

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORMOLOL 5 mg/5 ml IV Enjeksiyonluk Çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 1 ml enjeksiyonluk çözelti 1 mg metoprolol tartarat içerir. (Her 5 ml'lik ampulde 5 mg metoprolol tartarat bulunur.)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 45 mg

Sodyum hidroksit \*

Hidroklorik asit \*

\*pH 5-8'a ayarlamak için yeterli miktarda

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Supraventriküler taşiaritmiler.

Şüphelenilen veya tanısı konmuş miyokard enfarktüsünde ağrı, taşiaritmi ve miyokard iskemisinin profilaksi ve tedavisinde.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Supraventriküler taşiaritmi:

İlk başta, 5 mg'a (= 5 ml) kadar metoprolol dakikada 1-2 mg hızında intravenöz yoldan uygulanır. Bu uygulama, tatmin edici bir yanıt alınana kadar 5'er dakikalık aralıklarla tekrarlanabilir. Toplam 10-15 mg'lık bir doz genellikle yeterli olmaktadır (10-15 ml). Önerilen maksimum intravenöz doz 20 mg'dır (=20 ml).

Şüphelenilen ya da tanısı konmuş miyokard enfarktüsünde ağrı, taşiaritmi ve miyokard iskemisinin profilaksi ve tedavisinde:

Akut: İntravenöz yoldan 5 mg (= 5 ml) uygulanır. Doz, her 2 dakikada bir tekrarlanabilir, maksimum doz 15 mg'dır (=15 ml). Son enjeksiyondan 15 dakika sonra oral yoldan 6 saatte bir 50 mg metoprolol tartarat tableti verilir ve 48 saat boyunca devam edilir. Tedaviye metoprolol tablet formülasyonları ile oral yoldan devam edilmelidir.

Tedaviye ne zaman başlanmaması gerektiği ile ilgili bilgiler için Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4.

#### **Uygulama şekli:**

#### **NORMOLOL intravenöz yolla uygulanır.**

NORMOLOL'ün parenteral uygulaması, kan basıncı ve EKG ölçümlerinin yapılabileceği ve resüsitasyon için gerekli işlemlerin yapılabileceği yerlerde, uygun personelin denetiminde yapılmalıdır.

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

##### **Böbrek yetmezliği:**

Eliminasyon hızı böbrek fonksiyonlarından anlamlı derecede etkilenmediği için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Metoprolol genellikle, karaciğer sirozu olan hastalara ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara aynı dozda verilir. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri olan hastalarda (örneğin şant ameliyatı geçirmiş hastalarda) dozun azaltılması dikkate alınmalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda NORMOLOL tedavisi ile ilgili deneyim sınırlıdır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine veya diğer beta blokörlere aşırı duyarlılık
- Kardiyojenik şok
- Hasta sinüs sendromu (kalıcı bir pacemaker bulunmadığı sürece)
- İkinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler blok.
- Unstabil, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda (pulmoner ödem, hipoperfüzyon veya hipotansiyon)
- Beta reseptör agonistleri ile sürekli ya da intermitent inotropik tedavi olan hastalar

-Bradikardi (<45 kalp atım hızı/dk)

-Hipotansiyon

-Şiddetli periferik arteriyel dolaşım bozukluğu

-Metoprolol, şüpheli akut miyokard infarktüsünün bradikardi (<45 kalp atım hızı/dk), birinci derece kalp bloğu (P-Q aralığı >0.24 saniye) veya <100 mmHg sistolik kan basıncı ve/veya şiddetli kalp yetmezliği ile komplike olduğu durumlarda da kontrendikedir.

-Tedavi edilmemiş feokromositoma

-Metabolik asidoz

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şüphelenilen ya da tanısı konmuş kalp yetmezliği nedeniyle metoprolol tedavisine başlanan hastaların hemodinamik durumu 5 mg'lık üç intravenöz dozun her birinden sonra yakından izlenmelidir. Kalp atış hızı <40 atış/dakika, sistolik kan basıncı <90 mmHg ve P-Q aralığı >0.26 saniye ise veya dispnede ağırlaşma ya da soğuk terleme durumunda ikinci veya üçüncü doz verilmemelidir

NORMOLOL , diğer beta-blokörlerde olduğu gibi:

- Oral tedavi sırasında ani olarak kesilmemelidir. Mümkün olan durumlarda, NORMOLOL 10 – 14 günlük bir süre boyunca kademeli olarak kesilmeli, son 6 günde günlük 25 mg olacak şekilde azalan dozlarla uygulanmalıdır. İlacın kesilmesi sırasında hastalar, özellikle de bilinen iskemik kalp hastalığı olanlar yakın gözetim altında tutulmalıdır. Beta blokajının kesilmesi sırasında, ani ölüm dahil olmak üzere koroner olaylara dair risk artabilir.

