

1. Bezeichnung des Arzneimittels*Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung*

Wirkstoff: Ranitidinhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist
Magen-Darm-Mittel**3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile
nach Art und Menge**1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung enthält
56 mg Ranitidinhydrochlorid, entsprechend
50 mg Ranitidin.**3.3 Sonstige wirksame Bestandteile**

keine

3.4 Weitere Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

- Zur Narkosevorbehandlung vor größeren operativen Eingriffen zur Verhütung der Säureaspiration.
- Zur Prophylaxe streßbedingter Schleimhautläsionen im oberen Gastrointestinaltrakt unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung, wenn schwere Komplikationen dieser Schleimhautläsionen zu erwarten sind.
- Zur Prophylaxe von Rezidivblutungen und als unterstützende Maßnahme bei Blutungen aus Erosionen oder Ulcerationen in Magen und Duodenum.

5. Gegenanzeigen*Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung* darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ranitidin.

Kinder und Jugendliche bis zu 14 Jahren sind von der Behandlung auszuschließen, solange keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung bei Kindern vorliegen.

Vereinzelte Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten akuter Porphyrrie und der Einnahme von Ranitidin hin. Patienten mit einer akuten Porphyrrie in der Anamnese sollten daher nicht mit *Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung* behandelt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren (siehe Dosierungsanleitung).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit*Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung* darf nur bei strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft verabreicht werden, da bisher nur geringe Erfahrungen beim Menschen, darunter keine für die ersten drei Monate der Schwangerschaft, vorliegen. Tierversuche haben keine Hinweise auf Fruchtschädigung ergeben.

Der Wirkstoff geht in die Muttermilch über. Da über die Auswirkung einer Ranitidinauf-

nahme durch den Säugling nichts bekannt ist und die Möglichkeit einer Störung der Magensäuresekretion nicht auszuschließen ist, sollte das Stillen während der Behandlung vermieden werden.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich kam es unter der Behandlung mit Ranitidin zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Hautausschlag, in seltenen Fällen Erythema multiforme, Juckreiz, Diarrhoe, Obstipation oder Übelkeit. Meistens besserten sich die Beschwerden unter fortgesetzter Behandlung. Über seltene Fälle von Arthralgien oder Myalgien wurde berichtet. In extrem seltenen Fällen trat vermehrter Haar- ausfall (Alopezie) unter der Behandlung mit Ranitidin ein.

Es sind vorübergehende Veränderungen der Leberwerte aufgetreten, die sich unter fortgesetzter Behandlung oder nach Beendigung der Therapie zurückbildeten. Selten kam es unter der Ranitidin-Behandlung zu einer Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht. Meistens bildeten sich die Veränderungen nach Therapieabbruch zurück.

Selten sind Erhöhungen der Plasmakreatininwerte aufgetreten. Diese waren meist gering und normalisierten sich in der Regel unter fortgesetzter Behandlung mit Ranitidin.

Es kam sehr selten zu Arrhythmien wie Tachykardie, Bradykardie, Asystolie und AV-Block.

Vereinzelte traten während der Therapie mit Ranitidin zentralnervöse Störungen auf wie schwere Kopfschmerzen, Verwirrtheits- und Unruhezustände sowie Halluzinationen.

Es wurde über einzelne Fälle von Depressionen unter Ranitidin-Therapie berichtet. Zentralnervöse Störungen traten überwiegend bei älteren oder schwerkranken Patienten auf und bildeten sich nach Absetzen der Behandlung mit Ranitidin zurück.

Ebenso war vereinzelt aufgetretenes unscharfes Sehen (möglicherweise aufgrund veränderter Akkommodation) reversibel.

Vereinzelte sind Fälle von Gynäkomastie sowie Störungen im Sexualverhalten (Libido- verlust und Potenzstörungen) unter der Behandlung mit Ranitidin aufgetreten. Der kausale Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ranitidin und diesen Störungen ließ sich bisher nicht nachweisen.

Unter der Behandlung mit Ranitidin traten vereinzelt Veränderungen des Blutbildes auf (Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie). Diese Veränderungen waren gewöhnlich reversibel. Über einzelne Fälle von Agranulozytose oder Panzytopenie, manchmal mit Knochenmarkshypoplasie oder -aplasie, wurde berichtet.

