

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-RANITIDINE

**Solution orale de ranitidine, USP
(ranitidine sous forme de chlorhydrate de ranitidine)**

15 mg/mL

Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
30 avril 2019**

N° de contrôle de soumission : 225930

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE.....	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	24

Pr **APO-RANITIDINE**

Solution orale de ranitidine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution orale de 15 mg/mL	Aucun <i>Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution orale APO-RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) est indiquée pour le traitement de l'ulcère duodénal, de l'ulcère gastrique bénin, de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, de l'ulcère gastroduodénal postopératoire, du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres affections dans lesquelles il est souhaitable de réduire la sécrétion gastrique et la sécrétion d'acide, notamment :

- traitement des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – ulcères et érosions – et de leurs symptômes gastro-intestinaux, et prévention des récives;
- prophylaxie des hémorragies gastro-intestinales par ulcération due au stress chez les grands malades;
- prophylaxie des hémorragies récidivantes dues à un ulcère hémorragique;
- prévention, chez les patients que l'on considère exposés à ce risque, du syndrome de Mendelson durant l'anesthésie générale, ce qui inclut les parturientes en période de travail et les obèses.

De plus, APO-RANITIDINE est indiqué pour la prophylaxie et le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal ou de l'ulcère gastrique bénin chez les patients ayant des antécédents d'ulcère récidivant.

CONTRE-INDICATIONS

APO-RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité avérée à la ranitidine ou à tout ingrédient de la préparation. Pour la liste complète, voir la section Composition.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Quelques rares comptes rendus cliniques laissent croire que la ranitidine pourrait précipiter une crise de porphyrie aiguë. Par conséquent, l'emploi de ranitidine doit être évité chez les patients qui ont des antécédents de porphyrie aiguë.

Ulcère gastrique

L'administration d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine peut masquer les symptômes associés au carcinome de l'estomac et retarder ainsi le diagnostic de cette maladie. Par conséquent, si l'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, il faut exclure toute possibilité de cancer avant d'amorcer le traitement avec le chlorhydrate de ranitidine.

Emploi concomitant d'AINS

On recommande de surveiller régulièrement les patients qui prennent des AINS en concomitance avec APO-RANITIDINE, en particulier s'il s'agit de patients âgés ou de sujets ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal. Une endoscopie et une évaluation histologique initiales sont de rigueur, afin d'éliminer toute possibilité de carcinome gastrique.

Patients ayant des antécédents de porphyrie aiguë

Quelques rares comptes rendus cliniques laissent croire que la ranitidine pourrait précipiter une crise de porphyrie aiguë. Par conséquent, l'emploi de ranitidine doit être évité chez les patients qui ont des antécédents de porphyrie aiguë.

Fonction rénale

Le chlorhydrate de ranitidine étant excrété par les reins, les taux plasmatiques augmentent en présence d'insuffisance rénale grave, et l'élimination est plus lente. On recommande par conséquent de diminuer de moitié la posologie de chlorhydrate de ranitidine chez ces patients. Une accumulation conduisant à une hausse des concentrations plasmatiques de ranitidine est observée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min); on recommande donc une dose quotidienne orale de 150 mg chez ces patients.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de ranitidine n'a pas été établie dans les cas où une réduction contrôlée de la sécrétion gastrique est requise lors de la grossesse. Selon certaines études sur la reproduction des rats et des lapins, il n'existe pas de preuve selon laquelle la ranitidine nuirait à la fécondité ou au fœtus. La ranitidine traverse la barrière placentaire. Quoi qu'il en soit, si l'on juge que l'administration de chlorhydrate de ranitidine est nécessaire, il faut vérifier si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques pour la patiente et le fœtus.

Femmes qui allaitent : Le chlorhydrate de ranitidine se retrouve dans le lait maternel, cependant on n'a pas encore établi avec certitude la portée clinique de ce phénomène. À l'instar d'autres médicaments, APO-RANITIDINE devrait être utilisé pendant l'allaitement seulement s'il est jugé essentiel.

Enfants (< 18 ans) : Les données concernant l'emploi de la ranitidine chez les enfants sont peu nombreuses. On l'a cependant utilisée avec succès en doses orales allant jusqu'à 150 mg deux fois par jour chez des enfants de 8 à 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors d'études cliniques ou lors du traitement habituel de patients par le chlorhydrate de ranitidine. La relation de cause à effet avec le chlorhydrate de ranitidine n'a pas toujours été établie.

Système nerveux central

Céphalées, parfois graves, malaises, étourdissements, somnolence, insomnie, vertiges et vue brouillée réversible évoquant un effet sur l'accommodation. Cas isolés et réversibles de confusion mentale, d'agitation, de dépression et d'hallucinations, en particulier chez des patients âgés gravement malades. Rares cas et réversibles de mouvements involontaires.

Appareil cardiovasculaire

Des cas isolés de tachycardie, de bradycardie, de contractions ventriculaires prématurées et de bloc AV ont été signalés. Des cas d'asystoles ont été signalés par suite de l'administration i.v. chez très peu de sujets qui présentaient ou non des facteurs de prédisposition, mais n'ont pas été signalés après l'administration par voie orale de chlorhydrate de ranitidine (voir **PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Appareil digestif

Constipation, diarrhée, nausées et vomissements, gêne et douleur abdominales.

Fonction rénale

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

Fonction hépatique

Une augmentation transitoire et réversible de la SGPT et de la SGOT a été observée chez 6 volontaires sains sur 12 ayant reçu 100 mg qid de ranitidine par voie intraveineuse pendant sept jours et chez 4 sujets parmi 24 ayant reçu 50 mg qid par la même voie pendant cinq jours. Il peut donc s'avérer prudent de surveiller les taux de SGOT et de SGPT chez les patients qui reçoivent de la ranitidine par voie intraveineuse pendant cinq jours ou plus, ainsi que chez ceux qui souffrent d'une hépatopathie préexistante. Des cas occasionnels d'hépatite hépatocellulaire ou hépatocanaliculaire ou mixte avec ou sans ictère (jaunisse) ont été signalés avec l'administration orale. Le traitement doit être interrompu immédiatement si une telle situation survient. Ces manifestations sont généralement réversibles, mais des décès ont été constatés dans de très rares cas.

Appareil locomoteur

Rares cas d'arthralgie et de myalgie.

Fonction hématologique

Variation généralement réversible de la numération globulaire (leucopénie, thrombocytopénie) chez quelques patients. Rares cas d'agranulocytose ou de pancytopenie, accompagnées parfois d'hypoplasie

ou d'aplasie médullaires.

Système endocrinien

Aucune perturbation cliniquement significative du système endocrinien ou de la fonction gonadique n'a été signalée. Quelques cas de symptômes et d'affections mammaires (gynécomastie et galactorrhée) ont été observés.

Peau

Cas d'éruptions cutanées, certains évoquant un érythème polymorphe bénin. De rares cas de vasculite et d'alopecie ont été signalés.