- Dijitalizasyon ve/veya diüretik tedavisi, kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar veya kardiyak rezervi düşük olan hastalar için de düşünülmelidir. NORMOLOL kardiyak rezervi zayıf olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

- Kalp yetmezliği kontrol altına alındığında uygulanabilir.

- Hastalarda artan bradikardiye neden olabilir; böyle durumlarda NORMOLOLdozajı azaltılmalı veya kademeli olarak kesilmelidir.

- İletim süresi üzerindeki negatif etki nedeniyle, birinci derece kalp bloğu olan hastalara ancak dikkatle verilmelidir.

- Prinzmetal anjinası olan hastalarda, karşı konulamayan alfa reseptörü aracılı koroner arter

vazokonstriksiyonu nedeniyle anjina ataklarının sayısını ve süresini artırabilir. NORMOLOL bir beta1-selektif beta-blokerdir; sonuç olarak, kullanımı düşünülebilir ama son derece dikkatli olunmalıdır.

- Hem alerjenlere yönelik duyarlılığı, hem de anafilaktik reaksiyonların ciddiyetini artırabilir.
- Şiddetli periferik arteriyel dolaşım bozukluklarında kontrendike olmasına rağmen (bkz. Bölüm 4.3) daha düşük şiddetteki periferik arteriyel dolaşım bozukluklarını kötüleştirmediği de olasıdır.
- Cerrahiden önce, anestezi hastasının metoprolol almakta olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi uygulanan hastalarda beta-bloker tedavisinin kesilmemesi tavsiye edilmektedir. Metoprololün kesilmesinin uygun olduğu düşünülüyorsa, kesme uygulaması genel anesteziden en az 48 saat önce tamamlanmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda bradikardi, hipotansiyon ve inme (fatal sonuç dahil) ile ilişkilendirildiğinden, kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda rutin olarak yüksek dozda metoprolole başlanmasından kaçınılmalıdır. Ancak, bazı hastalarda ön ilaç uygulaması olarak bir beta-blokerin kullanılması istenen bir durum olabilir. Böyle durumlarda, miyokard depresyonu riskini minimuma indirmek için, negatif inotropik aktivitesi düşük düzeyde olan bir anestezi seçilmelidir.
- Akut hipogliseminin erken belirtilerini (özellikle taşikardi) maskeleyebilir. Selektif olmayan beta-bloklörlere göre, metoprolol tedavisinin karbonhidrat metabolizması ile etkileşme ve hipoglisemi belirtilerini maskeleyeme riski daha düşüktür.
- Tirotoksikoz semptomlarını maskeleyebilir.

Kardiyoselektif beta-blokerlerin akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisi selektif olmayan beta-blokerlerinkinden daha az olabileceği de, tüm beta-blokerlerde olduğu gibi bunların da reversibl obstrüktif havayolu hastalığı olan hastalarda kullanımından (kullanımları için ikna edici klinik nedenler olmadığı sürece) kaçınılmalıdır. Uygulamanın gerekli olduğu durumlarda, bu hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır. Bazı hastalarda beta2-bronkodilatatör (örn. terbutalin) kullanılması tavsiye edilebilir. NORMOLOL tedavisine başlandığında, Beta2-agonistin dozajının artırılması gerekebilir.

Hırıltı, astım veya başka herhangi bir solunum güçlüğü öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, kutunun içindeki kullanma talimatına bakılması söylenmelidir.

Tüm beta-blokörlerde olduğu gibi, psoriyazisi olan hastalarda NORMOLOL uygulanmadan önce dikkatle düşünülmelidir.

Feokromositomu olan hastalarda NORMOLOL tedavisi ile birlikte olarak bir alfa-blokör de verilmelidir.

Labil ve insüline bağımlı diyabette hipoglisemik tedaviyi ayarlamak gerekebilir.

Şiddetli malign hipertansiyonun başlangıç tedavisi, otoregülatör mekanizmaların bozulması ile birlikte oluşan diyastolik kan basıncında ani düşmeyi önleyecek şekilde tasarlanmalıdır.

Beta-blokörler ile tedavi edilen hastalara verapamil intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir ampulde 45 mg sodyum hidroklorür ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Metoprolol, sitokrom P450 izoenzimi CYP2D6'nın metabolik bir substratıdır. Enzim indükleyici ve enzim inhibe edici maddeler olarak etki gösteren ilaçlar metoprololün plazma düzeyi üzerinde etki gösterebilir. Enzim indükleyici ajanlar (örn. Rifampisin, barbitüratlar) NORMOLOL'un plazma konsantrasyonlarını düşürebilir, enzim inhibitörleri (örn. simetidin, propafenon, ritonavir, amiodaron, alkol ve hidralazin) ise plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.