In einzelnen Fällen traten unter der Behandlung mit Ranitidin akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf (z. B. Eosinophilie, Urtikaria, Fieber, Blutdruckabfall, angioneurotisches Ödem, Laryngospasmus, Bronchospasmus, Brustschmerzen, akute Pankreatitis, anaphylaktischer Schock).

Ein Ansteigen des Magensaft-pH über etwa 3,5 führt bei beatmeten Patienten in der Intensivmedizin nach 3–7 Tagen in der Mehrzahl der Fälle zu einer Besiedlung des Mageninhaltes mit meist gramnegativen Keimen. Es liegen Untersuchungen vor, die eine Besiedlung des tracheobronchialen Systems aus dem Magen als möglich erscheinen lassen. Es wurde beschrieben, daß die Anzahl an nosocomialen Pneumonien bei beatmeten Intensivpatienten größer war, wenn zur Streßulcusprophylaxe der pH-Wert des Mageninhaltes medikamentös angehoben war.

Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung muß langsam injiziert werden. Bei zu schneller Injektion kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen.**Hinweis**

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

**7. Wechselwirkungen mit
anderen Mitteln**

Bei höherer Dosierung von Ranitidin kann es zu einer Abnahme der Ausscheidung (tubuläre Sekretionshemmung) von Procainamid und N-Acetylprocainamid sowie Triamteren kommen.

Hinweise

In klinischen Studien wurde eine Beeinträchtigung des Abbaus von Theophyllin und/oder eine Erhöhung der Theophyllinplasmakonzentration durch Ranitidin nicht nachgewiesen. Es liegen jedoch einzelne Berichte über Patienten vor, bei denen unter der gemeinsamen Therapie mit Ranitidin und Theophyllin Erhöhungen der Theophyllinspiegel und Überdosierungserscheinungen von Theophyllin beobachtet wurden. Daher sollten unter gleichzeitiger Therapie mit Ranitidin die Theophyllinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung des Theophyllins vorgenommen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist — wie z. B. Ketoconazol —, sollte die veränderte Resorption dieser Substanzen beachtet werden.

8. Warnhinweise

keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten*Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung* soll nicht zusammen mit Infusions- oder Arzneimittellösungen verabreicht werden, deren Mischbarkeit mit *Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung* nicht überprüft wurde. Angaben zur Mischbarkeit siehe 11. „Art und Dauer der Anwendung“.**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion gelten folgende Richtlinien:

Narkosevorbehandlung:

5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung** (entsprechend 50 mg Ranitidin) präoperativ ca. 1 Stunde vor Einleitung der Narkose intravenös verabreichen. Falls nötig, kann die Verabreichung nach 6–8 Stunden wiederholt werden.

Prophylaxe streßbedingter Schleimhautläsionen sowie Prophylaxe von Rezidivblutungen und unterstützend bei Blutungen aus Erosionen oder Ulcerationen im Magen und Duodenum:

Entweder als i.v. Injektion oder als Kurzinfusion 3- bis 4mal täglich 5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung** (entsprechend einer Gesamtmenge von 150–200 mg Ranitidin/Tag) oder als Dauerinfusion mit einer Infusionsrate von 0,125–0,250 mg Ranitidin/kg KG/Stunde verabreichen.

Die intravenöse Behandlung kann fortgesetzt werden, bis die orale Nahrungsaufnahme wieder möglich ist. Patienten, bei denen noch ein erhöhtes Risiko besteht, sollten für die Dauer der Gefährdung mit der oralen Darreichungsform zu 150 mg Ranitidin in der üblichen Dosierung behandelt werden.

Intravenöse Injektion

5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung** (entsprechend 50 mg Ranitidin) werden langsam i.v. injiziert (Injektionszeit mindestens 2 Minuten). Dazu sollte die Lösung auf 20 ml verdünnt werden, z. B. mit isotonischer Natriumchloridlösung. Die Injektion kann nach 6–8 Stunden wiederholt werden.

Intravenöse Kurzinfusion

Die Infusion wird innerhalb von 2 Stunden mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 mg Ranitidin, entsprechend 2,5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung**, pro Stunde verabreicht. Die Infusion mit 5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung** (entsprechend 50 mg Ranitidin) kann nach 6–8 Stunden wiederholt werden.

Intravenöse Dauerinfusion

Initial 5 ml **Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung** (entsprechend 50 mg Ranitidin) i.v. injizieren, dann 0,125–0,250 mg Ranitidin/kg KG/Stunde infundieren.

