

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Réducteur d'Acide Dose Maximum**

Comprimés de ranitidine, USP, 150 mg

(à partir de chlorhydrate de ranitidine)

Antihistaminique H<sub>2</sub>

**Vita Health Products Inc.**

150, avenue Beghin  
Winnipeg (Manitoba)  
R2M 0P3

Date de préparation :

Le 24 août 2007

N° de contrôle 115931

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Réducteur d'Acide Dose Maximum**

Comprimés de ranitidine, USP, 150 mg

(à partir de chlorhydrate de ranitidine)

Antihistaminique H<sub>2</sub>

### **Pharmacologie clinique**

La ranitidine est un antagoniste de l'histamine aux sites récepteurs gastriques H<sub>2</sub>. Par conséquent, la ranitidine inhibe à la fois les sécrétions gastriques basales et les sécrétions d'acide gastrique de l'histamine, de la pentagastrine et d'autres sécrétagogues. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique a été observée à la suite d'une administration intraveineuse, intraduodénale et orale de ranitidine. Cette réaction est liée à la dose, la réaction maximale étant obtenue à raison d'une dose orale de 300 mg par jour.

La sécrétion de pepsine est également inhibée, mais la sécrétion de mucus gastrique n'est pas affectée. La ranitidine n'affecte pas la sécrétion de bicarbonate ou d'enzymes du pancréas en réponse à la sécrétine et à la pancréozymine. La ranitidine est rapidement absorbée après administration orale, la concentration plasmatique maximale étant obtenue dans les deux ou trois heures qui suivent. Ces concentrations plasmatiques ne sont pas significativement influencées par la présence d'aliments dans l'estomac au moment de l'administration orale du médicament, ni par des doses habituelles d'antiacides.

La biodisponibilité de la ranitidine orale est d'environ 50 %. La liaison de la ranitidine aux protéines sériques chez l'homme varie de 10 à 19 %. La demi-vie d'élimination est d'environ trois 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'action

inhibitrice sur la sécrétion d'acide gastrique pour des doses orales uniques allant jusqu'à 300 mg. Chez les sujets en bonne santé, une seule dose de 75 mg de ranitidine réduit de façon significative l'activité intragastrique provoquée par les repas ( $[H^+]$  surface sous la courbe) par rapport au placebo. L'effet de la ranitidine sur l'acidité intragastrique et le pH est aussi lié à la dose.

La principale activité pharmacologique de la ranitidine est l'inhibition de la sécrétion de liquide et d'aide gastrique dans les états basaux et stimulés, ce qui fait augmenter le pH et diminue le volume de sécrétions.

Comparativement au placebo, une dose unique de 75 mg a un début d'action rapide, élevant le pH gastrique de manière importante en une heure, et ayant une durée pouvant aller jusqu'à 13 heures après administration. Si l'on exclut le début de l'action (jusqu'à une heure), la durée de la suppression de l'acidité pour une dose de 75 mg de ranitidine peut aller jusqu'à 12 heures (soit toute la journée ou toute la nuit). Dans la même étude multicentrique aléatoire croisée, le début des effets de la suppression de l'acide pour une dose de ranitidine de 75 mg était statistiquement supérieur à une dose de 10 mg de famotidine seulement une et deux heures après administration. La durée et le niveau de suppression de l'acidité par 75 mg de ranitidine (63,1 %, n = 75) étaient supérieurs à ceux de 200 mg de cimétidine (37,8 %, n = 52) sur une période d'évaluation de dix heures pendant la journée.

**Tableau 1. Synthèse de l'activité ionique pondérée de l'hydrogène ( $H^+$  surface sous la courbe de concentration mmol/L.h.)**

Période de temps	Placebo N = 75 sujets	Ranitidine 75 mg N = 75 sujets	Cimétidine 200 mg N = 52 sujets	Famotidine 10 mg N = 22 sujets
Total (20 h)	30,89	18,21* †	25,08*	19,32*
Jour (11 h 00 à 22 h 30)	32,76	18,19* †	22,06*	13,23*
Nuit (22 h 30 à 08 h 30)	28,83	23,23* †	28,09*	25,41*

\*p < 0,05 par rapport au groupe ayant reçu le placebo

† p < 0,05 par rapport au groupe ayant reçu la cimétidine

**Tableau 2. Modifications de l'acidité intragastrique et du pH**

	Pourcentage de la baisse médiane en acidité			pH intragastrique médian	
	total	jour <sup>a</sup>	nuit <sup>a</sup>	jour <sup>a</sup>	nuit <sup>a</sup>
Ranitidine 75 mg (N = 75)	44,1 % †	63,1 % †	21,2 % †	2,10*	1,80*
Famotidine 10 mg (N = 22)	38,9 %	58,9 %	20,1 %	2,06*	1,90
Cimétidine 200 mg (N = 52)	23,0 %	37,8 %	1,8 %	1,69*	1,77
Placebo (N = 75)				1,48	1,70

\*p < 0,05 par rapport au groupe ayant reçu le placebo

† p < 0,05 par rapport au groupe ayant reçu la cimétidine

<sup>a</sup>jour = 12 h 30 à 22 h 30; nuit = 22 h 30 à 8 h 30

Dans un essai multicentrique de détermination des doses à grande échelle avec placebo auprès de patients souffrant de brûlures d'estomac épisodiques, une dose unique de 75 mg a atténué les symptômes en l'espace de 30 minutes et procuré un soulagement pendant les quatre heures de la période d'évaluation.

Des bénévoles traités par une dose orale of ranitidine n'ont signalé aucun effet secondaire significatif sur le plan gastro-intestinal ou du système nerveux central; de plus, le pouls, la pression artérielle, l'électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme ne sont pas significativement affectés chez l'homme après administration de ranitidine. Chez des patients et bénévoles humains en bonne santé, la ranitidine administrée par voie orale n'a pas eu d'effet sur les taux plasmatiques des hormones suivantes : cortisol, testostérone, œstrogènes, hormone de croissance, hormone folliculo-stimulante, hormone lutéinisante, thyroestimuline, aldostérone ou gastrine; par contre, comme la cimétidine, la ranitidine a réduit la production de vasopressine. Le traitement à l'aide de 150 mg de ranitidine deux fois par jour pendant six semaines par voie orale, n'a pas modifié les axes hypothalamo-hypophyso-

gonadique (testiculaire ou ovarien) ou surrénalien chez l'humain.

L'innocuité et l'efficacité de la dose de 75 mg de ranitidine pour le traitement des brûlures d'estomac épisodiques ont été établies dans des études parallèles à grande échelle de phase III portant sur 2 985 patients. Ces deux essais pivots ont démontré qu'un comprimé de 75 mg de ranitidine était statistiquement et cliniquement supérieur au placebo pour le soulagement des brûlures d'estomac épisodiques après 30 minutes.

Dans deux essais subséquents de traitement des brûlures d'estomac qui évaluaient le soulagement total de la douleur, les doses de 75 mg et de 150 mg de ranitidine se sont avérées supérieures au placebo sur le plan statistique, tel que cela est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Le tableau 3 présente les données totalisées pour la variable d'efficacité primaire de soulagement total de la douleur pour le premier épisode traité (TOTPAR) ainsi que les valeurs p associées.

**Tableau 3. Données sur le traitement totalisées de la variable primaire (intention de traitement des sujets)**

Efficacité Variable	Ranitidine 150 mg (N = 637)	Ranitidine 75 mg (N = 637)	Placebo (N = 635)	Ranitidine 75 mg par rapport au placebo (valeur p)	Ranitidine 150 mg par rapport au placebo (valeur p)	Ranitidine 150 mg par rapport au Ranitidine 75 mg (valeur p)
TOTPAR pour un premier épisode traité par médicament (moyenne)	20,8	20,4	18,3	< 0,001	< 0,004	0,673

L'innocuité et l'efficacité de la dose de 150 mg de ranitidine pour la prévention ou la réduction de la gravité des brûlures d'estomac provoqués par la consommation d'un repas lorsque la dose est prise immédiatement avant la consommation d'aliments et de boissons qui devraient provoquer des brûlures d'estomac ont été mises à l'essai dans deux études pivots et une étude de soutien à grande échelle de phase III multicentriques, bien contrôlées, en double aveugle, aléatoires et avec placebo portant sur 2 484 patients. Les résultats des deux études pivots et de l'étude de soutien sont résumés ci-dessous.

