, Mirouze J. Use of ranitidine, without mental confusion, in patients with renal failure. *Lancet* 1980; 2(8197):755.
4. Boyd EJ, Wilson JA, Wormsley KG. Review of ulcer treatment: role of ranitidine. *J. Clin. Gastroenterol* 1983; 5 Suppl 1:133-141.
5. Breen KJ, Bury R, Desmond PV, Mashford ML, Morphett B, Westwood B et al. Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 31(3):297-300.
6. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use of peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1982; 24(4):267-303.
7. Critchlow JF. Comparative efficacy of parenteral histamine (H₂)-antagonists in acid suppression for the prevention of stress ulceration. *Am. J. Med.* 1987; 83(6A):23-28.
8. Dammann HG, Muller P, Simon B. Parenteral ranitidine: onset and duration of action. *Br. J. Anaesth.* 1982; 54(11):1235-1236.
9. Danilewitz M, Tim LO, Hirschowitz B. Ranitidine suppression of gastric hypersecretion resistant to cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306(1):20-22.
10. Domschke W, Lux G, Domschke S: Furan H₂ antagonist ranitidine inhibits pentagastrin-stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. *Gastroenterology* 1980; 79(6):1267-1271.
11. Durrant JM, Strunin L. Comparative trial of the effect of ranitidine and cimetidine on gastric secretion in fasting patients at induction of anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1982; 29(5):446-451.
12. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. A placebo-controlled study of ranitidine in healing NSAID-associated gastric and duodenal ulcers. *British Society for Rheumatology, Seventh Annual General Meeting, London, 26-28 September 1990.*
13. Freston JW. H₂-receptor antagonists and duodenal ulcer recurrence: analysis of efficacy and commentary on safety, costs and patient selection. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82(12):1242-1249.

14. Gaginella TS, Bauman JH. Ranitidine hydrochloride. *Drug Intell. Clin Pharm.* 1983; 17(12):873-885.
15. Goudsouzian NG, Young ET. The efficacy of ranitidine in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987; 31(5):387-390.
16. Halparin L, Ruedy J. Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion by ranitidine hydrochloride and cimetidine. *Current Therapeutic Research* 1980; 28(2):154-162.
17. Harris PW, Morison DH, Dunn GL, Fargas-Babjak AM, Moudgil GC, Smedstad KG et al. Intramuscular cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration syndrome—a randomized double-blind study. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1984; 31(6):599-603.
18. Jensen RT, Collen MJ, Pandol SJ, Allende HD, Raufman JP, Bissonnette BM et al. Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308(15):883-887.
19. Knodell RG, Holtzman JL, Crankshaw DL, Steele NM, Stanley LN.. Drug metabolism by rat and human hepatic microsomes in response to interaction with H₂-receptor antagonists. *Gastroenterology* 1982; 82(1):84-88.
20. Konturek SJ, Obtulowicz W, Kwiecien N, Sito E, Mikos E, Olesky J. Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine sham-feeding, and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. *Gut* 1980; 21(3):181-186.
21. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991; 32(3):252-255.
22. Lebert PA, Mahon WA, MacLeod SM, Soldin SJ, Fenje P, Vandenberghe HM. Ranitidine kinetics and dynamics. II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30(4):545-550.
23. Leeder JS, Tesoro AM, Bertho-Gebara CE, MacLeod SM. Comparative bioavailability of ranitidine tablets and suspension. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy.* 1984;37(3),92-94, 106.
24. Maile CJ, Francis RN. Preoperative ranitidine. Effect of a single intravenous dose on pH and volume of gastric aspirate. *Anaesthesia* 1983; 38(4):324-326.
25. Misiewicz JJ, Sewing K. editors. Proceedings of the First International Symposium of Ranitidine. *Scand. J. Gastroenterol* 1981; 16(Suppl.69):1-131.
26. Misiewicz JJ, Wormsley KG, editors. The Clinical Use of Ranitidine: proceedings of the Second International Symposium on Ranitidine held at the Barbican Centre, London, UK,

- October 1981. 2nd International Symposium on Ranitidine; 1981; London, England. Oxford [Oxfordshire]: Medicine Publishing Foundation; 1982.
27. Nelis GF, Van de Meene JG. Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactin secretion. *Postgrad. Med. J.* 1980; 56(657):478-480.
 28. Page M, Lacey L. Ranitidine syrup in the treatment of duodenal ulcer. *American Journal of Gastroenterology.* 1987; 82(9), 977.
 29. Pasquali R, Corinaldesi R, Miglioli M, Melchionda N, Capelli M, Barbara L.. Effect of prolonged administration of ranitidine on pituitary and thyroid hormones, and their response to specific hypothalamic-releasing factors. *Clin. Endocrinol.(Oxf)* 1981; 15(5):457-462.
 30. Peden NR, Robertson AJ, Boyd EJ, Brown RA, Gibbs JH, Potts RC, et al. Mitogen stimulation of peripheral blood lymphocytes of duodenal ulcer patients during treatment with cimetidine or ranitidine. *Gut* 1982; 23(5):398-403.
 31. Riley AJ, Salmon PR, editors. Ranitidine : proceedings of an international symposium held in the context of the Seventh World Congress of Gastroenterology, Stockholm, 17th June 1982. 3rd International Symposium on Ranitidine and 7th World Congress of Gastroenterology; 1982; Stockholm, Sweden. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982.
 32. Roberts CJ. Clinical Pharmacokinetics of Ranitidine. *Clin. Pharmacokin.* 1984;9(3):211-221.
 33. Scarpignato C, Bertaccini G, Zimbara G, Vitulo F. Ranitidine delays gastric emptying of solids in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 13(2):252-253.
 34. Wolfe MM. Considerations for selection of parenteral histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am. J. Med.* 1987;83(6A):82-88.
 35. Yeomans ND, Hanson RG, Smallwood RA, Mihaly GW, Louis WJ. Effect of chronic ranitidine treatment on secretion of intrinsic factor. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1982; 285(6337):264.
 36. GlaxoSmithKline Inc., ^{Pr}Zantac Monographie de Produit, comprimés de ranitidine, Numéro de contrôle : 146593, 06 mai 2011.