Dosierungsanleitung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Entsprechend der Kreatinin-Clearance (ml/Min.) bzw. den Serumkreatininwerten (mg/100 ml) wird folgende Dosierung empfohlen:

Kreatinin-Clearance [ml/Min.]	Serumkreatinin (ca.)* [mg/100 ml]	Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung (i.v.) Einzeldosis	Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung (i.v.) Tagesdosis
bis 30	über 2,6	2,5 ml Injektionslösung (entsprechend 25 mg Ranitidin)	7,5–10 ml Injektionslösung (entsprechend 75–100 mg Ranitidin)
über 30	unter 2,6	5 ml Injektionslösung (entsprechend 50 mg Ranitidin)	15–20 ml Injektionslösung (entsprechend 150–200 mg Ranitidin)

* Die Serumkreatininwerte sind Richtwerte, die nicht für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau den gleichen Grad der Einschränkung angeben; dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei denen die Nierenfunktion aufgrund der Serumkreatininkonzentration überschätzt wird.

Folgende Formel kann zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance aus dem gemessenen Serumkreatinin (mg/100 ml), dem Lebensalter (in Jahren) und dem Körpergewicht (in kg) verwendet werden. Für Frauen wird das Ergebnis mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/Min.)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht}}{72 \times \text{Serumkreatinin}}$$

Ranitidin ist dialysierbar. Durch Hämodialyse wird der Ranitidinspiegel im Blut vermindert. Dialysepatienten sollten deshalb die o. g. Ranitidindosis nach Abschluß der Dialyse erhalten.

11. Art und Dauer der Anwendung

Siehe 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“.

Mischbarkeit der Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung

Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung ist mit folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar (1 bzw. 5 Ampullen/500 ml Infusionslösung):

- isotonische Natriumchloridlösung
- Glucoselösung 5 %, 10 % und 40 %
- Glucose-/Kochsalzlösung (4 %/0,18 %)
- Natriumhydrogencarbonatlösung 4,2 %
- Ringer-Lactat-Lösung.

Vorbereitete und nicht verwendete Lösungsmischungen sollten 24 Stunden nach ihrer Herstellung nicht mehr eingesetzt werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

6300 mg Ranitidin oral, entsprechend 42 Filmtabletten zu 150 mg bzw. 21 Filmtabletten zu 300 mg Ranitidin, wurden täglich über mehrere Monate eingenommen und ohne Nebenwirkungen vertragen.

Sollte Ranitidin überdosiert worden sein und es dadurch zu Vergiftungserscheinungen kommen, kann der Patient zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Blut an die künstliche Niere (Hämodialyse) angeschlossen werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ranitidin ist ein kompetitiver H₂-Rezeptor-Antagonist. Er hemmt die basale und die z. B. durch Histamin, Pentagastrin und Nahrungsmittel stimulierte Magensäuresekretion. Unter der Wirkung von Ranitidin werden sowohl der Säureanteil als auch in geringerem Maße der Pepsinanteil und das Magensaftvolumen verringert.

8 Stunden nach der abendlichen Verabreichung einer Bolusinjektion von 50 mg Ranitidin i.v. wurde eine Reduktion der nächtlichen basalen Säuresekretion um 58 % gemessen.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

● **Akute Toxizität**

Ranitidin weist im Test zur akuten Toxizität eine große therapeutische Breite auf. Die LD₅₀ bei der Maus und bei der Ratte beträgt nach intravenöser Verabreichung 75–80 mg/kg KG und nach oraler Verabreichung mehr als 1000 mg/kg KG.

● **Chronische Toxizität/subchronische Toxizität**

Parenterale Verabreichung:
Anzeichen für spezifische lokale Reizungen, die auf Ranitidin zurückzuführen waren, konnten nicht gefunden werden. Alle behandelten Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hunde blieben klinisch gesund. Ratten erhielten über 5 Tage 13 oder 20 mg Ranitidin pro kg KG/Tag, Kaninchen ebenfalls über 5 Tage 11,5 mg/kg KG/Tag i.v., s.c. oder i.m.

Während einer anderen Versuchsanordnung erhielten Ratten bzw. Hunde 2,5 oder 5 mg/kg KG/Tag i.v. über 15 bzw. 28 Tage. Bei Hunden traten vereinzelt weiche Fäzes auf, sonst wurden keine auf Ranitidin zurückzuführenden Veränderungen beobachtet.

