

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RANİXEL 50 mg/2 mL IM/IV infüzyon için çözelti içeren ampul  
Steril-Apirojen

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ampul (2 mL) 50 mg Ranitidin'e eşdeğer 55,93 mg Ranitidin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Potasyum dihidrojen fosfat.....1,92 mg  
Disodyum hidrojen fosfat (susuz).....4,8 mg  
Metil paraben (E218).....4,0 mg  
Propil paraben (E216).....0,6 mg  
Sodyum hidroksit.....k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti

Amber renkli cam ampul içerisinde steril, apirojen, berrak ve renksiz veya açık sarı renkte, partikül içermeyen çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Erişkinler:

RANİXEL duodenal ülser, selim gastrik ülser, post-operatif ülser, reflü özofajiti, Zollinger-Ellison sendromu tedavilerinde ve gastrik salgı ve asit üretiminin azaltılmasının istendiği ağır hastalardaki stres ülserasyonundan kaynaklanan gastrointestinal hemorajinin profilaksisinde, kanamalı peptik ülserli hastalarda tekrarlayan hemorajinin profilaksisinde, asit aspirasyonu (Mendelson Sendromu) riski bulunan hastalarda genel anesteziden önce, özellikle doğum sürecindeki obstetrik hastalarda endikedir.

##### Çocuklar (6 ay - 18 yaş arası):

RANİXEL peptik ülserin kısa dönem tedavisi ve reflü özofajiti ve gastroözofageal reflü hastalığının semptomlarının giderilmesi de dahil olmak üzere gastroözofageal reflünün tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Erişkinler (yaşlılar dahil)/Adolesanlar (12 yaş ve üzeri)

RANİXEL 20 mL hacme seyreltikten sonra yavaş (2 dakika süresince) intravenöz enjeksiyon yolu ile 6-8 saatte bir tekrarlanarak 50 mg'a kadar, ya da iki saat süresince saatte 25 mg'lık hız ile aralıklı intravenöz infüzyon yolu ile 6-8 saatlik aralıklarla tekrarlanarak veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla 6-8 saatte bir 50 mg (2 mL) uygulanabilir.

*Stres ülserasyonundan kaynaklanan veya tekrarlayan hemorajinin profilaksisinde:*

Ağır hastalarda stres ülserlerinden kaynaklanan hemorajinin profilaksisinde ya da peptik ülserasyon kaynaklı kanaması olan hastalarda tekrarlayan hemorajinin profilaksisinde, oral beslenme başlayana kadar parenteral uygulamaya devam edilebilir. Yine de risk altında olduğu düşünülen hastalara ise günde 2 kere 150 mg ranitidin tablet tedavisine başlanabilir.

Ağır hastalarda stres ülserasyonundan kaynaklanan üst gastrointestinal hemorajinin profilaksisinde, yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanan 50 mg'lık yükleme dozunu takiben 0,125-0,250 mg/kg/sa'lik sürekli intravenöz infüzyon tercih edilebilir.

*Mendelson Sendromu'nun profilaksisinde:*

Asit aspirasyon sendromu gelişme riski altında olduğu düşünülen hastalarda, genel anestezinin indüksiyonundan 45-60 dakika önce 50 mg RANİXEL intramüsküler yoldan veya yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

*Ağır hastalarda stres ülserasyonunun profilaksisinde:*

Stres ülserasyonunun profilaksisi için önerilen doz 6-8 saatte bir 1 mg/kg (maksimum 50 mg) 'dır.

Alternatif tedavi, 125-250 mikrogram/kg/sa sürekli infüzyon olarak gerçekleştirilebilir.

### **Uygulama şekli:**

Intravenöz veya intramüsküler yoldan uygulanır.

RANİXEL aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile geçimlidir:

% 0,9 Sodyum klorür

% 5 Dekstroz

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50 mL/dk'dan az) olan hastalarda artmış plazma konsantrasyonları ile sonuçlanan ranitidin birikmesi meydana gelecektir. Dolayısıyla böyle hastalarda ranitidinin 25 mg'lık dozlar halinde uygulanması önerilmektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** Ranitidin karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara RANİXEL uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yenidoğanlar (1 ay altı): (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler-Hastalardaki

karakteristik özellikler)

Çocuklar ve infantlarda (6 ay - 11 yaş arası): RANİXEL yavaş (en az 2 dk süresince) intravenöz enjeksiyon ile 6-8 saatte bir maksimum 50 mg'a kadar uygulanabilir. (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler-Hastalardaki karakteristik özellikler)

#### *Peptik Ülserin Akut Tedavisi ve Gastroözofageal Reflü:*

Peptik ülserli pediyatrik hastalarda intravenöz tedavi, yalnızca oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda endikedir.