Autres effets

De rares cas de réactions d'hypersensibilité (comprenant douleurs thoraciques, bronchospasme, fièvre, éruptions cutanées, éosinophilie, anaphylaxie, urticaire, œdème de Quincke et hypotension) ont été signalés après l'administration de doses uniques, de même que de petites augmentations de la créatinine sérique. Rares cas de pancréatite aiguë et d'impuissance réversible.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

2. Compétition pour la sécrétion tubulaire rénale :
Comme la ranitidine est partiellement éliminée par le système cationique, elle peut affecter la clairance d'autres médicaments éliminés par cette voie. Des doses élevées de ranitidine (par exemple, celles employées pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison) peuvent réduire l'élimination du procaïnamide et du N-acétylprocaïnamide, entraînant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.
3. Altération du pH gastrique :
La biodisponibilité de certains médicaments peut être modifiée. Cela peut se traduire par une

augmentation (p. ex. triazolam, midazolam) ou une diminution (p. ex. kétoconazole, atazanavir, delavirdine, géfitinib) de leur absorption.

Des cas sporadiques d'interactions médicamenteuses ont été signalés avec les hypoglycémiants et la théophylline chez les sujets âgés. La portée de ces rapports ne peut être établie à l'heure actuelle, car les essais cliniques contrôlés portant sur l'emploi de la théophylline et d'APO-RANITIDINE n'ont pas révélé d'interactions.

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

Populations particulières

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

Utilisation chez les 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 APO-RANITIDINE. Les personnes âgées recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens conjointement avec APO-RANITIDINE doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Comme pour tout médicament administré aux personnes âgées, on doit tenir compte, en prescrivant APO-RANITIDINE, des autres médicaments administrés en concomitance. Des cas sporadiques d'interactions médicamenteuses ont été signalés avec les hypoglycémiants et la théophylline chez les patients âgés. La portée de ces rapports ne peut être établie à l'heure actuelle, car les essais cliniques contrôlés portant sur l'emploi de la théophylline et d'APO-RANITIDINE n'ont pas révélé d'interactions. Les personnes âgées peuvent être davantage exposées au risque de confusion ou de dépression.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations de dosage

Une dose de 150 mg de ranitidine équivaut à 10 mL (2 cuillères à thé) de solution orale APO-RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine). Une dose de 300 mg de ranitidine équivaut à 20 mL (4 cuillères à thé) de solution orale APO-RANITIDINE.

Dose recommandée et ajustement posologique

Ulcère duodénal ou ulcère gastrique bénin

300 mg une fois par jour au coucher ou 150 mg deux fois par jour, le matin et le soir au coucher. Il n'est pas nécessaire de tenir compte des repas. Dans la majorité des cas, la guérison de l'ulcère duodénal ou de l'ulcère gastrique bénin est complète après quatre semaines. En cas d'absence de réponse complète, ce qui arrive chez un petit nombre de patients, quatre autres semaines de traitement sont généralement suffisantes. Il peut être utile, si l'on souhaite une guérison plus rapide de l'ulcère

duodéal, d'administrer la ranitidine à raison de 300 mg deux fois par jour pendant 4 semaines.

Traitement d'entretien

Ulcère duodéal et ulcère gastrique bénin : il peut être profitable, dans le cas des patients qui ont bien répondu au traitement à court terme, d'administrer un traitement d'entretien à posologie réduite (150 mg une fois par jour par voie orale au coucher), en particulier s'il s'agit de patients qui ont des antécédents d'ulcère récidivant.

Dans le cas de l'ulcère duodéal, le tabagisme est associé à un taux plus élevé de rechute (l'incidence ayant été jusqu'à 9,2 fois plus élevée dans une étude) et c'est pourquoi on doit conseiller aux patients qui en souffrent de cesser de fumer. Si le patient n'y parvient pas, il peut être plus avantageux d'un point de vue thérapeutique de lui donner 300 mg au coucher plutôt que 150 mg une fois par jour.

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Traitement des cas aigus

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

Prise en charge à long terme

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

Ulcère gastroduodéal post-opératoire

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

Hypersécrétion pathologique (syndrome de Zollinger-Ellison)

Le traitement initial peut être de 150 mg trois fois par jour. Il peut toutefois être nécessaire d'administrer les doses de 150 mg de chlorhydrate de ranitidine plus souvent chez certains patients. Les doses doivent être adaptées aux besoins de chaque patient. Des doses atteignant six grammes par jour ont été bien tolérées.

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

Les ulcères consécutifs au traitement par AINS ou associés à la prise chronique de ces agents peuvent nécessiter l'administration de 150 mg deux fois par jour pendant 8 à 12 semaines. Pour la prévention des récurrences ulcéreuses liées aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, 150 mg deux fois par jour peuvent être administrés conjointement avec le traitement par les AINS.

Prophylaxie du syndrome de Mendelson

On recommande l'administration de 150 mg la veille de l'induction de l'anesthésie, mais l'administration de 150 mg deux heures avant est également efficace. On peut, pour prévenir le syndrome de Mendelson chez les patientes devant accoucher sous anesthésie, administrer 150 mg toutes les six heures, mais si l'anesthésie générale est justifiée, il peut être utile d'administrer également un antiacide non particulière (p. ex. citrate de sodium) par voie orale, en plus de chlorhydrate de ranitidine. En cas d'urgence, l'utilisation d'alcalins, d'antiacides et d'une technique d'anesthésie rigoureuse demeure nécessaire, car le chlorhydrate de ranitidine n'a pas d'effet sur le pH

de l'estomac, ni sur le volume du contenu stomacal.

Prophylaxie des hémorragies gastro-intestinales par ulcération due au stress chez les grands malades et prophylaxie des hémorragies récidivantes dues à un ulcère gastroduodénal hémorragique chez les patients actuellement traités par la ranitidine administrée par voie intraveineuse

Une fois que le patient a commencé à manger, le traitement intraveineux peut être remplacé par l'administration orale de 150 mg deux fois par jour.

Au besoin, la solution orale de chlorhydrate de ranitidine peut être administrée par sonde orogastrique ou nasogastrique.

Posologie pour les personnes âgées

Quelle que soit l'affection de la personne âgée parmi celles mentionnées ci-dessus, le traitement des grands malades âgés doit commencer par la plus petite dose recommandée. La posologie sera ensuite ajustée au besoin, sous étroite surveillance.

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

SURDOSAGE

On ne connaît à ce jour aucun cas de surdosage délibéré. En cas de surdosage, recourir aux mesures habituelles (dont l'administration de charbon activé ou de sirop d'ipéca) pour évacuer de l'estomac la fraction non absorbée. Surveiller de près l'état du patient et administrer un traitement de soutien.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, aussi inhibe-t-elle la sécrétion gastrique basale et la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine, la pentagastrine et d'autres sécrétagogues. À poids égal, la ranitidine est de 4 à 9 fois plus puissante que la cimétidine. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique s'observe autant avec l'administration par voie intraveineuse qu'avec l'administration par voie intraduodénale ou orale. L'ampleur de la réponse est associée à la dose administrée, l'effet maximal étant observé à la dose orale de 300 mg/jour.