Orale Verabreichung:

Hunde, die 6 Wochen mit 50 oder 100 mg/kg KG/Tag behandelt wurden, setzten gelegentlich weiche Fäzes ab. In einer 54 Wochen dauernden Studie erhielten Hunde 25, 75 oder 225–450 mg/kg KG/Tag. Es wurde gelegentlich die Produktion von weichen Fäzes sowie Speichelfluß und Erbrechen beobachtet. Diese Symptome waren dosisabhängig. Bei Applikation von 450 mg/kg KG/Tag traten gelegentlich höhere Atemfrequenz und Muskeltremor auf. Ein Hund starb mit deutlichen Anzeichen von Muskelinkoordination. In einer 78 Wochen dauernden Studie an Ratten wurden 2000 mg/kg KG/Tag gut vertragen; allerdings war bei diesen Tieren die Gewichtszunahme geringer als bei den Kontrollgruppen.

● **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Ranitidin.

Untersuchungen an Mäusen und Ratten, die während ihrer gesamten Lebenszeit mit Ranitidin-Dosen bis zu 2000 mg/kg KG/Tag behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Ranitidin. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Magenschleimhaut gerichtet.

● **Reproduktionstoxizität**

Embryo- und Fetotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene und andere toxische Wirkungen auf die Nachkommen ergeben. Bei Ratten wurden weder in der Elterngeneration noch bei den Nachkommen Fertilitätsstörungen durch Ranitidin beobachtet.

13.3 Pharmakokinetik

Unmittelbar nach intravenöser Verabreichung von 50 mg Ranitidin als Bolus wurden durchschnittliche Serumwerte von 2359 ng/ml bestimmt, nach 6 Stunden betragen sie im Mittel 243 ng/ml. Bei der Infusion von 0,125 mg Ranitidin/kg/Stunde lagen die durchschnittlichen Serumkonzentrationen nach 4 Stunden bei 280 ng/ml und nach 12 Stunden bei 461 ng/ml. Mit der Infusion von 0,25 mg Ranitidin/kg/Stunde wurden mittlere Serumkonzentrationen von 429 ng/ml nach 4 Stunden und von 740 ng/ml nach 12 Stunden erreicht. Die erforderliche Plasmakonzentration für eine 50%ige Säuresekreptionshemmung lag beim Erwachsenen in verschiedenen Untersuchungen im Mittel bei ca. 73–165 ng/ml.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 15%.

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 1,2–1,8 l/kg beim Erwachsenen. Messungen der totalen Clearance ergaben beim Erwachsenen Werte von durchschnittlich 570–710 ml/min.

Ranitidin wird in der Leber zu Ranitidin-N-Oxid, N-Desmethyranitidin, Ranitidin-S-Oxid und dem Furansäureanalogon verstoffwechselt. Nach intravenöser Verabreichung wird Ranitidin innerhalb von 24 Stunden zu ca. 70–80 % unverändert, bis zu 6 % in Form des N-Oxids und in geringem Maße in demethylierter, in S-oxidierter Form und als Furansäureanalogon über die Niere ausgeschieden. Beim Nierengesunden erfolgt die renale Ausscheidung überwiegend durch tubuläre Sekretion mit einer renalen Clearance von ca. 490–520 ml/min. Zusätzlich wird Ranitidin über die Galle ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Nierengesunden nach intravenöser Verabreichung ca. 2–2,5 Stunden. Sie ist beim niereninsuffizienten Patienten auf das 2- bis 3fache verlängert.

Ranitidin tritt nur in sehr geringer Menge in die zerebrospinale Flüssigkeit über.

Ranitidin passiert die Plazentaschranke. Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Ranitidingabe unter der Geburt sind beim menschlichen Neugeborenen im Nabelschnurblut Ranitidinkonzentrationen gemessen worden, die den mütterlichen Serumkonzentrationen entsprachen. 12 Stunden nach der Entbindung waren die Ranitidinblutspiegel der Neugeborenen sehr niedrig. Ranitidin geht in die Muttermilch über.

14. Sonstige Hinweise

keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren!

Vor Licht geschützt lagern!

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

OP mit

5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung N 1

18. Stand der Information

Juli 1998

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Korrespondenz
ratiopharm GmbH
89070 Ulm

Lieferanschrift
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Telefon: (07 31) 4 02 02
Telefax: (07 31) 4 02 73 30

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

Fachinfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf