

Monographie de produit

Pr
RANITIDINE

Comprimés de ranitidine USP

150 mg et 300 mg de ranitidine (sous forme de chlorhydrate de ranitidine)

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 10 mai 2012

N^o de contrôle : 154794

Monographie de produit

Pr
RANITIDINE
Comprimés de ranitidine USP

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

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 CI_{50} 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.

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, œstrogènes, hormone de croissance, folliculostimuline, gonadotrophine, thyroïdostimuline, 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-hypophyso-gonadique (testiculaire ou ovarien) ou surrénalien.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité pivots et comparatives

Mylan-Canada commercialise Ranitidine en utilisant deux préparations alternatives qui démontrent une bioéquivalence avec Zantac. Par conséquent, les données provenant de deux bio-études sont incluses.

Une étude croisée deux-bras, à double insu et à dose unique a été menée dans le but de comparer les comprimés RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) à 150 mg aux comprimés de chlorhydrate de ranitidine à 150 mg d'une marque de référence commercialisée au Canada.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ranitidine
(1 x comprimé de ranitidine à 150 mg)
À partir de données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng.h/mL)	2416 2510 (24,9)	2566 2652 (23,2)	94	90-100
ASC _I (ng.h/mL)	2490 2582 (24,6)	2644 2725 (22,8)	94	90-100
C _{max} (ng/mL)	513 547 (36,5)	556 594 (39,0)	92	84-103
T _{max} [§] (h)	2,54 (0,706)	2,63 (0,980)		
T _{1/2} [§] (h)	2,59 (0,340)	2,58 (0,362)		

* Ranitidine

† Pr Zantac[®] est fabriqué par GlaxoSmithKline Inc. et a été acheté au Canada

§ Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV).

Une étude équilibrée de type croisé, à double insu et à dose unique par voie orale, comprenant deux traitements, deux séquences et deux périodes ayant pour but de comparer la biodisponibilité des comprimés de chlorhydrate de ranitidine, USP, dosés à 150 mg, avec les comprimés de chlorhydrate de ranitidine, USP, à 150 mg d'une marque de référence commercialisée au Canada, a été menée auprès de vingt-six (26) hommes adultes normaux, en bonne santé, et à jeun.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ranitidine (1 x comprimé de ranitidine à 150 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	3090,4 3182,8 (24)	3172,4 3268,1 (25)	97,4	93,3 – 100,8
ASC _I (ng*hr/mL)	3175,5 3182,8 (24)	3255,2 3350,0 (24)	97,5	93,6 – 101,6
C _{max} (ng/mL)	571,4 609,8 (36)	592,8 615,9 (28)	96,4	90,1 – 103,2
T _{max} § (h)	3,00 (32)	2,95 (33)		
T _{1/2} § (h)	2,86 (15)	2,92 (13)		

* Ranitidine

† Pr Zantac® est fabriqué par GlaxoSmithKline Inc. et a été acheté au Canada

§ Exprimés uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

Une étude croisée à trois bras, à double insu et à dose unique a été menée dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) à 300 mg (Forme 1) avec celle des comprimés de chlorhydrate de ranitidine à 300 mg d'une marque de référence commercialisée au Canada.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ranitidine (1 x comprimé de ranitidine à 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	4574 4739 (22,6)	4559 4647 (18,6)	1,00	90-111
ASC _I (ng.h/mL)	4632 4798 (22,5)	4622 4709 (18,3)	1,00	90-111
C _{max} (ng/mL)	967,8 1016 (27,9)	989,4 1010 (20,1)	0,98	84-114
T _{max} [§] (h)	2,714 (40,7)	2,699 (28,0)		
T _{1/2} [§] (h)	2,681 (15,5)	2,605 (17,7)		

* Ranitidine

[†] Pr Zantac[®] est fabriqué par GlaxoSmithKline Inc. et a été acheté au Canada

[§] Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV).

Une étude équilibrée de type croisé, à double insu et à dose unique par voie orale, comprenant deux traitements, deux séquences et deux périodes ayant pour but de comparer la biodisponibilité des comprimés de chlorhydrate de ranitidine, USP, dosés à 300 mg, avec les comprimés de chlorhydrate de ranitidine, USP, à 300 mg d'une marque de référence commercialisée au Canada, a été menée auprès de vingt-six (26) hommes adultes normaux, en bonne santé, et à jeun.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ranitidine (1 x comprimé de ranitidine à 150 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	6718,0 6926,5 (22)	7068,8 7175,7 (18)	95,0	87,0-103,8
ASC ₁ (ng*hr/mL)	6825,3 7035,9 (22)	7175,21 7179,9 (18)	95,1	87,1-103,9
C _{max} (ng/mL)	1442,4 1527 (32)	1448,1 1515 (31)	99,6	89,9-110,8
T _{max} [§] (h)	2,73 (26)	2,91 (29)		
T _{1/2} [§] (h)	3,52 (34)	3,28 (18)		

* Ranitidine

[†] Pr Zantac[®] est fabriqué par GlaxoSmithKline Inc. et a été acheté au Canada

[§] Exprimés uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

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 corrépond 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 USAGE CLINIQUE

RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) sous forme de comprimés, de solution injectable et de solution buvable est indiqué pour le traitement de l'ulcère duodénal, de l'ulcère gastrique bénin, de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, 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 récurrentes 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, RANITIDINE est indiqué 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

RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) est contre-indiqué 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 RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine).

Emploi concomitant d'AINS

Il est recommandé d'exercer une surveillance régulière chez les patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec 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 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 RANITIDINE portait atteinte à la fertilité ou était dangereux pour le fœtus. La ranitidine traverse la barrière placentaire. Quoi qu'il en soit, si l'administration de RANITIDINE est jugée nécessaire, on doit évaluer si l'utilité thérapeutique escomptée l'emporte sur les risques possibles pour la patiente et le fœtus.

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, RANITIDINE ne doit être utilisé pendant l'allaitement que s'il est jugé essentiel.

Enfants

L'expérience avec 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.

PRÉCAUTIONS

Atteinte rénale

Ranitidine est éliminé par les reins et, en présence d'atteinte rénale, les taux plasmatiques de ranitidine augmentent et l'élimination s'en trouve prolongée. Par conséquent, il est recommandé, en pareils cas, de diminuer de moitié la dose de RANITIDINE.

L'accumulation de 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 RANITIDINE n'ont pas révélé d'interactions.

Si des doses élevées de sucralfate (deux grammes) sont administrées concurremment avec 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 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 RANITIDINE. Les gens âgés recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec 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 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 ranitidine n'ont pas révélé d'interactions. Chez les personnes âgées, le risque d'état confusionnel et de dépression peut être accru.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors des essais cliniques ou du traitement habituel de patients à l'aide de ranitidine (chlorhydrate de ranitidine). Un lien de cause à effet avec 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 RANITIDINE (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil gastro-intestinal

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

Fonction hépatique

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 pancytopénie, 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, œdème 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.

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 soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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-œsophagien

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

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. 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 (citrale 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 RANITIDINE ne modifie pas le pH ni le volume du contenu gastrique existant.

Prophylaxie des hémorragies causées par ulcères de stress chez les patients gravement malades ou prophylaxie des hémorragies récidivantes chez les patients atteints d'un ulcère gastro-duodéal hémorragique et actuellement traités par ranitidine intraveineux

Une dose orale de 150 mg deux fois par jour peut être substituée à l'injection lorsque recommence l'alimentation orale.

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.

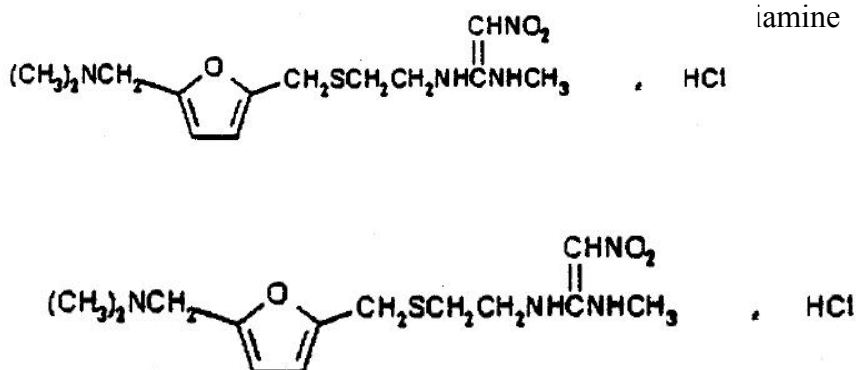
Patients de plus de 50 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Patients de plus de 50 ans)

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

Dénomination commune : Chlorhydrate de ranitidine

Dénomination chimique : Chlorhydrate de N-{2-[(5-[(diméthylamino)-méthyl]-2-
iamine



Formule moléculaire : C₁₃H₂₂N₄O₃S•HCl

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

Description : Le chlorhydrate de ranitidine est une substance granulée, de couleur blanche à jaune pâle. À la température ambiante, le chlorhydrate de ranitidine est soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme (par ordre décroissant). Il fond à environ 140°C, et se décompose. Le chlorhydrate de ranitidine est sensible à la lumière et à l'humidité.

Composition : Chaque comprimé de ranitidine à 150 mg et 300 mg renferme 168 mg et 336 mg, respectivement, de chlorhydrate de ranitidine. En plus du chlorhydrate de ranitidine, chaque comprimé pelliculé contient les

ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, polydextrose, citrate de triéthyle, polyéthylène glycol et croscarmellose sodique (seulement pour la dose de 300 mg).