La ranitidine inhibe également la sécrétion de la pepsine, mais elle n'a pas d'effet sur la sécrétion de mucus gastrique ni n'altère la sécrétion de bicarbonate ou d'enzymes pancréatiques en réponse à la sécrétine et à la pancréozymine.

Pharmacodynamie

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

La biodisponibilité de la ranitidine administrée par voie orale est d'environ 50 % à 60 %. Chez l'homme, la liaison aux protéines sériques se situe entre 10 % et 19 %, et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 3 heures. La ranitidine est excrétée principalement dans l'urine (40 % du médicament y étant d'ailleurs récupéré sous forme de produit libre et de métabolites après 24 heures).

Il existe une corrélation linéaire significative entre la dose administrée et l'effet inhibiteur sur la sécrétion d'acide gastrique avec des doses orales atteignant 300 mg. Une concentration plasmatique de ranitidine de 50 ng/mL assure un effet inhibiteur d'environ 50 % sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée. On estime que la CI_{50} se situe entre 36 et 94 ng/mL. Après l'administration de 150 mg de ranitidine par voie orale, les concentrations plasmatiques dépassant cette valeur se sont maintenues pendant plus de 8 heures et, après 12 heures, elles étaient suffisamment élevées pour exercer un effet inhibiteur significatif sur la sécrétion gastrique. L'administration par voie orale de 150 mg de ranitidine aux 12 heures chez des patients souffrant d'un ulcère duodénal a diminué de 69 % l'activité moyenne (sur une période de 24 heures) des ions hydrogène et réduit de 90 % la sécrétion nocturne d'acide gastrique. Qui plus est, l'administration de 300 mg de ranitidine par voie orale au coucher réduit tout autant l'acidité gastrique sur 24 heures que l'administration de 150 mg deux fois par jour par voie orale.

Pharmacocinétique

On estime que les concentrations sériques nécessaires pour inhiber 50 % la sécrétion d'acide gastrique sont comprises entre 36 et 94 ng/mL. Après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg, les concentrations sériques de ranitidine se situent dans cet intervalle pendant une période allant jusqu'à 12 heures. Il existe une relation entre les concentrations plasmatiques de ranitidine et l'inhibition de la production d'acide gastrique, mais ce phénomène accuse une forte variabilité interindividuelle.

Absorption

Comparativement à une administration intraveineuse, la ranitidine est absorbée à 50 % après une administration orale, atteignant des concentrations maximales de 440 à 545 ng/mL deux à trois heures après l'administration d'une dose de 150 mg. La demi-vie d'élimination de la ranitidine est comprise entre 2 et 3 heures.

Distribution

La liaison aux protéines sériques est de 15 % en moyenne.

Métabolisme

On a examiné l'activité gastrique antisécrétoire des métabolites de la ranitidine. Chez l'humain, les deux principaux métabolites urinaires, le dérivé N-oxyde (4 % de la dose) et le dérivé S-oxyde (1 %), possèdent une faible activité de blocage des récepteurs H_2 , mais la desméthylranitidine (1 %) est seulement quatre fois moins puissante que la ranitidine chez le rat et deux fois moins puissante que la

ranitidine chez le chien.

Excrétion

La principale voie d'excrétion est la voie urinaire : approximativement 30 % de la dose administrée par voie orale se retrouve dans l'urine dans un délai de 24 heures sous forme inchangée. La clairance rénale est d'environ 530 mL/min, ce qui indique une excrétion tubulaire active, avec une clairance totale de 760 mL/min. Le volume de distribution varie entre 96 et 142 L.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Les études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (cirrhose compensée) ont révélé des modifications mineures et cliniquement non significatives de la demi-vie, de la distribution, de la clairance et de la biodisponibilité de la ranitidine.

Patients âgés de plus de 50 ans

Chez les patients de plus de 50 ans, la demi-vie est prolongée (de 3 à 4 heures) et la clairance est réduite, comme on peut s'y attendre compte tenu du déclin de la fonction rénale avec l'âge. Cependant, l'accumulation et l'exposition systémique sont plus élevées de 50 %. Cette différence excède l'effet du déclin de la fonction rénale et indique une biodisponibilité accrue chez les patients âgés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Emballage

APO-RANITIDINE (chlorhydrate de ranitidine) en solution orale à 15 mg/mL (300 mL) est offert dans des flacons en polyéthylène téréphtalate ambre (350 mL) munis d'un capuchon en plastique blanc en polypropylène.

Composition

APO-RANITIDINE est une solution orale claire à saveur de menthe contenant 168 mg de chlorhydrate de ranitidine dans un volume de 10 mL (150 mg de base libre anhydre de ranitidine/10 mL de solution orale). Les ingrédients inactifs de cette solution sont : butylparabène, hypromellose, essence de menthe, phosphate de potassium, propylparabène, eau purifiée, saccharine sodique, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique et solution de sorbitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

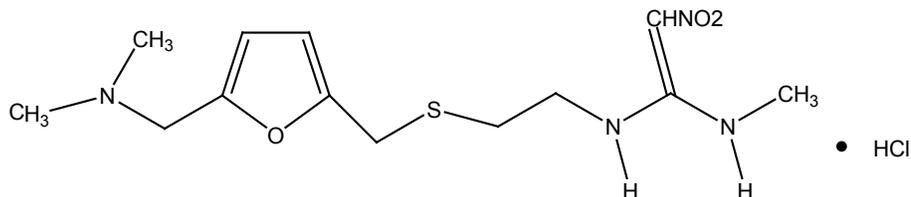
Nom propre : chlorhydrate de ranitidine

Noms chimiques :

- 1) 1,1-Éthènediamine, N-[2-[[[5-(diméthylamino)méthyl]-2-furanyl]méthyl]thio]éthyl]-N-méthyl-2-nitro-, monochlorhydrate
- 2) N-[2-[[[5-[(Diméthylamino)méthyl]-2-furanyl]méthyl]thio]-éthyl]-Nméthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine, chlorhydrate
- 3) N-[2-[[[5-[(Diméthylamino)méthyl]-furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-N'-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine, chlorhydrate
- 4) 2-[[[5-(Diméthylamino)-méthyl-2-furanyl]-méthyl]thio]-éthylamino-2méthylamino-1-nitroéthène

Formule moléculaire et masse : $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$
350,87 g/mol (sous forme de sel de chlorhydrate)

Formule développée :



Description physique : Poudre microcristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité : Très soluble dans l'eau et le méthanol. Légèrement soluble dans l'éthanol. Très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

pH de la solution aqueuse à 1 % 4,5 à 6,0

p/v :

Profil du pH et de la solubilité : Le chlorhydrate de ranitidine est très soluble (> 1 g/mL) dans l'intervalle des pH physiologiques allant de 1 à 7,5, y compris l'eau purifiée.

Polymorphisme :	Le chlorhydrate de ranitidine existe sous deux formes polymorphiques (cristaux) : la forme I (point de fusion : 134 à 140 °C) et la forme II (point de fusion : 140 à 144 °C).
pKa :	1,89 (25 °C), 1,77 (37 °C)
Absorptivité molaire :	1,5 x 10 ⁴ litre mol ⁻¹ cm ⁻¹ à 315 nm
Point de fusion :	140 °C à 144 °C

ESSAIS CLINIQUES

Le taux de guérison des ulcères duodénaux des 1 500 patients ayant reçu 300 mg par jour de ranitidine pendant 4 semaines dans le cadre de six essais cliniques a été de 83 %, mais de bien meilleurs résultats ont été obtenus (taux de guérison de 92 % au bout de 4 semaines, p < 0,001) lorsque la dose a été portée à 300 mg deux fois par jour.

Biodisponibilité comparée du chlorhydrate de ranitidine en comprimés et de la solution orale de chlorhydrate de ranitidine

La biodisponibilité des comprimés de ranitidine et celle de la solution orale ont été comparées dans une étude biphasique croisée à répartition aléatoire à dose unique. Dix-huit volontaires, de 25 ans en moyenne (plage de 22 à 32 ans) et exempts d'insuffisance rénale, d'hépatopathie ou d'hypersensibilité aux antagonistes des récepteurs H₂, ont participé à l'étude. Les sujets ont reçu une dose unique de 150 mg de ranitidine sous forme de comprimé ou une dose équivalente de solution orale après une période de sevrage de 72 heures.

Des prélèvements sanguins ont été effectués par cathéter à demeure 0, 4, 8, 12, 16 et 20 heures après l'administration du médicament. La concentration plasmatique de ranitidine a été déterminée par dosage radio-immunologique. Le tableau ci-dessous présente les concentrations sériques moyennes (± ÉT) obtenues après administration de 150 mg de chlorhydrate de ranitidine sous forme de comprimé ou de solution orale.

Figure également un portrait global des paramètres pharmacocinétiques de ces deux formulations.

Paramètres pharmacocinétiques mesurés chez dix-huit volontaires ayant reçu une dose unique de chlorhydrate de ranitidine sous forme de comprimé ou de solution orale							
	ASC (ng.h/mL)	TRM (h)	TAM (h)	K_{el} (h⁻¹)	t_{1/2} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)
Sirop	2577	5,17	1,44	0,273	2,55	493	3,3 (médiane)
Comprimé	2615	5,15	1,46	0,276	2,51	575	3,0 (médiane)

Impossibilité de rejeter l'hypothèse nulle Aucune différence	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON**	OUI**
Satisfait à la règle du 75/75	OUI	--	--	--	--	OUI	NON*
Puissance statistique capable de déterminer une différence de 20 %	95 %	> 99 %	< 0 %	> 99 %	> 99 %	--	--

* 38,9 % (7/18) des sujets ont satisfait à la règle du 75/75; chez 83 % (15/18) des sujets, le t_{max} observé avec le sirop équivalait à au moins 75 % de celui obtenu avec les comprimés.

** Test de Wilcoxon pour échantillons appariés, $\alpha = 0,05$

Aucune différence significative entre les deux formulations n'a été observée relativement à l'aire sous la courbe (ASC), le temps de résidence moyen (TRM), le temps d'absorption moyen (TAM), la constante d'élimination (k_{el}) ou la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$). Une certaine différence a été observée entre la concentration maximale (C_{max}) obtenue avec chacune des deux formulations. Le temps requis pour que la concentration atteigne son maximum (t_{max}) indique qu'il n'existe pas de différence importante entre la vitesse d'absorption des deux formulations. Les chercheurs ont conclu que les deux formulations sont bioéquivalentes, car d'une part le taux d'absorption est le même, indépendamment de la formulation utilisée, et d'autre part, la différence entre la C_{max} de la solution orale et celle des comprimés ne dépasse pas 13 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

La ranitidine est un puissant antagoniste compétitif, réversible et sélectif de l'histamine au niveau des récepteurs H_2 *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, elle exerce un effet antagoniste sur les actions de l'histamine au niveau des récepteurs H_2 dans l'utérus isolé chez le rat et dans l'oreillette isolée chez le cobaye. La ranitidine n'est pas un agent anticholinergique. À concentration molaire égale, la ranitidine est 4 à 5 fois plus puissante que la cimétidine, son pA_2 étant de 7,2. Ni les récepteurs H_1 ni les récepteurs muscariniques de l'iléon isolé du cochon d'Inde ne sont bloqués par l'emploi de ranitidine en concentrations 1 000 fois supérieures à celles requises pour bloquer les récepteurs H_2 . De même, la ranitidine n'affecte pas l'action de l'isoprénaline sur les récepteurs bêta-adrénergiques de l'utérus du rat et de l'oreillette du cochon d'Inde.

Sur le plan clinique, l'action pharmacologique d'emblée la plus pertinente de la ranitidine est l'inhibition *in vivo* des récepteurs H_2 de l'histamine dans l'estomac. La ranitidine inhibe la sécrétion gastrique induite par divers sécrétagogues chez le rat et chez le chien.

Chez le chien conscient muni d'un sac de Heidenhain, la ranitidine administrée par voie orale ou intraveineuse a exercé un effet antagoniste sur la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine, la pentagastrine et le bétanéchol. La ranitidine était 5 à 10 fois plus active que la cimétidine. Toutefois, on a observé que les courbes de l'activité en fonction du temps de la ranitidine et la cimétidine étaient similaires. La ranitidine a par ailleurs inhibé la sécrétion gastrique déclenchée par la prise de nourriture chez le chien conscient fistulé.

La ranitidine a inhibé la sécrétion d'acide dans l'estomac irrigué du rat anesthésié ainsi que la formation de lésions gastriques induite par l'aspirine chez le rat conscient; cette inhibition se produit tant en présence qu'en l'absence d'un excès d'acide chlorhydrique. La mesure du rapport entre le débit sanguin dans la muqueuse et la sécrétion d'acide montre que l'effet inhibiteur de la ranitidine sur la sécrétion d'acide gastrique ne peut être attribué à une modification du débit sanguin.

La ranitidine n'a eu aucun effet sur le comportement de la souris et du rat après une administration orale de 800 mg/kg. La ranitidine n'a eu aucun effet sur le comportement indiquant une quelconque action sur le système nerveux central des chiens et des chats qui ont reçu une dose de 80 mg/kg par voie orale, bien qu'à cette dose élevée on ait constaté, chez le chien, des signes de vasodilatation périphérique et d'irritation cutanée dues à une libération d'histamine. La ranitidine, administrée en association avec des préparations agissant sur le SNC telles que la codéine, l'hexobarbital, l'alcool éthylique, le chlordiazépoxyde, la chlorpromazine, l'imipramine, l' α -métyldopa, la réserpine, l'apomorphine et le pentylénététrazol, ne modifiait pas leurs effets pharmacologiques.

À une dose 45 fois supérieure à la DE_{50} antisécrétoire, la perfusion intraveineuse de ranitidine n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ni sur 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 conscient, la ranitidine orale à raison de 10 mg/kg n'avait aucun effet notable sur la pression artérielle ni sur le rythme cardiaque. On a constaté de brèves chutes de la pression artérielle diastolique après 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 de toxicité à long terme ont montré que la ranitidine ne possède pas d'activité anti-androgène et qu'elle ne déloge pas la dihydrotestostérone des récepteurs des androgènes.

