

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ACID REDUCER

(Comprimés de ranitidine, USP)

75 mg

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

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

Date de préparation :
Le 28 septembre 2010

N^o de contrôle : 141652

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ACID REDUCER

(Comprimés de ranitidine, USP)

75 mg

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

MODE D'ACTION

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. 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; les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes après 2 à 3 heures. 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 %. La liaison aux protéines sériques chez l'homme se situe entre 10 et 19 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 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. Lorsque administrée à des sujets en bonne santé, une dose unique de 75 mg de ranitidine a réduit de façon significative l'acidité intragastrique stimulée par le repas ($[H^+]$ ASC) par comparaison au placebo. L'effet de la ranitidine sur l'acidité intragastrique et le pH est également lié à la dose. Une seule dose de 75 mg agit rapidement, élevant significativement le pH gastrique (en dedans d'une heure), et présentant une longue durée d'action (jusqu'à 9 heures). Dans un essai multicentrique d'envergure, contrôlé par placebo, portant sur la marge posologique auprès de patients présentant des brûlements d'estomac épisodiques, une seule dose de 75 mg a soulagé les symptômes en moins de 30 minutes et offert un soulagement tout au long de la période d'évaluation d'une durée de 4 heures.

Les volontaires traités par une dose orale de ranitidine n'ont signalé aucun effet indésirable sur les système gastro-intestinal ou nerveux central; en outre, le pouls, la tension artérielle,

l'électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme ne sont pas très affectés chez l'homme après l'administration de ranitidine.

Chez les volontaires humains en santé et les patients, la ranitidine, lorsque administrée par voie orale n'influe pas sur les taux plasmatiques des hormones suivantes : le cortisol, la testostérone, les œstrogènes, l'hormone de croissance, l'hormone folliculostimulante, l'hormone lutéinisante, la thyroïdostimuline, l'aldostérone ou la gastrine; bien que, tout comme la cimétidine, la ranitidine réduisait le débit de la vasopressine. Le traitement par la ranitidine par voie orale à raison de 150 mg deux fois par jour pendant jusqu'à 6 semaines n'a eu aucun effet sur les axes hypothalamo-hypophysaire-testiculaire-ovarienne ou surrénale humains.

L'innocuité et l'efficacité de 75 mg de ranitidine pour le traitement d'épisodes de brûlements d'estomac ont été établies dans le cadre de deux études répétées de Phase III d'envergure impliquant 2 985 patients. Ces deux études pivots démontraient qu'un comprimé de ranitidine à 75 mg était statistiquement et cliniquement supérieur au placebo pour soulager les brûlements d'estomac épisodiques en moins de 30 minutes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés ACID REDUCER (chlorhydrate de ranitidine) sont indiqués pour le soulagement rapide et efficace, de jour ou de nuit, de l'irritation et de l'inconfort que provoquent l'indigestion acide (dyspepsie), les brûlements d'estomac, l'hyperacidité, et les aigreurs et maux d'estomac associés à un surplus d'acide dans l'estomac.

CONTRE-INDICATIONS

ACID REDUCER (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.

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, on doit aviser les patients de consulter un médecin s'ils ont de la difficulté à avaler ou un inconfort abdominal persistant ou si les symptômes s'aggravent ou persistent pendant plus de 2 semaines.

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 d'ACID REDUCER dans le traitement des cas où une réduction contrôlée de la sécrétion gastrique est nécessaire pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe que la ranitidine portait atteinte à la fertilité ou était dangereux pour le fœtus. Quoiqu'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. On conseille aux femmes qui allaitent de discuter avec leur médecin avant de prendre les comprimés ACID REDUCER à 75 mg.

PRÉCAUTIONS

Atteinte rénale

La ranitidine est éliminée par les reins et, en présence d'atteinte rénale, les taux plasmatiques de ranitidine augmentent et l'élimination s'en trouve prolongée. Par conséquent, chez ces patients, ACID REDUCER (chlorhydrate de ranitidine) doit être utilisé sous surveillance d'un médecin.

Interactions médicamenteuses

Bien qu'on ait rapporté que la ranitidine ne se liait que faiblement au cytochrome P₄₅₀ *in vitro*, les doses recommandées du médicament n'inhibent pas l'action du système enzymatique des oxygénases lié au cytochrome hépatique P₄₅₀. La revue de publications sélectionnées résultant d'études cliniques contrôlées portant sur les interactions médicamenteuses, au niveau de l'élimination hépatique a indiqué qu'il est peu probable que la ranitidine provoque une potentiation d'importance clinique de l'action de médicaments qui sont inactivés par le système enzymatique du cytochrome hépatique P₄₅₀; parmi ces médicaments, on compte : diazépam, lignocaïne, phénytoïne, propranolol, théophylline, et warfarine. Des cas sporadiques (environ 1 cas par 4 millions de traitements-patient) d'interactions médicamenteuses impliquant les deux médicaments hypoglycémiques et la théophylline ont été signalés chez des patients âgés. L'importance de ces rapports ne peut

être déterminée pour le moment, puisque les essais cliniques contrôlés n'ont pas révélé d'interactions. Ces rapports sont basés sur l'emploi du médicament pour les indications et la posologie prescrites.

Antiacides : L'administration concomitante d'antiacides de puissance moyenne à élevée (75 mEq) et de ranitidine n'est pas recommandée. L'absorption de la ranitidine peut s'en trouver réduite. On doit conseiller aux patients de ne pas prendre d'antiacides pendant 1/2 heure à 1 heure avant ou après l'ingestion de ranitidine.

Kétoconazole : L'administration simultanée de kétoconazole et de ranitidine peut réduire l'absorption du kétoconazole par un mécanisme qui n'a toujours pas été identifié (p.ex. un effet sur l'absorption dépendante du pH ou un changement au niveau du volume de distribution). On doit prévenir les patients de ne pas prendre de ranitidine pendant au moins 2 heures après la prise de kétoconazole. Ces rapports sont basés sur l'emploi du médicament pour les indications et la posologie prescrites.

Sucralfate : Si des doses élevées de sucralfate (deux grammes) sont administrées concurremment avec Acid Reducer, 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 Acid Reducer. Ces rapports sont basés sur l'emploi du médicament pour les indications et la posologie prescrites.

Procaïnamide : On a mis en évidence des cas d'interactions avec la ranitidine au niveau de l'élimination rénale, mais la portée clinique demeure inconnue/questionnable. Ces rapports sont basés sur l'emploi du médicament pour les indications et la posologie prescrites.

Éthanol : La coadministration d'une dose unique par voie orale de 75 mg de ranitidine et de 0,15 g/Kg d'éthanol n'a aucun effet de pertinence clinique sur la pharmacocinétique de l'éthanol telle que démontrée dans une étude croisée à double insu et contrôlée par placebo auprès de 25 sujets bien portants.

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 ACID REDUCER. Les gens âgés recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec 75 mg d'ACID REDUCER doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. À l'instar de tout médicament prescrit aux personnes âgées, on doit prendre en considération la possibilité d'un traitement médicamenteux concomitant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques portant sur la ranitidine, les effets indésirables le plus souvent signalés étaient : céphalées (4 %), nausées et vomissements (3 %), et diarrhée (2 %). Il n'y avait aucune différence statistique entre les événements signalés entre les groupes traités par la ranitidine et le placebo.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées en tant que manifestations au cours des essais cliniques, ou dans le cadre de la pharmacovigilance, ou lors de la prise en charge routinière des patients traités par les doses prescrites de ranitidine. La majorité de ces manifestations ont été observées à la suite de l'administration orale de doses prescrites plus élevées de ranitidine, et une relation de cause à effet avec la ranitidine n'a pas toujours pu être établie.

Systeme 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.

Appareil cardiovasculaire : À l'instar d'autres antagonistes de récepteurs H₂, des cas isolés de tachycardie, d'extrasystoles ventriculaires, de bradycardie, et de bloc AV ont été observés.

Appareil gastro-intestinal : constipation, diarrhée, nausées et vomissements ainsi que gêne et douleurs abdominales.

Fonction hépatique : Des changements passagers et réversibles des épreuves de la fonction hépatique peuvent survenir (élévation des valeurs de SGPT et SGOT). 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.

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 chez des hommes prenant de la ranitidine.

Peau : Éruptions cutanées, y compris des cas évoquant un érythème polymorphe léger.

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. De plus, au besoin, le médicament peut être éliminé du plasma par hémodialyse. Jusqu'à 6 g par jour ont été administrés sans effet indésirable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ADULTES ET ENFANTS DE 16 ANS ET PLUS :

On doit prendre un comprimé ACID REDUCER à 75 mg lorsque les symptômes apparaissent, le jour ou la nuit. Si les symptômes persistent pendant plus d'une heure ou s'ils reviennent après une heure, on peut prendre un deuxième comprimé. La dose maximale est de 2 comprimés par période de 24 heures. On conseille aux patients de consulter leur médecin si les symptômes s'aggravent ou se poursuivent après 14 jours de traitement.

ENFANTS DE MOINS DE 16 ANS

Les enfants de moins de 16 ans doivent être suivis par un médecin.

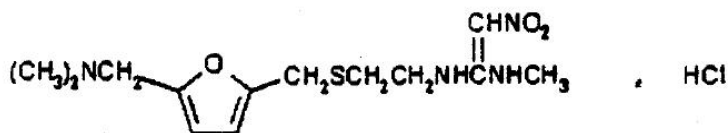
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de ranitidine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₂₂N₄O₃S•HCl

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

Description : Le chlorhydrate de ranitidine est une poudre cristalline pratiquement inodore, de couleur blanche à jaune pâle. Il est très soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'alcool et assez soluble dans le chloroforme. 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 75 mg renferme 84 mg de chlorhydrate de ranitidine. Les ingrédients non médicinaux comprennent : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, polydextrose, citrate de triéthyle, polyéthylène glycol et laque d'aluminium jaune n° 6, et oxyde de fer synthétique jaune.

Stabilité et entreposage :

Les comprimés ACID REDUCER 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 *ACID REDUCER* à 75 mg sont ronds et biconvexes, enrobés d'une pellicule de couleur pêche, et portent l'inscription « G » sur une face et « 75 » sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 12, 24 et 30 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ACID REDUCER

(Comprimés de ranitidine USP à 75 mg)

Qu'est-ce c'est ACID REDUCER?

ACID REDUCER est un nouveau produit qui contient une concentration sans ordonnance de ranitidine; l'acidoréducteur #1 au monde, il a été prescrit par les médecins plus de 200 millions de fois à l'échelle mondiale.

ACID REDUCER soulage et traite l'irritation et l'inconfort que provoquent les brûlements d'estomac, l'indigestion acide et les malaises et aigreurs à l'estomac, offrant un soulagement rapide et efficace. Acid Reducer réduit et contrôle l'acide gastrique pendant jusqu'à 9 heures, de jour comme de nuit.

ACID REDUCER agit en réduisant la production excessive d'acide gastrique, ce qui peut provoquer l'irritation et l'inconfort des brûlements d'estomac et de l'indigestion acide, ce qui distingue Acid Reducer des autres antiacides, qui ne font que neutraliser l'acide gastrique dans votre estomac. Les antiacides ne réduisent pas la production excessive d'acide gastrique.

Quels sont les symptômes qu'ACID REDUCER soulage et traite?

Acid Reducer offre un soulagement rapide et un traitement, de jour comme de nuit, des symptômes suivants :

- Brûlements d'estomac
- Reflux gastrique
- Malaise ou aigreurs dans l'estomac

Devriez-vous prendre ACID REDUCER?

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ACID REDUCER :

- * si vous êtes allergique à la ranitidine ou à tout ingrédient entrant dans la composition des comprimés Acid Reducer,
- * si vous souffrez d'un ulcère d'estomac ou duodéal,

- * si vous avez de la difficulté à avaler ou ressentez un inconfort abdominal persistant,
- * si vous prenez des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), car ces médicaments pourraient être la cause de vos symptômes,
- * si vous êtes enceinte ou si vous allaitez,
- * si vous souffrez de troubles rénaux,
- * si vous souffrez de porphyrie (un trouble rare du système sanguin),
- * si vous présentez une perte de poids non intentionnelle associée à des reflux acides,
- * si vous êtes âgé de plus de 40 ans et que vous présentez de nouveaux symptômes ou une aggravation de brûlements d'estomac ou d'indigestion acide,
- * si vous souffrez de toute autre maladie et que vous prenez des médicaments sur ordonnance et voyez régulièrement un médecin,
- * si vous avez moins de 16 ans.

Comment doit-on prendre les comprimés ACID REDUCER?

Adultes et enfants de 16 et plus : prendre un comprimé au besoin. Si les symptômes reviennent, prendre un autre comprimé. Ne pas prendre plus de 2 comprimés au cours d'une période de 24 heures. Si les symptômes persistent pendant plus de 2 semaines consécutives, consulter son médecin. On doit prévoir un intervalle d'une heure entre la prise d'Acid Reducer et toute dose d'antiacide sous ordonnance.

Que peut-on faire pour aider à prévenir les symptômes?

- * Ne pas s'allonger trop tôt après avoir mangé,
- * Si on fait de l'embonpoint, maigrir,
- * Si on fume, cesser ou diminuer,
- * Éviter ou limiter les aliments comme : la caféine (café, thé ou colas), le chocolat, les mets épicés ou gras et l'alcool.

Comment conserver ACID REDUCER?

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

Conserver à température ambiante (15°C to 30°C).

Quels ingrédients entrent dans la composition d'ACID REDUCER?

Chaque comprimé renferme 75 mg de ranitidine, sous forme de chlorhydrate de ranitidine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, polydextrose, citrate de triéthyle, polyéthylène glycol, laque d'aluminium jaune n° 6, et oxyde de fer synthétique jaune.

Acid Reducer à 75 mg est sans sodium et sans sucre.

Présentation : Paquets de 12, 24, et 30 comprimés (12, 24, et 30 doses).

Questions?

Si vous avez des questions au sujet d'ACID REDUCER, parlez-en avec votre pharmacien ou votre médecin ou appelez-nous au : 1-800-575-1379.

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

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

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

Dans l'immédiat, la plus importante action pharmacologique de la ranitidine, du point de vue clinique, est le blocage *in vivo* des récepteurs H₂ de l'histamine dans l'estomac. La

ranitidine inhibe la sécrétion gastrique produite par divers sécrétagogues chez le rat et chez le chien.

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

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

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

codéine, hexobarbital, alcool éthylique, chlordiazépoxyde, chlorpromazine, imipramine, α -méthyl dopa, réserpine, apomorphine et pentylène tétrazol.

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

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

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

La présence de métoclopramide, 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 inter-sujets sont nombreuses.

Les doses plus faibles de ranitidine ne nécessitant pas d'ordonnance réduisent significativement l'acidité intragastrique stimulée par un repas chez les sujets humains. L'effet est lié à la dose et l'acidité réduit de façon linéaire alors que la dose de ranitidine augmente.

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 1,5 à 3 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de doses plus faibles de ranitidine ont également été étudiés. Les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC ont mis en évidence une

relation linéaire pour la marge posologique de 20-80 mg; les T_{max} , $t_{1/2}$ et clairance n'étaient pas liés à la dose.

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 est de 1,4 L/kg. La fixation aux protéines sériques est de 15 % en moyenne.

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.

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 H_2 , mais la déméthylranitidine (1 %) est seulement quatre fois moins puissante que la ranitidine chez le

rat et la moitié moins chez le chien.

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.

Des études portant sur l'administration parentérale de la ranitidine ont été menées. On n'a détecté aucun signe d'irritation locale spécifique attribuable à la ranitidine. Chez le rat, on n'a observé aucun changement biochimique ou histopathologique après administration par intraveineuse de doses aussi élevées que 20 mg/kg. Plus spécifiquement, on n'a retrouvé aucun changement significatif dans les veines ou les tissus sous-cutanés. De légères lésions ont été observées dans certains échantillons de muscle; généralement, les cellules étaient basophiles et plus petites qu'à la normale; et les noyaux étaient enflés, plus nombreux et avaient parfois migré vers le centre de la cellule.

Chez le lapin, on a noté une légère infiltration du muscle panniculaire par les cellules mononucléaires. Cette réaction sous-cutanée mineure n'était pas fréquente et ne démontrait aucune distribution liée au groupe. Il n'y avait aucune différence apparente au niveau de l'irritabilité entre l'injection de ranitidine et l'injection placebo. Chez le rat, l'administration intraveineuse de ranitidine à des doses de 5,0 et 10,0 mg/kg par jour pendant 15 jours et 28 jours n'a produit aucun changement du système hématopoïétique lié au traitement qui soit pertinent sur le plan biologique.

Chez le chien Beagle, des injections intraveineuses de ranitidine à des doses atteignant 10 mg/kg/jour pendant 28 et 42 jours, n'ont produit aucun changement attribuable au médicament au niveau des érythrocytes ou leucocytes circulants et n'ont eu aucun effet indésirable sur le système hématopoïétique. Aucun changement lié à la dose n'a été observé dans les électrocardiogrammes des chiens Beagle recevant jusqu'à 10 mg/kg de ranitidine par injection intraveineuse. À des doses atteignant 30 mg/kg, administrées deux fois par jour au chiens Beagle pendant 14 ou 15 jours, l'injection intraveineuse de ranitidine n'a produit aucun changement d'importance biologique quant à l'hématologie, la biochimie ou l'analyse d'urine.

On a observé aucun changement dans les yeux des chiens (plus spécifiquement, le *tapetum lucidum*) ayant reçu de la ranitidine en doses atteignant 30 mg/kg deux fois par jour pendant 15 jours. Aux doses intraveineuses supérieures à 1,25 mg/kg, l'injection de ranitidine a produit des réactions immédiates et passagères chez le chien Beagle. Les réactions suivantes étaient typiquement produite par l'administration de 1,25 mg/kg : yeux rouges, yeux fermés et larmoyants, défécation, diarrhée, érythème, flatulences, léchage des lèvres, écoulement nasale, salivation, comportement abattu, déglutition, tachycardie, et tremblements. La portée et la gravité des effets étaient aggravées par l'augmentation de la posologie.

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 a été examiné. 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 cancérogène. Des études à long terme sur la toxicité et la cancérogénicité 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). La ranitidine n'a pas eu d'effet mutagène, à des concentrations de 2 mg/mL, sur *E. coli* ni sur *S. typhimurium* dans des méthodes de dosage plus sensible de fluctuations sur microplaques pour solution buvable. Ce faible effet mutagène direct n'a aucune importance clinique; les concentrations de ranitidine utilisées dans ces dosages microbiologiques sont des milliers de fois supérieures aux concentrations

thérapeutiques atteintes chez l'homme.

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

Andersen M, Schou JS. Adverse reactions to H₂-receptor antagonists in Denmark before and after transfer of cimetidine and ranitidine to over-the-counter status. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69:253-8.

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.

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.

Callaghan JT, Nyhart EH. Drug interactions between H₂-blockers and theophylline or warfarin. *Pharmacologist* 1988; 30:A14.

Das AF, Freston JW, Jacobs J, Fox NA, Morton RE. An evaluation of safety in 37,2SZ patients treated with cimetidine or ranitidine. *Internal Medicine* 1990; 11:12749

Dent J, Dodds WJ, Friedman RH et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256-67.

Desmond PV, Mashford ML, Harman PJ et al. Decreased oral warfarin clearance after ranitidine and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:338-41.

Eandi M, De Carli GF, Recchia G, Colonna CV. Ranitidine: Eight years of post-marketing drug surveillance. *Post Marketing Surveillance* 1990; 4: 1 -8.

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.

Garcia - Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other anti-ulcer drugs. *Brit Med* 1994; 308: 503-6.

Graham DY, Patterson DJ: Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux oesophagitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 559-63.

Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. "Why do apparently healthy people use antacid tablets?". *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-60.

Hansten PD. 1994 Drug Interaction of H₂-receptor antagonists.

Inman WAW. Drug Surveillance Research Unit. University of Southampton PEM. Prescription Event Monitoring News 1983; 1:9-13.

Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG *et al.* Ranitidine and high-dose antacid in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 457-61.

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.

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).

Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FDR *et al.* Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-5.

Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Brit Med J* 1989; 298: 30-2.

Kelly HW, Powell JR, Donohue JF. Ranitidine at very large doses does not inhibit theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:577-81.

Klauser AG, Schindlbeck NE, Miálller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.

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.

Levitt MD. Lack of clinical significance of the interaction between H₂-receptor antagonists and ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:131-8.

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-567P.

Mitchard M, Harris A, Mullinger BM. Ranitidine drug interactions: a literature review. *Pharmacol Ther* 1987; 32: 293-325.

Müller-Lissner SA, Koch EMW, Geerke H. Uncomplicated gastro-oesophageal reflux disease. Symptomatic treatment with ranitidine. *Münch Med Wschr* 1992; 134: 212-5.

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.

Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis* 1976; 21: 953-6.

O'Reilly RA. Comparative interaction of cimetidine and ranitidine with racemic warfarin in man. *Arch Intern Med* 1984; 144:989-91.

Perrin VL. Safety evaluation of ranitidine in The Clinical Use of Ranitidine - Proceedings of an International Symposium Ed Wesdorp ICE Theracom 1982; pp48-54.

Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of oesophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 73-81.

Serlin MJ, Sibeon RG, Breckenridge AM. Lack of effect of ranitidine on warfarin action. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:791-4.

Smith SR, Kendall MJ. Ranitidine versus cimetidine. A comparison of their potential to cause clinically important drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 44-56.

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.

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.

Watts RW, Hetzel DJ, Bochner F et al. Lack of interaction between ranitidine and phenytoin. *Brit J Clin Pharmacol* 1983; 15:499-500.

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.

Weberg R, Berstad A: Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 401-6.

Wienbeck M, Bergcs W. Oesophageal disorders in the aetiology and pathophysiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(suppl 109): 133-43.