RANİXEL'in pediyatrik dozu, peptik ülser hastalığının ve gastroözofageal reflünün akut tedavisinde, ilacın erişkinlerde bu hastalıklar için ve ciddi derecede hasta çocuklarda asit baskılaması için etkin olduğu gösterilen dozlardır. Başlangıç dozu (2,0 mg/kg ya da 2,5 mg/kg, maksimum 50 mg) 10 dakika süresince yavaş intravenöz infüzyon yoluyla, ya bir şırınga pompası ve bunu takiben 5 dakika boyunca 3 mL serum fizyolojik ile yıkama ile ya da serum fizyolojik ile 20 mL'ye seyreltildikten sonra uygulanabilir. pH'nın 4,0'dan yüksek olmasının sürdürülmesi, her 6-8 saatte 1,5 mg/kg'lık aralıklı infüzyon uygulaması ile sağlanabilir. Alternatif tedavi, 0,45 mg/kg'lık bir yükleme dozunun ardından 0,15 mg/kg/sa dozda sürekli infüzyon uygulaması ile gerçekleştirilebilir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar için ülser iyileşme hızları ve advers etkilerin sıklığı, daha genç hastalarla karşılaştırıldığında benzerlik gösterir, dozun ayarlanması yalnızca yaşa dayanılarak yapılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler-Hastalardaki karakteristik özellikler).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

RANİXEL içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Histamin H<sub>2</sub>-antagonistleri ile tedavi mide karsinomasına bağlı semptomları maskeleyebilir ve böylece bu durumun teşhis edilmesini geciktirebilir. Bu nedenle RANİXEL tedavisi başlatılmadan önce, gastrik ülserden şüphelenilen durumlarda malignite ihtimali bertaraf edilmelidir.

Ranitidin böbrekler yoluyla itrah edilir ve bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın plazma düzeyleri yüksektir. Bölüm 4.2 - Böbrek yetmezliği bölümünde detaylandırıldığı gibi doz ayarlaması yapılmalıdır.

RANİXEL'in hızlı uygulanmasına bağlı olarak bradikardi, genelde kardiyak ritm bozuklukları için predispozan faktörleri taşıyan hastalarda olmak üzere nadir olarak bildirilmiştir. Önerilen uygulama hızları aşılmamalıdır.

Tedavinin 5 günden uzun sürmesi halinde, intravenöz H<sub>2</sub>-antagonistlerinin önerilenden yüksek dozlarda kullanımı ile karaciğer enzimlerinde artış olduğu bildirilmiştir.

Ranitidin uygulamasına bağlı akut intermitan porfiriye ait klinik raporların seyrek ve yetersiz olmasına karşın, bu durumla ilgili öyküsü olan hastalarda ranitidin kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlılar, kronik akciğer hastalığı, diyabeti olan ya da bağışıklık sistemi baskılanmış olan hasta gruplarında toplumdaki kazanılmış pnömoni gelişme riskinde artış olabilir. Geniş bir epidemiyolojik çalışma, sadece ranitidin kullanmakta olan hastalarda, tedavisi sonlanmış hastalara göre 1,82 değerinde gözlenen düzeltilmiş göreceli risk artışı (%95 CI, 1,26-2,64) ile birlikte toplumdaki kazanılmış pnömoni riski olduğunu göstermiştir. Ranitidin ile gerçekteştirilen pazarlama sonrası çalışmalar, geri dönüşlü mental konfüzyon, depresyon ve halüsinasyonların en sık olarak durumu ağır ve yaşlı hastalarda görüldüğünü ortaya koymuştur.

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (39 mg)'den daha az potasyum ihtiva eder; bu dozda potasyuma bağlı herhangi bir istenmeyen etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir istenmeyen etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün metil paraben ve propil paraben ihtiva eder; bu bileşenler, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve olağanüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Ranitidin diğer ilaçların emilimini, biyotransformasyonunu veya böbreklerden atılmasını etkileme potansiyeline sahiptir. Farmakokinetik özelliklerin değişmesi, etkilenen ilacın dozunun ayarlanmasını ya da tedaviye son verilmesini gerektirebilir.

Etkileşimler aşağıdakileri kapsayan farklı mekanizmalar ile gerçekteşir:

1. Sitokrom P450-bağımlı karma fonksiyonlu oksijenaz sisteminin inhibisyonu: Ranitidin genel terapötik dozlarında bu enzim sistemiyle inaktive edilen diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol ve teofilin gibi ilaçların etkilerini potansiyalize etmez.

Kumarin antikoagülanları (varfarin gibi) ile değişmiş protrombin zamanları bildirilmiştir. Dar terapötik indeksi sebebiyle, ranitidin ile eř zamanlı tedavide, artmış ya da azalmış protrombin zamanlarının yakından izlenmesi önerilir.

2. Renal tübüler sekresyon için yarışma:

Ranitidin katyonik sistem ile kısmi olarak elimine edildiği için, bu yoldan itrah edilen diğer ilaçların klerensini etkileyebilir. Ranitidin yüksek dozları (Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde kullanıldığı gibi) prokainamid ve N-asetilprokainamidin itrahını azaltarak bu ilaçların plazma düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir.

3. Gastrik pH'nın değişmesi:

Bazı ilaçların biyoyararlanımı etkilenebilir. Gastrik pH'nın değişmesi emilimde artmaya (triazolam, midazolam, glipizid gibi) ya da azalmaya (ketokonazol, atazanavir, delaviridin,

gefitnib gibi) neden olabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ranitidin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur. RANİXEL kullanımı sırasında gebe kalma ihtimali bulunan hastaların doktorlarını bilgilendirmeleri ve gerekirse uygun bir kontrasepsiyon yöntemini kullanmaları uygundur.

##### **Gebelik dönemi**

RANİXEL plasentadan geçer ancak doğum sürecinde ya da sezaryen operasyonuna girecek obstetrik hastalara uygulanan terapötik dozlar ile doğum sürecinde, doğurma esnasında ya da takip eden neonatal süreçte herhangi bir advers etki oluşmamıştır. Diğer ilaçlar gibi, RANİXEL sadece zorunlu olduğunda gebelik döneminde kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Ranitidin anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RANİXEL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına tedaviyi yürüten doktor tarafından karar verilmelidir. Diğer ilaçlar gibi, RANİXEL sadece zorunlu olduğunda emzirme döneminde kullanılmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde, insanlara uygulanan oral dozun 160 katına kadar oral dozlar uygulanarak gerçekleştirilen üreme çalışmaları, ranitidine bağlı olarak fertilitede bozulmaya ya da fetüste herhangi bir zarara neden olmamıştır. Bununla birlikte hamile kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik denemeler esnasında gözlemlenen RANİXEL'e bağlı istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralandırılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları/bozuklukları**

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni gibi kan sayımı değişiklikleri (bunlar genellikle geri dönüşlüdür), agranülositoz veya bazen kemik iliği hipoplazisi veya aplazisi ile birlikte pansitopeni

#### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları/bozuklukları**

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, anjiyonörotik ödem, ateş, bronkospazm, hipotansiyon, göğüs ağrısı)

Çok seyrek: Anaflaktik şok

Bu durumlar tek doz uygulamadan sonra bildirilmiştir.

#### **Psikiyatrik hastalıklar/bozukluklar**

Çok seyrek: Depresyon, geri dönüşlü mental konfüzyon ve halüsinasyonlar

Bunlar, genelde durumu ağır ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir.

#### **Sinir sistemi hastalıkları/bozuklukları**

Çok seyrek: Baş ağrısı (bazen şiddetli), sersemlik hali, geri dönüşlü istemsiz hareket bozuklukları

#### **Göz hastalıkları/bozuklukları**

Çok seyrek: Geri dönüşlü bulanık görme

Akomodasyonda bir değişikliğe işaret eden bulanık görme vakaları bildirilmiştir.

#### **Kardiyak hastalıklar/bozukluklar**

Çok seyrek: Bradikardi, AV blok ve asistoli

#### **Vasküler hastalıklar/bozukluklar**

Çok seyrek: Vaskülit

#### **Gastrointestinal hastalıklar/bozukluklar**

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, konstipasyon, bulantı (tedavi boyunca çoğunlukla bu semptomlar gelişmiştir)

Çok seyrek: Akut pankreatit, diyare

#### **Hepatobiliyer hastalıklar/bozukluklar**

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici ve geri dönüşlü değişiklikler

Çok seyrek: Genellikle geri dönüşlü olan, sarılık ile birlikte veya sarılık olmaksızın hepatit (hepatoselüler, hepatokanaliküler veya karma)

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları/bozuklukları**

Seyrek: Deri döküntüsü

Çok seyrek: Eritema multiforme, alopesi

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları/bozuklukları**

Çok seyrek: Artralji ve miyalji gibi kas-iskelet semptomları

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları/bozuklukları**

Seyrek: Plazma kreatinininde yükselme (Genellikle önemsiz ve tedavi sürecinde normalleşen)

Çok seyrek: Akut intersitisyel nefrit

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları/bozuklukları**

Çok seyrek: Geri dönüşlü erektil disfonksiyon, meme semptomları ve hastalıkları (jinekomasti ve galaktore gibi)

Ranitidinin güvenliliği 0-16 yaş arası çocuklarda asit-bağlantılı hastalıklar yönünden değerlendirilmiş ve erişkinlerdekine benzer bir advers olay profili sunarak genel olarak iyi tolere edildiği görülmüştür. Özellikle büyüme ve gelişme ile ilgili mevcut uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Oral 18 g dozuna kadar zehirlenmelerde belirlenen akut ters etkiler, klinik çalışmalarda gözlenen etkilerle aynıdır. Doz aşımı durumunda hasta monitorize edilmeli ve destek tedavisi uygulanmalıdır. Köpeklerde yapılan doz aşımı çalışmalarında 225 mg/kg/gün dozunun kas tremorları, kusma ve hızlı solumaya neden olduğu gözlenmiştir. Farelerde ve sıçanlarda intravenöz LD<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 77 ve 83 mg/kg'dır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: H<sub>2</sub>-Reseptör Antagonistleri  
ATC kodu: A02BA02

Ranitidin spesifik, hızla etki gösteren bir histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonistidir. Bazal ve stimüle gastrik asit salgısını, salgının hem hacmini hem de asit ve pepsin içeriğini azaltarak inhibe eder.

Mevcut klinik veriler, çocuklarda stres ülserlerini önlemek için ranitidin kullanımını vurgulamaktadır. Stres ülserlerinin önlenmesi hakkında direkt kanıt bulunmamaktadır. Bu hastaların tedavisi, ranitidin uygulamasından sonra pH'nın 4'ün üzerinde olduğunun gözlenmesine dayandırılmıştır. Stres ülserli çocuklardaki bu dolaylı ölçütün geçerliliği kanıtlanmamıştır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Intramüsküler uygulama sonrasında ranitidinin emilimi hızlıdır ve genellikle uygulamadan sonra 15 dakika içerisinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

##### Dağılım:

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda dağılım hacmi (Vd) 1,7 L/kg; kreatinin klerensi (Cl<sub>cr</sub>): 25-35 mL/dk'dır. Süte geçer. Serum proteinlerine bağlanma oranı %15'tir.

##### Biyotransformasyon:

Ranitidin büyük ölçüde metabolize edilmez. Metabolitlerine dönüşen kısım oral ve intravenöz dozlamadan sonra benzerdir ve dozun %6'sı oranında N-oksit, %2'si oranında S-oksit, %2'si

oranında desmetilranitidin ve %1-2 oranında furoik asit analogu olarak idrar ile atılır.

#### Eliminasyon:

Plazma konsantrasyonları 2-3 saatlik terminal yarılanma ömrü ile bi-eksponansiyel olarak azalır. Eliminasyon temel olarak böbrekler yoluyla gerçekleşir. 150 mg <sup>3</sup>H-ranitidinin intravenöz yoldan uygulanmasından sonra, dozun %93'ünün idrar yolu ile %5'inin ise feçes yolu ile olmak üzere %98'inin elimine edildiği görülmüştür, bunun %70' i değişmemiş ana ilaştır. Dozun %3'ünden azı safra ile atılır. Renal klerens yaklaşık 500 mL/dk'dır, bu değer net renal tübüler salgılamayı gösteren glomerüler filtrasyonu aşmaktadır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