Stabilité et entreposage :

Les comprimés RANITIDINE devraient être conservés dans un endroit sec entre 15°C et 30°C à l'abri de la lumière.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés RANITIDINE

- à 150 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, et portant l'inscription « G » sur une face et « 150 » sur l'autre. Ils sont disponibles en flacons de 60, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 et 60 comprimés.
- à 300 mg sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsule portant l'inscription « G » sur une face et « 300 » sur l'autre. Ils sont disponibles en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 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 bétanéchol. 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, chlordiazépoxyde, chlorpromazine, imipramine, α -métyldopa, 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 sulphoxydation 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 déméthyle; 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 fœtus de la rate et de la lapine a montré que de petites quantités de radioactivité étaient présentes dans le tractus uvéal de l'œil fœtal chez les deux espèces, dans la vésicule biliaire et dans l'intestin du fœtus de la lapine et dans la vessie du fœtus 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 comparativement à l'injection i.v. avec des pics moyens de 440 à 545 ng/mL se produisant 2 à 3 heures après administration d'une dose de 150 mg. 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 intraveineuse de 150 mg de 3H-ranitidine, une proportion de 98 % de la dose a été récupérée, soit 5 % dans les fèces et 93 % dans l'urine, dont 70 % sous forme inchangée. Par suite de 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 ranitidine est absorbée très rapidement après injection intramusculaire. Les taux maximaux moyens de 576 ng/mL sont obtenus en 15 minutes ou moins après une dose intramusculaire de 50 mg. L'absorption à partir des sites intramusculaires est pratiquement complète, avec une biodisponibilité de 90 à 100 % comparativement à l'administration intraveineuse.

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 diméthylranitidine (1 %) est seulement quatre fois moins puissante que la ranitidine chez le rat et la moitié moins chez le chien.

ESSAIS CLINIQUES

Lors de six essais cliniques, on a étudié la cicatrisation de l'ulcère duodéal 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, carcinogenèse 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 DL₅₀ intraveineuse est de l'ordre de 75 mg/kg alors que, par voie orale, même des doses de 1 000 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 minimes 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 carcinogenèse, de très fortes doses de ranitidine ont été administrées chaque jour à des souris (jusqu'à 2 000 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 µg/mL et, chez la souris, les taux plasmatiques de base ont été dans la fourchette de 4 à 9 µg/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 2 000 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 2 297 fœtus 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 fœtus dans les deux groupes de traitement. Cependant, leur nombre a été significativement plus élevé chez les rats témoins.

Un total de 944 fœtus 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 fœtus.

Des lapines ont reçu un bolus intraveineux de ranitidine (10 mg/kg) une fois par jour durant les jours de gestation 7 à 16 et ont accusé une diminution du gain pondéral. Le poids de leurs fœtus était significativement moindre que celui des fœtus des animaux témoins non traités. En outre, 12,4 % des fœtus exposés à la ranitidine avaient des fentes palatines. Une autre analyse de ces constatations et une étude du même ordre effectuée pour évaluer la reproductibilité ont démontré une absence de reproductibilité des données. Par conséquent, les effets observés dans la première étude ne sont pas valables et ne doivent pas servir de base à l'évaluation de la toxicité maternelle ou fœtale.

Dans l'autre étude, aucune preuve de toxicité maternelle ni fœtale n'a été observée chez les lapines recevant 100 mg/kg de ranitidine par voie orale du 2^e au 29^e jour 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 µg/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 2 000 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). 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.

BIBLIOGRAPHIE

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 [Comptes rendus]. *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 in 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, Londres, 26-28 septembre 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, Oleksy 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. Pre-operative 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 on Ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(Suppl. 69): 1-131.

26. Misiewicz JJ, Wormsley KG, rédacteurs. The clinical use of ranitidine : proceedings of the Second International Symposium on Ranitidine, Barbican Centre, Londres, R.-U., octobre 1981. 2nd International Symposium on Ranitidine; 1981; Londres, R.-U. 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, rédacteurs. Ranitidine : proceedings of an international symposium held in the context of the Seventh World Congress of Gastroenterology, Stockholm, 17 juin 1982. 3rd International Symposium on Ranitidine et 7th World Congress of Gastroenterology; 1982; Stockholm, Suède. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982.
32. Roberts CJ. Clinical pharmacokinetics of ranitidine. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(3):211-221.
33. Scarpignato C, Bertaccini G, Zimbaro 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. Product Monograph. ZANTAC (Ranitidine Hydrochloride). Glaxo Canada Inc., Mississauga, Ontario, Control No.: 139175, August 12, 2010.