**Tableau 4. Données de prévention totalisées pour les études pivots des variables clé d'efficacité (intention de traitement des sujets)**

Variable d'efficacité	Ranitidine 150 mg (N = 518)	Ranitidine 75 mg (N = 524)	Placebo (N = 521)
Surface sous la courbe pour le repas avec traitement (mm·hr)	87,0 ± 3,96* †	91,1 ± 3,84 <sup>a</sup>	107,5 ± 4,17
Réduction de la surface sous la courbe du repas faisant l'objet du traitement (%)	49,1 ± 2,44*	49,1 ± 2,44 <sup>b</sup>	32,7 ± 3,84
Gravité maximale des brûlures d'estomac pour le repas faisant l'objet du traitement (mm)	40,2 ± 1,29*	49,1 ± 2,44 <sup>c</sup>	47,0 ± 1,28
Réduction maximale des brûlures d'estomac (%)	42,6 ± 1,78*	49,1 ± 2,44 <sup>d</sup>	31,2 ± 1,79
Période de temps maximale sans brûlures d'estomac	5,3 ± 0,24*	49,1 ± 2,44*	4,2 ± 0,22

\*p < 0,05 par rapport au placebo, † p < 0,05 par rapport à 75 mg de ranitidine,

<sup>a</sup>N = 520, <sup>b</sup>N = 518, <sup>c</sup>N = 521, <sup>d</sup>N = 519

**Tableau 5. Données de prévention pour l'étude de soutien des variables clés d'efficacité (intention de traitement des sujets)**

Variable d'efficacité	Ranitidine 150 mg (N = 306)	Ranitidine 75 mg (N = 309)	Placebo (N = 306)
Surface sous la courbe pour le repas avec traitement (mm·hr)	94,6 ± 5,91	88,6 ± 4,97	98,8 ± 4,83
Réduction de la surface sous la courbe du repas faisant l'objet du traitement (%)	45,4 ± 3,08	43,4 ± 3,20	39,2 ± 3,05
Gravité maximale des brûlures d'estomac pour le repas faisant l'objet du traitement (mm)	42,4 ± 1,80	43,4 ± 1,60	46,8 ± 1,61
Réduction maximale des brûlures d'estomac (%)	39,7 ± 2,47	37,4 ± 2,30	32,8 ± 2,29
Période de temps maximale sans brûlures d'estomac	5,5 ± 0,32*	5,2 ± 0,30	4,4 ± 0,29

\*p ≤ 0,05 par rapport au placebo

Les données totalisées des deux études, figurant au tableau 4, indiquent que la ranitidine à 150 mg était efficace dans la prévention des brûlures d'estomac liées aux repas; la ranitidine à 75 mg était nettement supérieure sur le plan statistique au placebo pour le critère principal dans l'un des deux essais cliniques pivots et dans l'analyse groupée, mais elle n'était pas aussi systématiquement efficace que la ranitidine à 150 mg dans les essais pivots de prévention.

### **Études comparatives de biodisponibilité**

Une étude de biodisponibilité aléatoire mono-centrique comparative, à dose unique et en aveugle, à deux périodes et deux séquences croisées a été réalisée à jeun avec les comprimés de chlorhydrate de ranitidine utilisant les comprimés pms-RANITIDINE de 300 mg (lot n° P-1417) de Pharmascience Inc. comparés au produit de référence, soit les comprimés ZANTAC® de 300 mg (lot n° 4A002) de GlaxoSmithKline Inc., au Canada. Vingt-deux bénévoles en bonne santé de sexe masculin ont participé à cette étude. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés pms-RANITIDINE de 300 mg et ZANTAC® de 300 mg sont présentées ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES  
DE BIODISPONIBILITÉ

Ranitidine (comprimé 1 x 300 mg) à partir des données mesurées <b>non corrigées pour l'activité</b> moyenne géométrique moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	pms-Ranitidine	Zantac <sup>†</sup>	Ratio en % de moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
Surface sous la courbe <sub>T</sub> (ng·h/ml)	4 656,9 4 801,8 (25,2)	4 636,2 4 775,4 (23,1)	100,45	94,03 à 107,31
Surface sous la courbe <sub>I</sub> (ng·h/ml)	4 781,1 4 929,1 (25,0)	4 759,3 4 901,2 (23,0)	100,46	94,15 à 107,19
C <sub>max</sub> (ng/ml)	987,2 1 032,4 (30,5)	915,9 961,8 (32,4)	107,79	98,86 à 117,52
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,84 (1,33 à 4,00)	3,00 (1,67 à 4,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>e</sup> (h)	2,79 (11,7)	2,85 (16,4)		

<sup>†</sup> Zantac fabriqué par GlaxoSmithKline Inc. au Canada et acheté au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé par la médiane (fourchette)

<sup>e</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (% de CV)

### Indications et utilisation clinique

Les comprimés RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM sont indiqués pour le soulagement, le traitement et la prévention rapides et efficaces, de jour comme de nuit, des brûlures ou de la gêne liées aux aigreurs d'estomac (dyspepsie), aux brûlures d'estomac, à l'hyperacidité et aux dérangements et maux d'estomac associés à un excès d'acide gastrique. Ces symptômes peuvent être causés par la consommation d'aliments et de boissons.

## **Contre-indications**

RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM (chlorhydrate de ranitidine) est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité connue à n'importe laquelle des composantes de la préparation.

## **Avertissements**

### **Carcinome gastrique**

Le traitement au moyen d'un antihistaminique H<sub>2</sub> peut masquer les symptômes liés au carcinome de l'estomac et peut, ainsi, entraîner un diagnostic tardif de cet état. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des difficultés à avaler ou une gêne abdominale persistante, ou si les symptômes empirent ou durent plus de deux semaines.

### **Utilisation chez les patients ayant des antécédents de porphyrie aiguë**

Selon de rares rapports cliniques, la ranitidine peut précipiter des attaques de porphyrie aiguë. Par conséquent, il faut éviter l'administration de ranitidine chez les patients ayant des antécédents de porphyrie aiguë.

### **Utilisation chez les femmes enceintes et qui allaitent**

L'innocuité de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM dans le traitement d'états où une réduction contrôlée des sécrétions gastriques est requise pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez les rats et les lapins à des doses plus élevées n'ont révélé aucune preuve de perturbation de la fécondité ni d'effets nuisibles sur le fœtus découlant de la prise de ranitidine. Toutefois, si l'administration de la ranitidine est considérée nécessaire, son utilisation nécessite que l'on procède à une évaluation des avantages potentiels et des risques possibles pour la patiente et le fœtus.

La ranitidine est sécrétée dans le lait maternel des mères qui allaitent, mais la signification clinique de ce phénomène n'a pas été entièrement évaluée. On avise les femmes qui allaitent de consulter leur médecin avant de prendre des comprimés RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM.

## Précautions

Utilisation chez les personnes atteintes d'une détérioration de la fonction rénale

La ranitidine est éliminée par les reins et, en cas d'insuffisance rénale grave, les taux plasmatiques de la ranitidine sont accrus et son élimination est prolongée. Par conséquent, l'utilisation de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM devrait se faire sous la surveillance d'un médecin pour ces patients.

Interaction avec d'autres médicaments

Bien qu'il ait été rapporté que la ranitidine se lie faiblement au cytochrome P<sub>450</sub> *in vitro*, les doses recommandées du médicament n'inhibent pas l'action des enzymes oxygénases liées au cytochrome hépatique P<sub>450</sub>. L'examen de publications sélectionnées d'études cliniques contrôlées sur l'interaction médicamenteuse, sur le plan de l'excrétion hépatique, a indiqué que la ranitidine est peu susceptible d'entraîner une potentialisation importante de l'action des médicaments qui sont inactivés par le système enzymatique hépatique du cytochrome P<sub>450</sub>; ces médicaments peuvent comprendre les suivants : diazépam, phénytoïne, propranolol, théophylline et warfarine. On a rapporté des cas sporadiques (environ un cas sur quatre millions de traitements de patients) d'interactions avec d'autres médicaments chez des patients âgés qui prenaient à la fois des hypoglycémifiants et de la théophylline. La signification de ces rapports ne peut être déterminée à l'heure actuelle, puisque les essais cliniques contrôlés n'ont pas indiqué d'interactions. Ces rapports sont fondés sur une utilisation pour la prescription et la posologie. Les patients qui consomment des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent présenter des effets secondaires de dyspepsie et devraient consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM.

**Antiacides :** L'administration concomitante de doses élevées d'antiacides (75 mEq) avec la ranitidine n'est pas recommandée. L'absorption de la ranitidine pourrait en être diminuée. On devrait aviser les patients de ne pas prendre d'antiacides 30 minutes à une heure avant l'ingestion de ranitidine.

**Kétoconazole** : Une administration simultanée de kétoconazole et de ranitidine peut entraîner une réduction de l'absorption de kétoconazole par l'action de certains mécanismes qui n'ont pas encore été identifiés (p. ex., un effet qui dépend du pH sur l'absorption ou une modification du volume de distribution). On devrait aviser les patients de ne pas prendre de ranitidine pendant au moins deux heures suivant la prise de kétoconazole. Ces rapports sont fondés sur une utilisation pour la prescription et la posologie.

**Sucralfate** : Si des doses élevées de sucralfate (deux grammes) sont administrées concomitamment avec de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM, l'absorption de ce dernier peut être diminuée. Cet effet n'est pas observé si le sucralfate est pris au moins deux heures après l'administration de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM. Ces rapports sont fondés sur une utilisation pour la prescription et la posologie.

**Procaïnamide** : On croit que la ranitidine entre en compétition pour la sécrétion tubulaire rénale active ou qu'elle inhibe l'absorption de la procaïnamide. Les données indiquent qu'un ajustement des doses de procaïnamide est justifié chez les patients âgés ayant une insuffisance rénale et qui reçoivent des doses élevées de ranitidine. Ces rapports sont fondés sur une utilisation pour la prescription et la posologie.

On a rapporté des interactions entre la ranitidine à dose de prescription et les médicaments suivants : acide clavulanique, alendronate, amoxicilline, cefditorène, cefpodoxime, ceftibutène, délavirdine, dicoumarol, diltiazem, énoxacine, fluvastatine, fosphénytoïne, gefitinib, glyburide, itraconazole, metformine, midazolam, miglitol, nisoldipine, pancréatine, pancrélipase, pancuronium, pentoxifylline, sucralfate, tolazoline, triamtèreène, triazolam, tubocurarine.

Dans une étude portant sur des interactions médicament-médicament entre la ranitidine et le triazolam, les taux de concentration plasmatique du triazolam étaient plus élevés pendant l'administration de la ranitidine deux fois par jour que pendant l'administration du triazolam seul. Les valeurs moyennes de la surface sous la courbe concentration – temps du triazolam chez les sujets de 18 à 60 ans étaient de 10 % et 28 % plus élevées à

la suite de l'administration de comprimés de ranitidine de 75 et de 150 mg, respectivement, que lorsque le triazolam était administré seul. Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, les valeurs moyennes de la surface sous la courbe étaient environ 30 % plus élevées à la suite de l'administration de comprimés de ranitidine de 75 et de 150 mg. Il semblerait qu'il n'y a pas de modifications de la pharmacocinétique du triazolam et de l'(alpha)-hydroxytriazolam, un métabolite important, et de leur excrétion. Une acidité gastrique réduite attribuable à la ranitidine peut avoir entraîné une hausse de la disponibilité du triazolam. On ne connaît pas la signification clinique de cette interaction pharmacocinétique entre le triazolam et la ranitidine.

**Éthanol :** La consommation de quantités modérées d'alcool est peu susceptible d'entraîner des modifications importantes sur le plan clinique du taux d'alcoolémie ou du métabolisme de l'alcool.

L'administration d'une dose unique de 75 mg de ranitidine en même temps qu'une dose de 0,15 g/kg d'éthanol n'a pas d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique de l'éthanol, tel que cela est indiqué dans une étude croisée en double aveugle, par placebo contrôlé réalisée sur 25 sujets en santé.

#### Utilisation chez les personnes âgées

Comme la malignité est plus courante chez les personnes âgées, on doit accorder une attention particulière à ce phénomène avant d'amorcer un traitement RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM. On doit surveiller étroitement les patients âgés qui reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens en même temps que de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM. Comme c'est le cas avec tous les médicaments, chez les personnes âgées, on doit porter attention aux traitements qui comprennent une administration concomitante de médicaments.

### **Effets indésirables**

Il a été démontré que la ranitidine est généralement très bien tolérée. Dans différents essais cliniques mettant en jeu une dose de 75 mg ou de 150 mg de ranitidine, les taux d'effets indésirables étaient comparables aux événements indésirables les plus souvent

rapportés, soit : des maux de tête, des nausées, des vomissements et de la diarrhée : courants [fréquents] > 1 % et < 10 %. L'incidence générale des événements indésirables parmi les sujets recevant de la ranitidine était comparable à ce qui a été observé chez les sujets ayant reçu un placebo (aucune différence statistique) indépendamment des caractéristiques démographiques.

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés comme des événements dans des essais cliniques, dans la surveillance post-commercialisation ou dans la gestion ordinaire des patients recevant des doses de prescription de ranitidine (chlorhydrate de ranitidine). On a observé la majorité de ces événements à la suite de l'administration orale de doses de prescription plus fortes de ranitidine, et une relation de cause à effet avec la ranitidine n'a pas toujours été établie.

**Système nerveux central :** Maux de tête (parfois graves), malaises, étourdissements, somnolence, insomnie, vertiges, dystonie et vision floue réversible suggérant une modification de l'accommodation. On a signalé des cas isolés réversibles de confusion mentale, d'idées délirantes, de délire, de manie, d'agitation, de dépression et d'hallucinations, principalement chez les patients âgés gravement malades.

**Cardiovasculaire :** Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du récepteur H<sub>2</sub>, il y a eu de rares signalements d'arythmie, comme une tachycardie, une extrasystole ventriculaire, une bradycardie et un bloc atrio-ventriculaire. Gastro-intestinal : Constipation, diarrhée, nausées ou vomissements et douleurs ou inconfort abdominal. On a signalé des rebonds d'hypersécrétions suivant la fin du traitement à la ranitidine.

**Hépatique :** Des modifications transitoires et réversibles peuvent survenir dans les épreuves de fonction hépatique (hausse des valeurs ALT et AST). En ce qui concerne l'administration orale, il y a eu des signalements occasionnels d'hépatite, hépatocellulaire ou hépatocanaliculaire ou mixte, avec et sans ictère et ictère cholestatique. Dans de telles circonstances, il faut immédiatement mettre fin à la prise de ranitidine. Ces symptômes sont habituellement réversibles, mais des décès sont survenus dans des circonstances extrêmement rares.

**Musculosquelettique :** Signalements rares d'arthralgie et de myalgie.

**Hématologique :** Des modifications de la numération globulaire (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) sont survenues chez quelques patients. Celles-ci sont habituellement réversibles. On a signalé de rares cas d'agranulocytose, de pancytopénie ou de neutropénie, parfois accompagnés d'hypoplasie ou d'aplasie de la moelle osseuse.

**Endocrine :** On n'a signalé aucune interférence importante sur le plan clinique avec les fonctions endocrine ou gonadique. Il y a eu de rares signalements de symptômes mammaires chez les hommes qui ont pris de la ranitidine.