Chez le rat, le métoclopramide, l'atropine et l'aspirine n'ont produit aucune modification de l'activité antisécrétrice de la ranitidine .

L'effet de la ranitidine sur les anti-inflammatoires a été variable. Elle n'a eu aucun effet sur l'action anti-inflammatoire de la prednisolone, mais a augmenté l'action anti-inflammatoire de l'indométhacine. L'administration de la ranitidine a réduit la fréquence des érosions gastriques induites par l'aspirine et l'indométhacine. L'action antinociceptive de l'aspirine a été réduite par le traitement à la ranitidine.

Contrairement à la cimétidine, la ranitidine n'inhibe pas le système hépatique d'oxygénases à fonction mixte. Des études spectrales ont montré que la cimétidine se lie fortement au cytochrome P_{450} , alors que la ranitidine n'a que peu d'affinité pour cette enzyme. On sait que la cimétidine altère le métabolisme du pentobarbital et de la warfarine. À des doses allant jusqu'à 166 mg/kg chez le rat, la ranitidine n'a eu aucun effet sur la durée du sommeil induit par le pentobarbital, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine.

Métabolisme, distribution et excrétion

Le métabolisme du chlorhydrate de ranitidine a été étudié chez quatre espèces animales (la souris, le rat, le lapin et le chien) au moyen du médicament marqué avec un isotope radioactif. Le médicament a été rapidement absorbé après l'administration orale. Chez la souris, le rat et le lapin, une proportion de 30 à 60 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans l'urine, le reste ayant été retrouvé dans les selles.

Chez la souris, 47 % du médicament a été excrété dans l'urine en l'espace de 24 heures. Chez le rat, la principale voie de métabolisme était la *N*-déméthylation. Trente pour cent (30 %) de la dose administrée a été excrétée telle quelle dans l'urine, jusqu'à 14 % sous forme de desméthylranitidine, entre 3 % et 6 % sous forme de *N*-oxyde et 4 % sous forme de *S*-oxyde. Chez le rat, les principaux composés radioactifs retrouvés dans la bile sont la ranitidine et un métabolite non identifié connu sous le nom de « Fast-Running Metabolite » (FRM), que l'on croit être un complexe formé par un transfert de charge entre la ranitidine et un pigment biliaire.

Chez le lapin, la principale voie de métabolisme est l'oxydation de l'atome de soufre, 18 % de la dose administrée étant excrétée telle quelle et 8 % sous forme de *S*-oxyde, 2 % à 4 % sous forme de *N*-oxyde et 2 % à 4 % sous forme de desméthylranitidine.

Chez le chien, l'excrétion a atteint jusqu'à 70 % de la dose administrée, en 24 heures. Environ 40 % de la dose a été excrétée telle quelle dans l'urine, et jusqu'à 30 % sous forme de *N*-oxyde, l'oxydation de l'atome d'azote étant la principale voie métabolique de la ranitidine chez cet animal. Le *N*-oxyde était également le principal composé radioactif présent dans la bile du chien, laquelle renfermait aussi de petites quantités de ranitidine inchangée et de FRM.

Moins de 10,1 % de la ranitidine plasmatique est liée aux protéines chez le rat, le lapin et le chien. Après administration d'une dose marquée chez le rat et le chien, plus de 99 % de la radioactivité a été éliminée en l'espace d'un à sept jours. Comme c'est le cas avec plusieurs médicaments, la radioactivité s'est maintenue plus longtemps dans le canal uvéal chez ces deux espèces, la demi-vie dans le canal uvéal chez le chien étant d'environ 6 mois. La ranitidine et son métabolite *S*-oxydé ont une plus grande affinité pour la mélanine que le métabolite desméthyl; le *N*-oxyde n'est que faiblement lié à la mélanine.

On a étudié le passage de la ranitidine marquée et de ses métabolites à travers le placenta chez la rate et la lapine. L'autoradiographie corporelle totale des fœtus a permis d'observer de petites quantités de radioactivité dans le canal uvéal chez les deux espèces, dans la vésicule biliaire et l'intestin chez le lapin et dans la vessie chez le rat. On a également décelé une certaine quantité de radioactivité dans les glandes salivaires et mammaires de la mère (chez le rat), et des traces dans le lait maternel.

TOXICOLOGIE

Toxicologie, altération de la fécondité, cancérogénicité et mutagenèse

Des études de toxicité poussées ont montré qu'aucun organe cible spécifique ni risque particulier ne sont associés à l'utilisation du chlorhydrate de ranitidine.

Études sur la toxicité aiguë

Chez la souris et le rat, la DL_{50} intraveineuse est de l'ordre de 75 mg/kg, tandis que par voie orale,

même à 1 000 mg/kg, la ranitidine n'est pas létale. Chez le chien, la dose létale minimale par voie orale est de 450 mg/kg/jour. L'administration de doses uniques élevées (jusqu'à 80 mg/kg par voie orale) ne s'accompagne que de signes minimaux et réversibles de toxicité, dont certains sont reliés à la libération temporaire d'histamine.

Études sur la toxicité à long terme

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

Ces doses ont produit des concentrations plasmatiques importantes de ranitidine, allant bien au-delà de celles observées chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées. Chez le chien par exemple, les concentrations plasmatiques de pointe dépassaient les 115 µg/mL et chez la souris, les taux plasmatiques de base étaient de l'ordre de 4 à 9 µg/mL. Chez l'homme, l'administration de 150 mg de ranitidine par voie orale a produit une concentration plasmatique de pointe (C_{max}) se situant entre 360 et 650 ng/mL.

Chez le rat, l'administration de doses aussi élevées que 2 000 mg/kg/j a été bien tolérée, la seule modification morphologique ayant été observée étant une augmentation de l'incidence de l'accumulation de macrophages alvéolaires spumeux dans les poumons. L'accumulation de ces cellules est un phénomène naturel au cours du vieillissement du rat et l'administration chronique de nombreux médicaments de toutes sortes contribue à ce processus. Par conséquent, il est peu probable que les concentrations pharmacologiques de ranitidine observées chez ces rats soient à l'origine de ce processus naturel.

Des selles molles ont parfois été observées chez des chiens ayant fait l'objet d'études portant sur l'administration de 100 mg/kg/j par voie orale pendant six semaines et six mois. On a également observé, à 8 reprises au cours de l'étude de six mois, la présence d'un corps pseudo-muqueux et de sang dans ces selles, observations effectuées principalement chez un chien. Des selles molles, de la salivation et des vomissements ont été observés au cours d'une étude d'une durée de 54 semaines chez le chien.

Dans quelques cas, les chiens ont eu des selles rouges, dont les épreuves de laboratoire ont parfois confirmé qu'elles contenaient du sang occulte. Ce phénomène n'a cependant plus été observé une fois la dose portée à 225 à 450 mg/kg/j, ce qui laisse supposer qu'il est peu probable que la ranitidine y soit pour quelque chose. L'examen post-mortem des chiens n'a révélé aucune modification du tube digestif ayant pu être causée par la ranitidine.

On a observé une augmentation minime de l'alanine-aminotransférase et de la phosphatase alcaline plasmatiques chez un des chiens au cours de l'étude de six semaines. Le même chien présentait des foyers nécrotiques dans le foie. On a également observé de petits foyers nécrotiques et des fibroses dans un échantillon de foie d'une chienne ayant reçu 100 mg/kg pendant six mois. Aucune autre différence n'a été observée entre les spécimens hépatiques des animaux traités et des témoins au microscope optique et au microscope électronique. Étant donné que ces lésions focales n'ont été observées que chez un seul chien et dans un seul échantillon hépatique, il est probable qu'elles n'aient pas été causées par la ranitidine.

Des tremblements musculaires, une incapacité à se tenir debout et une respiration rapide ont été observés à l'occasion chez les chiens traités à la dose de 225 mg/kg/j dans l'étude de 54 semaines. La prévalence de ces manifestations a augmenté une fois la dose portée à un niveau toxique de 450 mg/kg/jour. Un chien est mort sans qu'aucune modification pathologique spécifique ni raison ait été attribuée à son décès.

Des modifications de la couleur et de la granularité du tapis choroïdien ont été observées chez trois des chiens recevant la dose de ranitidine la plus forte (450 mg/kg/j) dans l'étude de 54 semaines. Cette modification, une pâleur réversible du tapis choroïdien, a été associée au traitement dans le cas d'un chien. Aucune modification n'a été observée au cours de l'examen de l'œil au microscope optique ou au microscope électronique. Ces altérations du tapis choroïdien sont sans signification clinique chez l'homme, car d'une part, l'œil de l'être humain est dépourvu de tapis choroïdien et, d'autre part, ces modifications n'ont été observées qu'à des concentrations pharmacologiques toxiques de ranitidine.

Les taux sériques moyens de la transaminase glutamique-pyruvique des chiens traités à la dose quotidienne de 450 mg/kg/jour étaient de beaucoup supérieurs aux valeurs observées chez les témoins, mais demeuraient quand même minimales. Ces augmentations des taux d'enzymes n'étaient accompagnées d'aucune modification histologique.

Des études portant sur l'administration de la ranitidine par voie parentérale ont été menées, au cours desquelles aucun signe d'irritation locale attribuable au médicament n'a été observé. Aucune modification biochimique ou histopathologique n'a été observée chez le rat à la suite de l'administration par voie intraveineuse de doses aussi élevées que 20 mg/kg. Plus précisément, aucune modification n'a été observée dans les veines ou l'hypoderme. Des lésions bénignes ont été observées dans quelques échantillons de muscle : en général, les cellules étaient basophiles et plus petites qu'elles ne le sont normalement. En outre, leurs noyaux étaient plus volumineux, plus nombreux aussi, et on les a parfois retrouvés au centre de la cellule.

Une légère infiltration de cellules mononucléaires a été notée dans le muscle panniculaire du lapin. Toutefois, cette réaction sous-cutanée mineure n'était pas courante et son incidence n'a pas été associée à un groupe en particulier. Il ne semble pas que l'injection de ranitidine ait été plus irritante que l'injection du placebo. Chez le rat, l'administration de ranitidine par voie intraveineuse de doses de 5,0 et de 10,0 mg/kg par jour pendant 15 et 28 jours n'a produit aucune modification biologique importante du système hématopoïétique attribuable au traitement.

L'injection intraveineuse de doses de ranitidine allant jusqu'à 10 mg/kg/j pendant 28 ou 42 jours n'a produit aucune modification des érythrocytes et des leucocytes circulants attribuable au traitement, ni d'effet indésirable sur le système hématopoïétique chez le Beagle. Aucun changement relié à la dose n'a été observé dans l'électrocardiogramme des Beagles ayant reçu des doses de ranitidine allant jusqu'à 10 mg/kg par injection intraveineuse. De même, aucune modification biologique importante n'a été observée dans les analyses du sang, de l'urine ou dans les analyses biochimiques chez les Beagles ayant reçu des injections intraveineuses de ranitidine à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour pendant 14 ou 15 jours.

Aucune modification n'a été notée dans les yeux des chiens (en particulier dans le tapis choroïdien) ayant reçu de la ranitidine à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour pendant 15 jours. À des doses intraveineuses supérieures à 1,25 mg/kg, les injections de ranitidine ont produit des réactions

immédiates et transitoires chez le Beagle. L'administration d'une dose de 1,25 mg/kg a généralement produit les réactions suivantes : yeux injectés de sang, fermeture des yeux, larmoiement, défécation, diarrhée, érythème, flatuosités, léchage des lèvres, rhinorrhée, salivation, soumission, déglutition, tachycardie et tremblements. L'augmentation de la dose a entraîné une hausse de l'étendue et de la gravité de ces effets.

Études sur la reproduction (altération de la fécondité)

Des études sur la reproduction ont été menées chez la rate et la lapine.

Les rates ont reçu de la ranitidine avant et après l'accouplement, de même que durant la grossesse, l'allaitement et le sevrage. Aucun effet sur la reproduction n'a été noté et aucun signe d'activité antiandrogène n'a été observé.

On a examiné au total 2 297 fœtus provenant de rates ayant été traitées par la ranitidine et rien n'a semblé montrer que ce médicament soit tératogène chez le rat. Des cas de fente palatine ont été observés chez les fœtus des deux groupes de traitement, mais ceux-ci étaient beaucoup plus nombreux chez les animaux témoins.

On a examiné au total 944 fœtus provenant de lapines ayant été traitées par la ranitidine et aucun événement indésirable ni anomalie liés au médicament n'ont été observés.

Les lapines ayant reçu un bolus intraveineux de 10 mg/kg de ranitidine une fois par jour du 7^e au 16^e jour de la gestation ont présenté une diminution de poids. La masse de leurs fœtus était considérablement inférieure à celle des fœtus des animaux témoins. En outre, 12,4 % des fœtus ayant été exposés à la ranitidine présentaient une fente palatine. Une seconde analyse de ces résultats, ainsi que de ceux d'une autre étude sur la reproduction, a montré que ces divers résultats ne sont pas reproductibles. Par conséquent, les effets observés dans la première étude sont inconsistants et ne devraient pas servir de critère de base dans l'évaluation de la toxicité pour la mère ou le fœtus.

Dans une étude ultérieure menée chez des lapines, aucune preuve de toxicité pour la mère ou le fœtus n'a été observée chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg de ranitidine par voie orale du 2^e au 29^e jour de la gestation. Les concentrations plasmatiques de pointe de ranitidine obtenues après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg/kg sont semblables à celles qu'on observe une minute après l'administration d'une dose intraveineuse de 10 mg/kg (20 à 25 µg/mL). Par conséquent, aucun effet tératogène de la ranitidine n'a été observé aux doses de 10 mg/kg (voie i.v.) et de 100 mg/kg (comprimés) chez le lapin.