300 mg'a kadar oral dozlarda, uygulanan doz ile gastrik asit salgısı üzerindeki inhibitör etki arasında doğrusallık mevcuttur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yenidoğanlar (1 ay altı):

Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu (EMCO) tedavisi gören zamanında doğan (term) bebeklerden elde edilen sınırlı farmakokinetik veriler, yenidoğanlarda intravenöz uygulamayı takiben plazma klerenslerinin düşebileceğini (1,5-8,2 mL/dk/kg) ve yarılanma-ömrünün uzayabileceğini göstermiştir. Yenidoğanlarda ranitidin klerensinin tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

#### Çocuklar/infantlar (6 aylık ve daha büyük):

Sınırlı farmakokinetik veriler, vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapıldığı takdirde intravenöz ranitidin uygulanan çocuklar ve sağlıklı erişkinler arasında, yarılanma-ömrü (3 yaş ve üzeri çocuklar için aralık: 1,7-2,2 sa) ve plazma klerensi (3 yaş ve üzeri çocuklar için aralık: 9-22 mL/dk/kg) açısından önemli değişiklikler olmadığını göstermiştir. İnfantlardaki farmakokinetik veriler son derece sınırlıdır ancak daha büyük çocuklar için olan verilerle uyumlu gibi görünmektedir.

#### 50 yaş üzeri hastalar:

50 yaş üzeri hastalarda böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı azalma ile bağlantılı olarak, yarılanma ömrü 3-4 saat uzamış ve klerens azalmıştır. Bununla birlikte sistemik maruziyet ve birikme %50 daha yüksektir. Bu fark, azalan böbrek fonksiyonlarına üstün gelmektedir ve yaşlı hastalarda biyoyararlanımın artmış olduğunu göstermektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Ranitidin hidroklorür, klinik kullanımı ile ilişkili herhangi bir özel riski veya belirli bir hedef organ eksikliğini göstermek üzere geniş kapsamlı ve ayrıntılı toksikolojik testlere tabi tutulmuştur.

#### Akut Toksikite Çalışmaları

Fare ve sıçanlarda intravenöz LD<sub>50</sub> değeri yaklaşık olarak 75 mg/kg'dır. Oral verildiğinde ise 1000 mg/kg'lık doz dahi letal bulunmamıştır.

Köpeklerde oral minimum letal doz 450 mg/kg/gün'dür. Ranitidin yüksek tek dozlarında (oral 80 mg/kg'a kadar) sadece, bazıları geçici histamin salımıyla ilişkili olan minimal ve geri

dönüflü toksisite belirtileri gözlenmiştir.

#### Uzun-Dönem Toksikite Çalışmaları

Uzun dönem toksisite ve karsinogenezite çalışmalarında, ranitidinin çok yüksek dozları (2000 mg/kg/gün'e kadar) farelere normal ömürleri boyunca ve köpeklere de (450 mg/kg/gün'e kadar) 1 yıla kadar belli periyotlarda günlük olarak verilmiştir.

Bu dozlar önerilen teröpatik dozlarda ranitidin alan hasta insanların plazmasında bulunan konsantrasyonlardan çok daha yüksek plazma konsantrasyonları üretmiştir.

Sıçanlarda 2000 mg/kg/gün kadar olan yüksek dozlar iyi tolere edilmiştir. Görülen tek morfolojik değişim akciğerlerdeki alveoler köpük makrofaj hücrelerinin birikme sıklığının artmasıdır.

Ranitidinin parenteral yoldan uygulandığı çalışmalarda ranitidine atfedilebilen herhangi bir lokal iritasyon belirtisi tespit edilmemiştir. Sıçanlarda intravenöz 20 mg/kg kadar yüksek doz seviyelerinde biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Özellikle venlerde veya deri altı dokuda belirgin bir değişiklik bulunmamıştır. Bazı kas örneklerinde hafif lezyonlar gözlenmiştir. Tavşanlarda ise mononükleer hücreler tarafından paniküler kasın hafif infiltrasyonu saptanmıştır ancak bu minör subkutanöz reaksiyon yaygın olarak gelişmemiştir.

#### Üreme Çalışmaları (Fertilite Bozuklukları)

Üreme çalışmaları sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilmiştir. Sıçanlara çiftleşme öncesinde ve çiftleşme sırasında, gebelik, laktasyon ve süten kesme periyodu boyunca ranitidin uygulanmıştır ve üreme süreçleri üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir. Antiandrojenik etkisine dair kanıt yoktur.

Ranitidin ile tedavi edilen sıçanlardan alınan toplam 2297 fetüs incelenmiştir ve ranitidinin bir sıçan teratojeni olduğuna dair kanıt bulunmamıştır.

Ranitidin ile tedavi edilen tavşanlardan alınan toplam 944 fetüs incelenmiş ve fetüslerde ilaca bağlı advers olaylar veya anomaliler gözlenmemiştir.

Gebeliklerinin 2-29 günleri boyunca oral yoldan 100 mg/kg dozunda ranitidin uygulanan tavşanlarda maternal veya fetal toksisite geliştiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Oral yoldan uygulanan 100 mg/kg dozundan sonraki ranitidin doruk plazma seviyesi, intravenöz yoldan uygulanan 10 mg/kg dozundan (20-25 µg/mL) bir dakika sonra elde edilen ranitidin doruk plazma seviyesi ile benzerlik göstermektedir. Buna bağlı olarak tavşanlarda 10 mg/kg (intravenöz) ve 100 mg/kg (tablet) dozlarında ranitidinin herhangi bir teratojenik etkisi olmadığı gösterilmiştir.

#### Karsinogenezite Çalışmaları

Ranitidinin karsinogen olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Uzun dönem toksisite ve karsinogenezite çalışmaları, 2000 mg/kg'a kadar dozlarda 600 fare ve 636 sıçanın sırasıyla 2 yıl ve 129 hafta, 42 köpeğin ise 450 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda bir yıla kadar belli periyotlarda tedavilerini kapsamıştır. Bu dozlar insanda terapötik olarak kullanılacak dozdan çok daha fazladır. Çalışmalar sonucunda hayvanların hiçbirinde herhangi bir intestinal metaplazi ortaya çıkmamıştır. Ranitidinin diğer dokulardaki tümörijenik etkisine dair bir kanıt yoktur.

#### Mutajenez

Ranitidin, 30 mg/plak kadar yüksek dozlarda *Salmonella typhimurium* (TA 1538, TA 98, TA 100 ve TA 1537) ya da 9 mg/plak dozunda *Escherichia coli* (WP2 ve WP2 uvrA) kullanılarak gerçekleştirilen Ames Testi'nde mutajenik bulunmamıştır. Ranitidinin 20-30 mg/plak konsantrasyonları *S. typhimurium* TA 1535 üzerinde; 9 mg/plak konsantrasyonu ise *E. coli* WP67 üzerinde doğrudan zayıf bir mutajenik etkiye neden olmuştur. Ancak bu zayıf doğrudan mutajenik etki klinik öneme sahip değildir; bu deneylerde kullanılan ranitidin miktarları, insan plazmasında terapötik seviyeye ulaşan konsantrasyondan binlerce kat daha büyüktür. Yapılan deneylerde ranitidinin başlıca metabolitlerinin insanlarda önemli derecede mutajenik etkiye neden olmadığı saptanmıştır.

Hayvanlarda gerçekleştirilen uzun dönem toksikoloji, karsinogenesis ve mutajenesisite çalışmaları sonucunda, ranitidinin insanlarda terapötik dozlarda uygulanması ile zararlı etki oluşabileceğine dair bir kanıt bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Potasyum dihidrojen fosfat  
Disodyum hidrojen fosfat (susuz)  
Metil paraben (E218)  
Propil paraben (E216)  
Hidroklorik asit  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

RANİXEL aşağıdaki intravenöz infüzyon sıvıları ile geçimlidir:

% 0,9 Sodyum klorür  
% 5 Dekstroz

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.  
Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Amber renkli, tek kullanımlık, Tip I otopul cam ampullere doldurulmuş ürün, 2 mL'lik 10 adet ampul içeren PVC taşıyıcı blister ile birlikte karton kutu içinde ambalajlıdır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış RANİXEL ve infüzyon sıvısı karışımları, hazırlandıktan 24 saat sonra atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.  
Şehit Gaffar Okkan Cad. No: 40  
Gölbaşı 06830 Ankara  
Tel : 0312 4853760  
Faks : 0312 4853761  
e-posta: keymen@keymen.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

232/89

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 24/06/2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**