**Dermatologique :** Éruption cutanée, y compris les cas suggérant un érythème polymorphe léger. Alopecie, dermite de contact et photosensibilité.

**Autres :** De rares cas de réactions d'hypersensibilité (notamment de l'angine de poitrine, des douleurs thoraciques, des bronchospasmes, de la fièvre, des éruptions cutanées, de l'éosinophilie, de l'anaphylaxie, de l'urticaire, des œdèmes aigus angioneurotiques et de l'hypotension) et de légères hausses de la créatinine sérique sont survenus occasionnellement après l'administration d'une seule dose. On a rarement signalé des cas de pancréatite, de méningite et de néphrotoxicité aiguës. On a signalé de rares cas de troubles moteurs involontaires et de modifications de la pression intraoculaire réversibles.

Symptômes et traitement des surdoses

Jusqu'à maintenant, il n'y a pas eu d'expérience de surdose délibérée. On devrait avoir recours aux mesures habituelles de retrait des médicaments non absorbés du tube digestif (y compris le charbon actif ou le sirop d'ipécac), à la surveillance clinique et à la thérapie de soutien. De plus, si nécessaire, le médicament peut être retiré du plasma par hémodialyse. Jusqu'à 6 g par jour ont été administrés, sans effets indésirables.

## **Posologie et administration**

### ADULTES ET ENFANTS DE 16 ANS ET PLUS

Un comprimé devrait être pris à l'apparition des symptômes, le jour ou la nuit. Si les symptômes persistent pendant plus d'une heure ou qu'ils reviennent après une heure, il est possible de prendre un deuxième comprimé. La dose maximale est de deux comprimés (300 mg de ranitidine) en une période de 24 heures.

Pour prévenir les symptômes provoqués par la consommation d'aliments ou de boissons, un comprimé peut être pris de 30 à 60 minutes avant de prendre un repas ou de consommer des boissons qui peuvent entraîner des symptômes.

On avise les patients de consulter leur médecin si les symptômes empirent ou se poursuivent après 14 jours de traitement.

### ENFANTS DE MOINS DE 16 ANS

Les enfants de moins de 16 ans devraient être surveillés par un médecin.

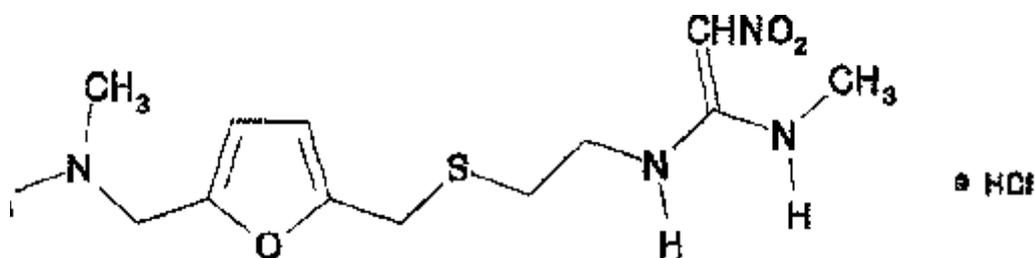
## Information pharmaceutique

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de ranitidine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S HCl

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

Description : Le chlorhydrate de ranitidine est une substance granulaire de couleur blanche à jaune pâle pratiquement inodore. À la température ambiante, le chlorhydrate de ranitidine est soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et le chloroforme.

### Composition

Comprimés RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM (chlorhydrate de ranitidine)

Ingrédients médicamenteux : Chaque comprimé contient 150 mg de ranitidine sous forme de chlorhydrate de ranitidine.

Ingrédients non médicamenteux : Les comprimés contiennent également de la silice colloïdale, de la croscarmellose sodique, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et du talc.

## **Stabilité et recommandations d'entreposage**

À entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

## **Formes posologiques offertes**

Les comprimés RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés; ils portent le logo « P » et le nombre 150 sur une face et sont vierges de l'autre côté.

Les comprimés RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM sont disponibles dans les conditionnements suivants :

Boîtes de 8 comprimés (une plaquette thermoformée à pellicule enfonçable contenant huit comprimés) – 8 doses

Boîtes de 16 comprimés (deux plaquettes thermoformées à pellicule enfonçable contenant huit comprimés) – 16 doses

Boîtes de 24 comprimés (trois plaquettes thermoformées à pellicule enfonçable contenant huit comprimés) – 24 doses

Boîtes de 32 comprimés (quatre plaquettes thermoformées à pellicule enfonçable contenant huit comprimés) – 32 doses

Flacons de 50 et 65 comprimés

## Informations à l'intention du consommateur

### RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM (comprimés de ranitidine)

#### Qu'est-ce que RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM?

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** est un nouveau produit à base de ranitidine. Il contient la quantité maximale de ranitidine pouvant être obtenue sans ordonnance (150 mg). La ranitidine permet de soulager l'acidité et est couramment prescrite par les médecins du monde entier.

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** soulage et traite les brûlures et la gêne liées aux brûlures d'estomac, aux aigreurs d'estomac, aux dérangements et maux d'estomac associés à un excès d'acide gastrique, apportant un apaisement rapide et efficace des symptômes. **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** réduit et contrôle l'acide gastrique pendant une durée maximale de 12 heures, de jour comme de nuit.

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** peut également prévenir efficacement les symptômes de brûlures d'estomac et d'aigreurs lors d'une prise précédant de 30 à 60 minutes la consommation de nourriture ou de boissons pouvant provoquer des brûlures.

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** agit en réduisant la production de l'excès d'acide gastrique, qui provoque les brûlures et la gêne liées aux brûlures et aux aigreurs d'estomac. C'est ce qui différencie **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** des autres antiacides, qui se limitent à neutraliser l'acide présent dans l'estomac. Les antiacides ne réduisent pas la production d'excès d'acide gastrique.

#### Quels sont les symptômes que **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** soulage, traite et prévient ?

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** offre un soulagement, un traitement et une prévention rapides, de jour comme de nuit, des symptômes suivants :

- Brûlures d'estomac
- Aigreurs d'estomac
- Maux ou aigreurs d'estomac

## **Devriez-vous prendre de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM?**

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre de **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** si vous :

- êtes allergique à la ranitidine ou à tout autre ingrédient présent dans les comprimés **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM**;
- avez un ulcère d'estomac ou un ulcère duodénal;
- prenez des médicaments de prescription pour un ulcère d'estomac;
- prenez des médicaments comme des antiacides, du kétoconazole, du sucralfate, de la procaïnamide ou tout autre médicament de prescription;
- avez de la difficulté à avaler ou avez des douleurs d'estomac continues;
- avez des nausées, vomissez du sang ou avez des selles sanglantes ou noirâtres;
- avez des brûlures d'estomac souvent (> trois fois par semaine) ou habituellement graves;
- avez eu des brûlures d'estomac pendant plus de trois mois;
- avez souvent des douleurs à la poitrine;
- prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (parce que ces médicaments peuvent être la cause de vos symptômes);
- êtes enceinte ou allaitez;
- avez une maladie rénale;
- êtes atteint de porphyrie (une maladie sanguine rare);
- perdez du poids de façon non intentionnelle;
- avez plus de 40 ans et constatez des symptômes nouveaux ou récemment changés de brûlures d'estomac ou d'indigestion acide;
- avez toute autre maladie, ou prenez des médicaments de prescription, pour lesquels vous consultez régulièrement un médecin;
- êtes âgé de moins de 16 ans.

## **De quelle manière devriez-vous prendre des comprimés RÉDUCTEUR D'ACID**

**DOSE MAXIMUM** Adultes et enfants de 16 ans et plus : un comprimé devrait être pris à l'apparition des symptômes, le jour ou la nuit. Si les symptômes persistent pendant plus d'une heure ou qu'ils reviennent après une heure, il est possible de prendre un deuxième comprimé. La dose maximale est de deux comprimés (300 mg de ranitidine) en une période de 24 heures.

Pour prévenir les symptômes provoqués par la consommation d'aliments ou de boissons, un comprimé peut être pris de 30 à 60 minutes avant de prendre un repas ou de consommer des boissons qui peuvent entraîner des symptômes. Consultez votre médecin si les symptômes empirent ou se poursuivent après 14 jours de traitement.

**RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** et les antiacides doivent être pris avec une heure d'écart.

### **Effets secondaires et surdose :**

Les effets secondaires courants qui sont survenus avec **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** comprennent les maux de tête, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Si vous prenez trop **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM**, communiquez avec votre médecin ou avec un centre antipoisons.

### **À quel moment faut-il éviter la prise RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM?**

Ne prenez pas **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM** si vous êtes allergique à la ranitidine ou à n'importe laquelle de ses composantes (voir Quels sont les ingrédients de **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM**?)

### **Quand devriez-vous communiquer avec votre médecin ?**

Communiquez avec votre médecin si l'un des signes suivants apparaît à la prise ou avant la prise **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM**, car il pourrait être symptôme d'une réaction ou d'un état grave :

- si vous avez des brûlures d'estomac accompagnés d'étourdissements, de sudation, de vertiges ou d'une respiration sifflante fréquente;
- si vous avez des douleurs à la poitrine ou aux épaules accompagnées d'essoufflements,

de sudation ou d'une douleur s'étendant dans le cou, les bras ou les épaules.

### **Que pouvez-vous faire pour éviter ces symptômes ?**

- ne vous étendez pas ou ne vous penchez pas peu de temps après avoir mangé;
- si vous avez un surpoids, essayez de réduire le poids en trop;
- si vous fumez, arrêtez ou fumez moins;
- évitez ou limitez la consommation : de caféine (café, thé ou boissons gazeuses à base de cola), de chocolat, de mets épicés ou d'aliments gras et frits, et d'alcool;
- essayez de réduire le stress;
- ne mangez pas de gros repas, ni tard la nuit ou avant de vous coucher;
- soulevez votre tête au lit;
- envisagez de porter des vêtements amples autour de l'abdomen (estomac).

Comment devriez-vous conserver **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM?**

Gardez-la dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Entreposez à une température entre 15 °C et 30 °C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

### **Quels sont les ingrédients de RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM?**

Chaque comprimé comprend 150 mg de ranitidine, sous forme de chlorhydrate de ranitidine.

Ingrédients non médicamenteux : Les comprimés contiennent également de la silice colloïdale, de la croscarmellose sodique, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et du talc.

### **Questions ?**

Veuillez communiquer avec votre pharmacien, votre médecin ou nous appeler pour toute question concernant **RÉDUCTEUR D'ACID DOSE MAXIMUM**.

## Pharmacologie

### Pharmacologie animale

La ranitidine est un puissant antagoniste compétitif, réversible et spécifique des récepteurs  $H_2$  de l'histamine *in vitro* et *in vivo*. Par conséquent, la ranitidine contrarie les effets de l'histamine au niveau des récepteurs  $H_2$  dans l'utérus isolé du rat et l'auricule isolé du cochon d'inde. La ranitidine n'est pas un agent anticholinergique. Sur une base molaire, la ranitidine est quatre à cinq fois plus active que la cimétidine avec une valeur  $pA_2$  de 7,2. Dans des concentrations 1 000 fois supérieures à celles requises pour bloquer les récepteurs  $H_2$ , elle ne bloque ni les récepteurs  $H_1$  ni les récepteurs muscariniques dans l'iléon isolé du cochon d'inde. La réaction bêta-adrénergique de l'utérus du rat et de l'auricule du cochon d'inde à l'isoprénaline n'est pas non plus affectée par la ranitidine.

Le blocage des récepteurs histaminiques  $H_2$  dans l'estomac *in vivo* est l'effet pharmacologique de la ranitidine qui a la plus grande pertinence clinique immédiate. La ranitidine inhibe la sécrétion gastrique générée par différents sécrétagogues chez le rat et le chien.

Chez le chien conscient ayant une poche Heidenhain, la ranitidine administrée par voie orale ou intraveineuse bloque la sécrétion d'acide gastrique provoquée par l'histamine, la pentagastrine et le béthanéchol. La ranitidine est cinq à dix fois plus active que la cimétidine. Toutefois, la ranitidine et la cimétidine présentent des courbes similaires d'effet dans le temps. La ranitidine a aussi inhibé la réponse sécrétoire gastrique à la nourriture chez le chien conscient fistulé.

La ranitidine inhibe la sécrétion acide dans l'estomac perfusé du rat sous anesthésie et la formation des lésions gastriques provoquées par l'acide acétylsalicylique chez le chat conscient, que ce soit en présence ou en absence d'acide hydrochlorique en excès. Les mesures du ratio débit sanguin des muqueuses-sécrétion d'acide indiquent que l'action inhibitrice de la ranitidine sur la sécrétion d'acide gastrique ne peut être attribuée à des modifications du débit sanguin.

Il n'y avait pas d'effets comportementaux chez la souris et le rat après une administration orale de 800 mg/kg de ranitidine. Les chats et les chiens ayant reçu une dose orale de 80 mg/kg de ranitidine n'ont présenté aucun effet comportemental indiquant une action sur le système nerveux central, bien qu'à ce niveau de dose élevé chez le chien il y ait des signes de médiation périphérique d'irritation cutanée provoqués par la libération d'histamine. La ranitidine, lorsqu'elle est administrée en même temps que les préparations suivantes qui agissent sur système nerveux central – la codéine, l'hexobarbitone, l'alcool éthylique, le chlordiazépoxyde, la chlorpromazine, l'imipramine, le méthyldopa, la réserpine, l'apomorphine ou le pentylénététrazol – ne modifie pas effets pharmacologiques des préparations.

À une dose de 45 fois le niveau antisécrétoire ED<sub>50</sub>, l'administration intraveineuse de ranitidine n'a aucun effet sur le rythme cardiaque, la pression artérielle ou l'électrocardiogramme du chien sous anesthésie. Le système respiratoire n'est pas affecté par la ranitidine administrée par voie orale chez la souris, le rat, le lapin, le chat et le chien et par voie intraveineuse chez le chien.

Chez le chien conscient, la ranitidine n'a pas d'effet notable sur la pression artérielle ni sur le rythme cardiaque lorsqu'elle est administrée par voie orale à raison de 10 mg/kg. Il y a eu de courtes chutes de la pression artérielle diastolique après administration d'une dose intraveineuse de 10 mg/kg, soit 370 fois le niveau d'une dose antisécrétoire. On ne constate aucun signe d'arythmie ou d'anomalie électrocardiographique.

Les études sur la toxicité à long terme indiquent que la ranitidine n'a pas d'effet antiandrogène et qu'elle n'élimine pas la dihydrotestostérone des sites de liaison des androgènes.

La métoclopramide, l'atropine et l'acide acétylsalicylique chez le rat ne provoquent aucune modification de l'activité antisécrétoire de la ranitidine.

L'effet de la ranitidine sur les médicaments anti-inflammatoires était variable. On ne constate aucun effet sur l'action anti-inflammatoire de la prednisolone, mais l'effet anti-inflammatoire de l'indométacine est renforcé. L'administration de ranitidine réduit la fréquence des érosions gastriques produites par l'acide acétylsalicylique et l'indométacine. L'effet anti-nociceptif de l'acide acétylsalicylique se trouve réduit après traitement par la

ranitidine.

À la différence de la cimétidine, la ranitidine n'inhibe pas le système enzymatique des oxygénases à fonctions mixtes du foie. Des études sur l'interaction spectrale indiquent qu'alors que la cimétidine se lie fortement au cytochrome P<sub>450</sub>, la ranitidine n'a qu'une affinité limitée pour cette enzyme. On sait que la cimétidine altère le métabolisme du pentobarbital et de la warfarine. À des doses pouvant aller jusqu'à 166 mg/kg chez le rat, la ranitidine n'a aucun effet sur la durée de sommeil lié au pentobarbital ou les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la warfarine.

#### Métabolisme, distribution et excrétion

Le métabolisme du chlorhydrate de ranitidine a été étudié chez quatre espèces d'animaux de laboratoire (souris, rat, lapin et chien) au moyen d'un médicament radiomarqué. Le médicament est rapidement absorbé après administration orale. Chez la souris, le rat et le lapin entre 30 % et 60 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans l'urine, le reste ayant été récupéré dans les selles.

Chez la souris, 47 % a été excrétée dans l'urine en 24 heures. Chez le rat, la N-déméthylation de la ranitidine était la principale voie métabolique. Un pourcentage de 30 % de la dose administrée a été excrété dans l'urine sous sa forme initiale, 14 % ou moins sous forme de desméthylranitidine, de 3 à 6 % sous forme de N-oxyde et 4 % sous forme de S-oxyde. Dans la bile du rat, les principales composantes radioactives étaient la ranitidine et un métabolite non identifié appelé « métabolite à passage rapide » qui serait un complexe de transfert de charge de ranitidine avec des pigments biliaires.

Chez le lapin, la sulfoxydation de la ranitidine était la principale voie de métabolisme, 18 % de la dose administrée étant excrétée 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 desméthylranitidine.

Chez le chien, jusqu'à 70 % de la dose administrée a été excrétée au cours des premières 24 heures; 40 % environ du médicament a été excrété dans l'urine sous forme inchangée et

jusqu'à 30 % sous forme de N-oxyde, la N-oxydation constituant la principale voie métabolique de la ranitidine chez le chien. Le N-oxyde était également la principale composante radioactive dans la bile du chien, présentant de petites quantités de ranitidine inchangée et de métabolite à passage rapide.

Chez le rat, le lapin et le chien, moins de 10,1 % de la ranitidine plasmatique est liée aux protéines. Entre le premier et le septième jour suivant l'administration du médicament radiomarqué chez le rat et le chien, plus de 99 % de la radioactivité était éliminée de l'organisme. Comme pour de nombreux autres médicaments, la radioactivité a persisté dans le tractus uvéal de ces deux espèces, la demi-vie 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 déméthylé; le N-oxyde ne se lie que de façon limitée.

Le transfert placentaire de la ranitidine radioactive et de ses métabolites a été étudié chez la rate et la lapine gravides. Une autoradiographie de l'organisme complet des fœtus de rate et de lapine a indiqué que de faibles quantités de radioactivité étaient présentes dans le tractus uvéal de l'œil fœtal chez les deux espèces, dans la vésicule biliaire et l'intestin du fœtus de lapine et dans la vessie du fœtus de rate. On a aussi détecté de la radioactivité dans les glandes salivaires et mammaires chez la rate mère et, à très faibles concentrations, dans le lait.

#### Pharmacocinétique humaine

On estime que les concentrations sériques nécessaires pour inhiber 50 % de la sécrétion d'acide gastrique stimulée sont de 36 à 94 ng/ml. À la suite de la prise d'une dose unique de 150 mg, les concentrations sériques de ranitidine se situent dans cette fourchette pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 heures. Les concentrations plasmatiques de ranitidine et la suppression de la production d'acide gastrique sont liées mais il existe d'importantes variations d'un individu à l'autre.

Les doses de ranitidine plus faibles que la dose de prescription réduisent l'acidité intragastrique stimulée par la prise d'un repas de manière importante chez les sujets humains. L'effet est fonction du dosage, et l'acidité diminue de façon linéaire avec

l'augmentation des doses de ranitidine.

La ranitidine est absorbée à 50 % après administration orale par rapport à une injection intraveineuse ayant des niveaux de pointe moyens de 440 à 545 ng/mL se produisant deux à trois heures après une dose de 150 mg. La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 3 heures.

On a aussi étudié la pharmacocinétique de l'administration de doses plus faibles de ranitidine. Les concentrations plasmiqes maximales et la surface sous la courbe indiquent une relation linéaire pour des doses de 20 à 80 mg; le  $t_{max}$ , la  $t_{1/2}$  (demi-vie) et la clairance sont indépendants de la dose.

La ranitidine est absorbée très rapidement après une injection intramusculaire. Les niveaux de pointe moyens de 576 ng/mL se produisent en 15 minutes ou moins après une dose intramusculaire de 50 mg. L'absorption à partir des sites intramusculaires est pratiquement complète, la biodisponibilité étant de 90 % à 100 % par rapport à une administration intraveineuse.

La principale voie d'excrétion est l'urine, 30 % environ de la dose administrée par voie orale étant collectée dans l'urine sous forme inchangée dans les 24 heures. La clairance rénale est d'environ 530 mL/min, signalant une excrétion tubulaire active et une clairance totale de 760 mL/min. Le volume de distribution est de 1,4 L/kg. La liaison moyenne aux protéines sériques est de 15 %.

Les études chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (cirrhose compensée) indiquent qu'il existe des changements mineurs, bien qu'insignifiantes sur le plan clinique, de la demi-vie, la diffusion, la clairance et la biodisponibilité de la ranitidine.

On a examiné l'activité antisécrétoire gastrique des métabolites de la ranitidine. Chez l'homme, le N-oxyde (4 % de la dose), principal métabolite dans l'urine, et le S-oxyde (1 %) possèdent une faible activité de blocage des récepteurs  $H_2$ , mais la desméthylranitidine (1 %) n'est que quatre fois moins puissante que la ranitidine chez le rat et la moitié moins puissante chez le chien.

## Toxicologie

### Animaux

Toxicologie, perturbation de la fécondité, carcinogénèse et mutagenèse

Le chlorhydrate de ranitidine a fait l'objet d'essais toxicologiques complets qui ont indiqué une absence de risque pour un organe particulier ou de risque spécifique lié à son utilisation clinique.

### Études sur la toxicité aiguë

Chez la souris et le rat, la  $DL_{50}$  intraveineuse est de l'ordre de 75 mg/kg, alors que par voie orale, même les doses de 1 000 mg/kg ne sont pas létales. Chez le chien, la dose létale orale minimale est de 450 mg/kg/jour. Des doses uniques élevées de ranitidine (jusqu'à 80 mg/kg par voie orale) n'indiquent que des signes minimes et réversibles de toxicité, certains de ceux-ci étant liés à la libération transitoire de l'histamine.

### Études sur la toxicologie à long terme

Dans le cadre d'études à long terme sur la toxicité et la cancérogénicité, des doses très élevées de ranitidine ont été administrées de façon quotidienne à des souris (jusqu'à 2 000 mg/kg/jour) tout au long de leur durée de vie normale, et à des chiens (jusqu'à 450 mg/kg/jour) pendant des périodes pouvant aller jusqu'à un an.

Ces doses ont produit de fortes concentrations plasmatiques de ranitidine qui dépassaient de beaucoup celles observées chez les patients humains recevant de la ranitidine à la dose thérapeutique recommandée. Par exemple, chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales dépassaient 115 µg/mL et, chez la souris, les taux plasmatiques basaux variaient de 4 à 9 µg/mL. Chez l'homme, après l'administration par voie orale de 150 mg de ranitidine, la concentration plasmatique maximale moyenne ( $C_{max}$ ) se situait entre 360 et 650 ng/mL.

Chez le rat, des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour ont été bien tolérées; le seul changement morphologique constaté a été une augmentation de la fréquence d'accumulation de macrophages spumeux dans les poumons. L'accumulation de ces cellules est un phénomène naturel chez les rats vieillissants et il est connu que

l'administration continue de divers médicaments contribue à ce processus. Il est donc peu probable que les concentrations pharmacologiques de la ranitidine administrée à ces rats aient contribué à ce processus naturel.

Dans le cadre des études orales de six semaines et de six mois chez le chien (100 mg/kg/jour), on a occasionnellement observé des selles molles, alors que dans l'étude de six mois, les selles molles étaient accompagnées à huit occasions de matière semblable à du mucus et parfois de sang, surtout chez un des chiens. On a observé des selles molles, de la salivation et des vomissements pendant l'étude de 54 semaines chez les chiens.

Dans des cas isolés, des chiens ont produit des selles teintées de rouge, certaines produisant un résultat positif pour la détection de sang occulte. Lorsque le niveau de la dose est passé de 100 mg/kg/jour à 225 à 450 mg/kg/jour, on n'a observé aucune autre selle teintée de rouge, ce qui suggère qu'un lien à la ranitidine est peu probable. L'examen post mortem des chiens n'a révélé aucune modification liée à la ranitidine dans le tube digestif.

Un des chiens a présenté une augmentation marginale des taux d'alanine aminotransférase et de phosphatase alcaline pendant l'étude de six semaines. Ce même chien a aussi présenté des foyers nécrotiques au foie. On a aussi observé de petites lésions de foyers nécrotiques et de fibrose dans une partie du foie d'une chienne ayant reçu 100 mg/kg pendant six mois. Aucune autre différence n'a été détectée à l'examen lumineux et par microscope électronique entre les foies traités et les foies de contrôle. Puisque les lésions de foyers ont seulement été observées chez un chien et qu'elles étaient limitées à une partie du foie, on peut considérer qu'elles n'étaient pas visées par la ranitidine.

On a observé à l'occasion des fasciculations musculaires, une incapacité à se lever et une respiration rapide chez des chiens qui recevaient 225 mg/kg/jour pendant l'étude de 54 semaines. La prévalence de ces observations a augmenté lorsque la dose a été augmentée à un niveau toxique de 450 mg/kg/jour. Un chien est décédé : aucun écart

pathologique particulier ni raison du décès n'a été découvert.

On a observé des modifications de la couleur ou de la granularité du tapis choroïdien de l'œil chez trois chiens qui recevaient la dose la plus élevée de ranitidine (450 mg/kg/jour) pendant l'étude de 54 semaines. Chez un des chiens, cette modification était considérée comme liée au traitement. La modification, une pâleur du tapis, était réversible. On n'a observé aucune modification lors de l'examen à la lumière et au microscope électronique de l'œil.

Les modifications du tapis n'ont pas de signification clinique chez l'humain puisque i) les humains n'ont pas de tapis choroïdien et ii) les modifications ont seulement été observées à des concentrations pharmacologiques toxiques de la ranitidine.

Les valeurs moyennes du sérum glutamopyruvique transaminase pour les chiens ayant reçu 450 mg/kg/jour étaient beaucoup plus importantes, bien que marginales, que les valeurs de contrôle. Ces hausses des enzymes n'étaient pas accompagnées de modifications histologiques.

On a procédé à des études dans le cadre desquelles de la ranitidine a été administrée par voie parentérale. On n'a observé aucun signe d'irritation locale particulière attribuable à la ranitidine. Chez le rat, on n'a observé aucune modification biochimique ou histopathologique à l'administration de doses intraveineuses aussi élevées que 20 mg/kg. Plus particulièrement, on n'a trouvé aucune modification importante dans les veines ou l'hypoderme. On a observé des lésions légères dans certains échantillons de muscles; habituellement, les cellules étaient basophiles et plus petites que la normale; et les noyaux étaient enflés, plus nombreux et, parfois, avaient migré vers le centre de la cellule.

Chez le lapin, on a remarqué une légère infiltration de la couche musculaire par les cellules mononucléaires. Cette réaction sous-cutanée mineure était rare et n'était pas liée à la distribution du groupe. Il n'y avait aucune différence apparente sur le plan de la propriété irritante entre l'injection de ranitidine et l'injection du placebo. Chez le rat,

l'administration de la ranitidine intraveineuse à des doses de 5,0 et de 10,0 mg/kg par jour pendant 15 et 28 jours n'a produit aucune modification d'importance biologique sur le système hématopoïétique qui était liée au traitement.

Chez le chien beagle, l'injection intraveineuse de ranitidine à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant 28 et 42 jours n'a produit aucune modification liée au médicament chez les érythrocytes ou les leucocytes circulants et n'a eu aucun effet indésirable sur le système hématopoïétique. On n'a observé aucune modification liée à la dose dans les résultats des électrocardiogrammes des chiens beagle qui recevaient jusqu'à 10 mg/kg de ranitidine par injection intraveineuse. À des doses pouvant atteindre 30 mg/kg, administrées deux fois par jour à des chiens beagle pendant 14 ou 15 jours, l'injection intraveineuse de ranitidine n'a produit aucun changement significatif sur le plan biologique dans l'hématologie, la chimie clinique ou les analyses d'urine.

On n'a observé aucune modification dans les yeux (notamment en ce qui concerne le tapis choroïdien) des chiens qui recevaient des doses de ranitidine allant jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour pendant 15 jours. À des doses intraveineuses excédant 1,25 mg/kg, l'injection de ranitidine a provoqué des réactions immédiates et transitoires chez le chien beagle. L'administration de 125 mg/kg a généralement provoqué les réactions suivantes : yeux rouges, fermeture des yeux et larmoiements, défécation, diarrhée, érythème, flatuosité, léchage des babines, écoulements nasaux, salivation, comportement soumis, déglutitions, tachycardie et tremblements. L'ampleur et la sévérité de ces effets ont été aggravées par l'augmentation des doses.

Études sur la reproduction (perturbation de la fécondité)

On a réalisé des études sur la reproduction chez le rat et le lapin.

Les rats ont été exposés à la ranitidine avant et après l'accouplement, tout au long de la grossesse et de l'allaitement ainsi que pendant la période de sevrage. On n'a observé aucun effet sur le processus de reproduction et il n'y a eu aucun signe d'effet antiandrogénique.

En tout, on a examiné 2 297 fœtus de rats ayant reçu de la ranitidine. Il n'y a eu aucun signe indiquant que la ranitidine est un agent tératogène chez le rat. Certains fœtus ont présenté une fente palatine dans les deux groupes de traitement; toutefois, le nombre était beaucoup plus important dans la population témoin de rats.

En tout, on a examiné 944 fœtus de lapins ayant reçu de la ranitidine, et on n'a observé aucune anomalie ni aucun effet indésirable lié au médicament chez les fœtus.

Les lapines qui recevaient une injection bolus intraveineuse de ranitidine (10 mg/kg) une fois par jour pendant les jours 7 à 16 de la gestation ont présenté une diminution du gain de poids. Leurs fœtus pesaient beaucoup moins que ceux du groupe témoin qui ne recevait pas de médicament. En outre, 12,4 % des fœtus exposés à la ranitidine ont présenté des fentes palatines. Une nouvelle analyse de ce phénomène et une étude parallèle réalisée pour évaluer la reproductibilité ont indiqué une absence de reproductibilité des données. Par conséquent, les effets observés lors du premier essai sont aberrants et ne devraient pas servir de fondements en ce qui a trait à la toxicité maternelle ou fœtale.

Lors de l'étude subséquente, on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale chez les lapins ayant reçu une dose orale de 100 mg/kg de ranitidine pendant les jours 2 à 29 de la grossesse. Les taux plasmatiques de pointe de la ranitidine après l'administration d'une dose orale de 100 mg/kg sont semblables à ceux obtenus une minute après l'administration d'une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse (20 à 25 g/mL). Par conséquent, l'administration de doses de 10 mg/kg (par voie intraveineuse) et de 100 mg/kg (par comprimés) de ranitidine n'a démontré aucun effet tératogénique chez les lapins.

#### Études sur la cancérogénicité

Il n'existe aucune preuve indiquant que la ranitidine est un cancérogène. Des études à long terme sur la toxicité et la cancérogénicité portaient sur le traitement de 600 souris et de 636 rats à des doses allant jusqu'à 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 allant jusqu'à un an. Ces niveaux de dose dépassent largement ceux prévus

pour une utilisation thérapeutique chez l'homme. Aucun de ces animaux n'a présenté de métaplasie intestinale. Il n'y a eu aucune preuve indiquant que la ranitidine avait un effet tumorigène sur d'autres tissus.

#### Mutagenèse

La ranitidine n'est pas mutagène à des doses aussi élevées que 30 mg/boîte de Pétri dans le test d'Ames utilisant la *Salmonella typhimurium* (TA 1538, TA 98, TA 100 et TA 1537) ou à des doses de 9 mg/boîte de Pétri utilisant l'*Escherichia Coli* (WP2 et WP2 uvrA) avec ou sans activation.

La ranitidine à des concentrations de 20 à 30 mg/boîte de Pétri avait une action mutagène directe faible sur la *S. typhimurium* TA 1535 et à une concentration de 9 mg/boîte de Pétri sur l'*E. Coli* WP67. La ranitidine n'était pas mutagène à une concentration de 2 mg/mL sur l'*E. Coli* ou sur la *S. typhimurium* dans la méthode de testage plus sensible des fluctuations sur microplaque de solution orale. Cet effet mutagène direct faible n'a pas de signification clinique; l'ampleur des concentrations de ranitidine utilisées dans ces tests est des milliers de fois plus élevée que celle obtenue sur le plan thérapeutique dans le plasma humain.

Les principaux métabolites de la ranitidine chez l'homme n'étaient pas très mutagènes. Cette conclusion s'appuie sur les expériences suivantes. Une solution d'essai obtenue en faisant interagir de la ranitidine (10 mM) et du nitrite de sodium (40 mM) était mutagène sur la *S. Typhimurium* (TA 1535), mais pas sur la *S. Typhimurium* (TA 1537) ou l'*E. Coli* (WP67 ou WP2 uvrA). Ce résultat positif est attribuable à la présence d'un dérivé mutagène de l'acide nitrosonitrosique, AH 23729. Lorsque la concentration de nitrite de sodium a été réduite à 15 mM ou moins, la solution n'était pas mutagène dans aucun des micro-organismes testés. La formation d'AH 23729 nécessite des concentrations d'acide nitreux qui dépassent largement celles qui se présentent dans n'importe quel état physiologique probable. Les autres produits de la nitrosation n'étaient pas mutagènes dans aucun des micro-organismes testés. Il n'y a donc pas lieu de penser que la ranitidine puisse être mutagène chez l'animal ou chez l'homme à la suite de la nitrosation dans l'estomac.

Les études à long terme sur la toxicologie, la cancérogénicité et la mutagénicité chez les animaux ne comprennent aucune preuve indiquant que la ranitidine est susceptible d'avoir des effets nocifs chez l'homme lorsqu'elle est administrée à des doses thérapeutiques.

## REFERENCES

1. Andersen M, Schou JS. Adverse reactions to H<sub>2</sub>-receptor antagonists in Denmark before and after transfer of cimetidine and ranitidine to over-the-counter status. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69:253-8.
2. Boehning W. Effect of cimetidine and ranitidine on plasma theophylline in patients with chronic obstructive airways disease treated with theophylline and corticosteroids. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:43-5.
3. Bye A, Lacey LF, Lettis S, Dixon JS, Felgate LA.. Effect of ranitidine (150mg bd) on the pharmacokinetics of increasing doses of alcohol (0.15, 0.3, 0.6g/kg). *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1590 A437.
4. Callaghan JT, Nyhart EH, Drug interactions between H<sub>2</sub>-blockers and theophylline or warfarin. *Pharmacologist* 1988; 30:A14.
5. Das AF, Freston JW, Jacobs J, Fox NA, Morton RE. An evaluation of safety in 37, 252 patients treated with cimetidine or ranitidine. *Internal Medicine* 1990; 11:127-49.
6. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH *et al*. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65:256-67.
7. Desmond PV, Mashford ML, Harman PJ *et al*. Decreased oral warfarin clearance after ranitidine and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:338-41.
8. Eandi M, De Carli GF, Recchia G, Colonna CV. Ranitidine: Eight years of post-marketing drug surveillance. *Post Marketing Surveillance* 1990; 4:1-8.
9. Furman D, Mensh R, Winan G *et al*: A double-blind trial comparing high dose liquid antacid to placebo and cimetidine in improving symptoms and objective parameters in gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 1982; 82:1062.
10. Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other anti-ulcer drugs. *Brit Med J* 1994; 308:503-6.
11. Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacid to placebo in the treatment of symptomatic reflux oesophagitis. *Dis Dis Sci* 1983; 28:559-63.
12. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacid tablets? *Am J Gastroenterol* 1983; 78:257-60.
13. Hansten PD. 1994 Drug Interaction of H<sub>2</sub>-receptor antagonists.
14. Inman WAW. Drug Surveillance Research Unit. University of Southampton PEM. *Prescription Event Monitoring News* 1983; 1:9-13.

15. Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG *et al.* Ranitidine and high-dose antacid in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:457-61.
16. Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Førde OH, Bostad L, Burhol PG. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Brit Med J* 1991; 302:749-52.
17. Johnson CD, Milward-Sadler GH, Jones R. Endoscopic findings in patients with heartburn who have not sought medical advice. *Hellenic J Gastroenterol* 1992; 5 (Suppl):141(A563).
18. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FDR *et al.* Dypepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-5.
19. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Brit Med J* 1989; 298:30-2.
20. Kelly HW, Powell JR, Donohue JF. Ranitidine at very large doses does not inhibit theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:577-81.
21. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-8.
22. Koss MA, Hogan DL, Lane J, Steinbach JH, Isenberg JI. Anti-secretory effects and pharmacokinetics of low dose ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:417-22.
23. Levitt MD. Lack of clinical significance of the interaction between H<sub>2</sub>-receptor antagonists and ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:131-8.
24. Mills JG, Clancy A, Bond B *et al.* A comparison of the effects of cimetidine, ranitidine, oxmetidine and placebo on the metabolism and clearance of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 566P-7P.
25. Mitchard M, Harris A, Mullinger BM. Ranitidine drug interactions: a literature review. *Pharmacol Ther* 1987; 32:293-325.
26. Müller-Lissner SA, Koch EMW, Geerke H. Uncomplicated gastro-oesophageal reflux disease. Symptomatic treatment with ranitidine. *Münch Med Wschr* 1992; 134:212-5.
27. Murdoch RH, Pappa KA, Giefer EE, Payne JE, Sanders M, Sirgo M. Endoscopic findings in a target population for over-the-counter treatment of heartburn. *Gastroenterology* 1994; 106(4, pt2):A146.
28. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis* 1976; 21:953-6.

29. O'Reilly RA. Comparative interaction of cimetidine and ranitidine with racemic warfarin in man. *Arch Intern Med* 1984; 144:989-91.
30. Perrin VL. Safety evaluation of ranitidine in The Clinical Use of Ranitidine - Proceedings of an International Symposium Ed Wesdorp ICE Theracom 1982; 48-54.
31. Ruth M, Månsson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of oesophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:73-81.
32. Serlin MJ, Sibeon RG, Breckenridge AM. Lack of effect of ranitidine on warfarin action. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:791-4.
33. Smith SR, Kendall MJ. Ranitidine versus cimetidine. A comparison of their potential to cause clinically important drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:44-56.
34. Sontag S, Robinson M, McCallum RW *et al.* Ranitidine therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Results of a large double-blind trial. *Arch Int Med* 1987; 147:1485-92.
35. Toon S, Hopkins KJ, Garstang FM, Rowland M. Comparative effects of ranitidine and cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32:165-72.
36. Watts RW, Hetzel DJ, Bochner F *et al.* Lack of interaction between ranitidine and phenytoin. *Brit J Clin Pharmacol* 1983; 15:499-500.
37. Weberg R, Berstad A, Osnes M. Comparison of low-dose antacids, cimetidine and placebo on 24-hour intragastric acidity in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1810-14.
38. Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux esophagitis, *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:401-6.
39. Wienbeck M, Berges W. Oesophageal disorders in the aetiology and pathophysiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(suppl 109):133-43.
40. ZANTAC® Maximum Strength Non-Prescription Product Monograph (Pfizer Canada Inc., Consumer Healthcare Division). Preparation Date: November 2, 2006.