Études sur la cancérogénicité

Il n'existe pas de preuve selon laquelle la ranitidine serait cancérogène. Dans le cadre d'études portant sur la toxicité à long terme et la cancérogénicité, 600 souris et 636 rats ont reçu des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg pendant deux ans et 129 semaines respectivement, et 42 chiens ont reçu des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/j pendant des périodes allant jusqu'à un an. Ces doses sont de loin supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'être humain. Aucun de ces animaux n'a présenté de métaplasie intestinale, et aucun signe d'effet tumorigène attribuable à la ranitidine n'a été décelé dans aucun autre tissu.

Mutagenèse

À raison de 30 mg/plaque, le test d'Ames avec *Salmonella typhimurium* (TA 1538, TA 98, TA 100 et TA 1537) ou avec *Escherichia coli* (WP2 et WP2 uvrA) à raison de 9 mg/plaque, avec ou sans activation, est négatif.

À raison de 20 à 30 mg/plaque, la ranitidine a présenté une faible action mutagène directe chez *S. typhimurium* TA 1535 et chez *E. coli* WP67 à 9 mg/plaque. La ranitidine ne s'est pas révélée mutagène à la concentration de 2 mg/mL chez *E. coli* ou *S. typhimurium* dans le test de fluctuation en microplateaux, plus sensible, effectué avec la solution orale. Ce faible effet mutagène direct est sans importance clinique, car la concentration de ranitidine utilisée dans ces tests est plusieurs milliers de fois supérieure à la concentration plasmatique produite par l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme.

Les principaux métabolites de la ranitidine chez l'humain n'étaient pas significativement mutagènes. Cette conclusion repose sur l'expérience suivante. Une solution test obtenue en faisant interagir de la ranitidine (10 mM) et du nitrite de sodium (40 mM) s'est révélée mutagène chez *S. typhimurium* (TA 1535) mais non chez *S. typhimurium* (TA 1537) ni chez *E. coli* (WP67 ou WP2 uvrA). Ce résultat positif est attribuable à la présence d'un dérivé d'acide nitrosonitrolique AH 23729, lequel est mutagène. Une fois la concentration de nitrite de sodium abaissée à 15 mM ou moins, la solution n'était mutagène pour aucun des microorganismes testés. La formation de AH 23729 nécessite une concentration d'acide nitreux bien supérieure à celle que l'on rencontre dans à peu près n'importe quelle condition physiologique. Les autres produits de nitrosation n'étaient mutagènes pour aucun des microorganismes testés. Il n'y a donc aucune raison de supposer que la ranitidine puisse être mutagène chez l'animal ou chez l'homme par suite d'une nitrosation dans l'estomac.

Les études portant sur la toxicité à long terme, la cancérogénicité et la mutagenèse chez l'animal n'apportent aucune preuve laissant croire que la ranitidine pourrait avoir, aux doses thérapeutiques, quelque effet délétère chez l'homme.

RÉFÉRENCES

1. Ashton MG, Holdsworth CD, Ryan FP, Moore M. Healing of gastric ulcers after one, two and three months of ranitidine. *Br. Med. J.* 1982; 284: 467-468.
2. Bell JA, Dallas FAA, Jenner WN, Martin LE. The metabolism of ranitidine in animals and man. [Abstract] *Biochem. Soc. Trans.* 1980; 8: 93.
3. Bories P, Michel H, Duclos B, Beraud JJ, Mirouse J. Use of ranitidine without mental confusion in patients with renal failure. [Lettre] *Lancet* 1980; 2: 755.
4. Boyd EJ, Wilson JA, Wormsley KG. Review of ulcer treatment: role of ranitidine. *J. Clin. Gastroenterology* 1983; 5 Suppl 1: 133-141.
5. Breen KJ, Bury RD, Desmond PV, *et al.* Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol. Ther.* 1982; 31: 297-300.
6. Brogden RN, Carmine AA, *et al.* Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1982;24: 267-303.
7. Critchlow JF. Comparative efficacy of parenteral histamine H₂-antagonists in acid suppression for the prevention of stress ulceration. *Am. J. Med.* 1987 (83) 23-28.
8. Damman HG, Muller P, Simon B. Parenteral ranitidine: onset and duration of action. *Br. J. Anaesth.* 1982; 54: 1235-1236.
9. Danilewitz M, Ou Tim L, Hirschowitz B. Ranitidine suppression of gastric hypersecretion resistant to cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 20-22.
10. Domschke W, Lux G, Domschke S. Furan H₂-antagonist ranitidine inhibits pentagastric-stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. *Gastroenterology* 1980; 79: 1267-1271.
11. Durrant JM, Strunin L. Comparative trial of the effect of ranitidine and cimetidine on gastric secretion in fasting patients at induction of anaesthesia. *Can Anaesth. Soc. J.* 1982; 29: 446-451.
12. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. A placebo-controlled study of ranitidine in healing NSAID-associated gastric and duodenal ulcers. *Br. J. Rheumatol.* 1990; 29 (Suppl. 2): 9, A17.
13. Freston JW. H₂-receptor antagonists and duodenal ulcer recurrence: analysis of efficacy and commentary on safety, costs and patient selection. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82: 1242-1249.
14. Gagarella TS, Bauman JH. Ranitidine hydrochloride. *Drug Intell. Clin Pharm* 1983;17: 873-885.
15. Goudsouzian NG, Young ET. The efficacy of ranitidine in children. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 1987; 31: 387-390.

16. Halparin L, Reudy J. Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion by ranitidine hydrochloride and cimetidine. *Curr Ther. Res* 1980; 28:154-162.
17. Harris PW, Morison DH, Dunn GL, *et al.* Intramuscular cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration syndrome – a randomized double blind study. *Can Anaesth. Soc. J.* 1984; 31: 599 - 603.
18. Jensen RT, Collen JM *et al.* Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 883.
19. Knodell RG, Holtzman JL, Crankshaw DL *et al.* Drug metabolism by rat and human hepatic microsomes in response to interaction with H₂-receptor antagonists. *Gastroenterology* 1982; 82: 1007.
20. Konturek SJ, Obtulowicz W, Kwiecien N, Sito E, Mikos K, Olesky J. Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, sham-feeding and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. *Gut* 1980; 21: 181-186.
21. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg MA, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of NSAID-associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991; 32: 252-255.
22. Lebert PA, Mahon WA, *et al.* Ranitidine kinetics and dynamics II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidine. *Clin Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 545-550.
23. Leeder JS, Tesoro AM, Bertho-Gebara CE, MacLeod SM. Comparative bioavailability of ranitidine Tablets and suspension. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy.* 1984; 37(3), 92-94, 106.
24. Maile CJD, Francis RN. Pre-operative ranitidine. *Anaesthesia* 1983; 38: 324-326.
25. Misiewicz JJ, Sewing K. (eds.). Proceedings of the First International Symposium on Ranitidine. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981; 16 (Suppl. 69): 1-131.
26. Misiewicz JJ, Wormsley KG (eds.). The Clinical Use of Ranitidine. The Medicine Publishing Foundation Symposium Series 5, Pembroke House, Oxford, 1982.
27. Nelis GF, van de Meene JGC. Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactin secretion. *Postgrad. Med. J.* 1980; 56: 478-480.
28. Page M, Lacey L. Ranitidine syrup in the treatment of duodenal ulcer. *American Journal of Gastroenterology.* 1987; 82(9), 977.
29. Pasquali R, Corinaldesi R, Miglioli M, *et al.* Effect of prolonged administration of ranitidine on pituitary and thyroid hormones, and their response to specific hypothalamic-releasing factors. *Clin. Endocrinol.* 1981; 15: 457-462.
30. Peden NR, Robertson AJ, Boyd EJS, *et al.* Mitogen stimulation of peripheral blood lymphocytes

- of duodenal ulcer patients during treatment with cimetidine or ranitidine. *Gut* 1982; 23: 398-403.
31. Riley AJ, Salmon PR (eds.). Ranitidine. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1982.
 32. Roberts CJC. Clinical Pharmacokinetics of Ranitidine. *Clin. Pharmacokin.* 1984; 9: 211-221.
 33. Scarpignato C, Bertaccine C, Zimbara C, Vitulo F. Ranitidine delays gastric emptying of solids in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 13: 252-253.
 34. Wolfe MM. Considerations for selection of parenteral histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am. J. Med.* 1987; 83: 82-88.
 35. Yeomans ND, Hanson RG, Smallwood RA, Mihaly GW, Louis WJ. Effect of chronic ranitidine treatment on secretion of intrinsic factor. *Br. Med. J.* 1982; 285: 264.
 36. Monographie de produit. Zantac[®] (chlorhydrate de ranitidine). Date de révision : 12 août 2010, n° de contrôle 139175, GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES

CONSOUMMATEURS

Pr APO-RANITIDINE

Solution orale de ranitidine, USP

15 mg/mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-RANITIDINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements se rapportant à APO-RANITIDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-RANITIDINE est la marque de commerce du médicament appelé chlorhydrate de ranitidine. APO-RANITIDINE sert à traiter les ulcères à l'estomac ou aux intestins, et prévient leur récurrence. Il peut soulager l'inconfort causé par la douleur liée à l'ulcère et les brûlures d'estomac associées au reflux d'acide.

Les effets de ce médicament :

APO-RANITIDINE appartient au groupe de médicaments appelé « antagonistes du site des récepteurs H₂ ». Il agit en bloquant les récepteurs de l'histamine présents sur les cellules de la muqueuse de l'estomac, ce qui réduit la quantité d'acide produit par ces cellules.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne prenez pas APO-RANITIDINE si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans le produit. APO-RANITIDINE ne doit pas être employé si vous avez déjà présenté une porphyrie aiguë.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de ranitidine

Les ingrédients non médicinaux :

Butylparabène, hypromellose, essence de menthe, phosphate de potassium, propylparabène, eau purifiée, saccharine sodique, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique, solution de sorbitol.

Formes pharmaceutiques offertes :

APO-RANITIDINE est offert en solution orale à 15 mg/mL (300 mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Ce médicament peut masquer les symptômes du cancer de l'estomac, et donc retarder le diagnostic de cette maladie. C'est pourquoi votre médecin doit écarter la possibilité du cancer de l'estomac avant de vous faire prendre ce médicament.
- Si vous présentez une dysfonction rénale grave, votre médecin diminuera la posologie de la ranitidine.
- Grossesse : ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si votre médecin le juge nécessaire. Les bienfaits possibles de ce traitement doivent être pesés par rapport aux risques possibles auxquels vous et votre bébé vous exposez.
- Allaitement : ce médicament est sécrété dans le lait maternel. Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf si votre médecin le juge essentiel.
- Pédiatrie (< 18 ans) : l'expérience sur l'emploi de ce médicament en pédiatrie est limitée. Cet agent a cependant été utilisé avec succès chez des enfants de 8 à 18 ans, à une posologie orale pouvant atteindre 150 mg 2 fois par jour, pendant de courtes périodes.
- Personnes âgées (> 65 ans) : si vous avez plus de 65 ans, vérifiez que votre médecin a écarté la possibilité de cancer de l'estomac avant de commencer à prendre ce médicament. Aussi, assurez-vous de faire savoir à votre médecin si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, comme l'aspirine). Faites savoir à votre médecin si vous présentez une confusion et une dépression.
- Ce médicament ne doit pas être pris si vous présentez une porphyrie aiguë, une maladie du sang innée qui dure à vie, caractérisée par des crises soudaines d'hypertension, de troubles mentaux et de douleurs abdominales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APO-RANITIDINE interagit avec d'autres médicaments, comme :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- le kétoconazole,
- les médicaments hypoglycémisants,
- la théophylline,
- le sucralfate.

Vous devez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament en vente libre ou si vous avez des inquiétudes au sujet d'interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Ne prenez jamais plus que la dose prescrite. Pour savoir comment prendre ce médicament adéquatement, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les patients âgés doivent commencer le traitement à raison de la dose recommandée la plus faible, et l'ajuster selon les besoins.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous pouvez. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, prenez seulement cette dose. Ne prenez pas deux doses en même temps ou des doses additionnelles.

Si vous n'êtes toujours pas sûr, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Surdose :

Si vous prenez plus que la dose prescrite, veuillez consulter votre médecin ou un service d'urgence le plus près de chez vous.

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-RANITIDNE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme les autres médicaments, APO-RANITIDINE peut causer des effets secondaires. Ces effets peuvent être mineurs et temporaires dans la plupart des cas.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il se peut que vous n'en présentiez aucun. Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, n'hésitez pas à le signaler à votre médecin.

- Maux de tête, parfois intenses; malaise; étourdissements; somnolence; insomnie; vertige et vision brouillée réversible. On a signalé des cas isolés de confusion mentale réversible, d'agitation, de dépression et d'hallucinations, surtout chez les personnes âgées gravement malades. De plus, des mouvements involontaires ont été signalés

dans de rares cas, mais ce trouble était réversible.

- Des rapports isolés de changements de la fréquence cardiaque (augmentation et diminution) et du rythme cardiaque ont été relevés.
- Constipation, diarrhée, nausées et vomissements, ainsi que gêne et douleurs abdominales.
- Occasionnellement, des anomalies de la fonction hépatique et des cas d'hépatite, avec ou sans jaunisse, ont été rapportés. Dans cette éventualité, arrêtez immédiatement de prendre la ranitidine. Ces troubles sont généralement réversibles, mais très rarement, des décès sont survenus.
- Douleurs aux muscles et aux articulations.
- Changement des résultats des analyses de la fonction hépatique.
- Enflure des seins ou endolorissement aux seins chez les hommes et les femmes.
- Éruption cutanée, rares cas d'inflammation près de la peau ou légère perte de pilosité sur la peau.
- De rares cas de réactions allergiques (y compris douleur thoracique, toux, fièvre, éruption cutanée, enflure, urticaire, hypotension) et de légères augmentations du taux de créatinine sérique ont parfois été rapportés après la prise d'une seule dose. De rares cas de pancréatite aiguë et d'impuissance réversible ont été rapportés.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-RANITIDINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C à l'abri de la lumière. Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Pour signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-RANITIDINE :

- Consultez votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc.,
Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 avril 2019