Metoprolol verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum antagonistleri ile birlikte verildiğinde negatif inotropik ve kronotropik etkilerde artış olabilir. Beta-blokörler ile tedavi edilen hastalara verapamil tipi kalsiyum antagonistleri intravenöz yolla verilmemelidir.

Beta-blokörler antiaritmik ajanların (kinidin tipi ve amiodaron) negatif inotropik ve negatif dromotropik etkisini artırabilir.

İnhalasyon anestezipler, beta-blokör tedavisi gören hastalarda kardiyodepresan etkiyi güçlendirebilir.

İndometasin ve diğer prostaglandin sentetaz inhibe edici ilaçlar ile birlikte tedavi beta-blokörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Metoprololün ve diğer antihipertansif ilaçların kan basıncı üzerindeki etkileri genellikle

aditifdir. Trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar ve fenotiyazinler gibi diğer antihipertansif ilaçlar ile veya kan basıncını düşürebilen ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Ancak antihipertansif ilaç kombinasyonları sıklıkla hipertansiyon kontrolünde iyileşme sağlayabilmektedir.

Beta blokörler ile ilişkili dijital glikosidler, atrioventriküler iletim zamanını artırabilir veya bradikardiye neden olabilir.

Beta-blokaj uygulanan hastalara adrenalin (epinefrin) uygulanması kan basıncının yükselmesine ve bradikardiye neden olabilir; ama beta1-selektif ilaçlarda bu durumun meydana gelme olasılığı daha düşüktür.

NORMOLOL normal terapötik dozlarda sempatomimetik ajanların beta1 etkilerini antagonize eder, ama beta2-agonistlerin bronkodilatatör etkileri üzerinde küçük bir etki göstermesi beklenir.

Metoprolol, lidokainin eliminasyonunu bozabilir.

Diğer beta-blokörlerde olduğu gibi, nifedipin gibi dihidropiridinlerle eşzamanlı tedavi hipotansiyon riskini arttırabilir ve latent kardiyak yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliği görülebilir.

Oral antidiyabetik ajanlar ve insülin dozajları, beta-blokör alan hastalarda yeniden ayarlanmalıdır.

Beta-blokörler periferik dolaşımı etkileyebileceğinden, ergotamin gibi benzer aktiviteye sahip ilaçlar ile aynı anda verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Beta-blokör ile uygulanan klonidin tedavisinin kesilmesi düşünülüyorsa, beta-blokör tedavisi klonidin tedavisinden birkaç gün önce kesilmelidir.

Metoprolol ile birlikte, sempatik ganglion bloke edici ajanlar, diğer beta-blokör ilaçları (göz damlaları gibi) ya da MAO inhibitörü kullanan hastalar yakından izlenmelidir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

Metoprololün pediyatrik kullanımını tavsiye etmek için yeterli çalışma yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için ve doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) için yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Metoprolol, gebelik dönemi içinde zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. Genel olarak,  $\beta$ -blokerler, büyüme geriliği, intrauterin ölüm, düşük ve erken doğum ile ilişkili plasental perfüzyonu azaltır. Metoprolol ile tedavi edilen gebelerde uygun maternofetal izlemin yapılması önerilmektedir.

Diğer tüm beta-blokörlerde olduğu gibi, NORMOLOL fetüste, yenidoğanda özellikle bradikardi ve hipoglisemi gibi yan etkilere neden olabilir. Yenidoğanda artan kardiyak ve pulmoner komplikasyon riski vardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Emzirme tavsiye edilmez. Eğer anne normal terapötik dozlarla tedavi edilirse, anne sütü yoluyla alınan metoprolol miktarı yenidoğanda belirgin beta bloke edici etkiler oluşturmamalıdır. Ancak diğer tüm beta-blokörlerde olduğu gibi, NORMOLOL emzirilen bebekte özellikle bradikardi ve hipoglisemi gibi yan etkilere neden olabilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği/Fertilite ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

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

NORMOLOL'un makineleri sürme becerisine etkisi olabilir. Sersemlik hali, baş dönmesi veya yorgunluk oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Aşağıdaki olaylar rutin kullanımdan veya klinik çalışmalarda advers olay olarak raporlanmıştır. 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).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: Önceden mevcut şiddetli periferik dolaşım bozuklukları olan hastalarda gangren

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Depresyon, kabus, insomnia

Seyrek: sinirlilik, anksiyete

Çok seyrek: Konfüzyon, halusinasyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Konsantrasyon bozukluğu, somnolans, parestezi

Çok seyrek: Amnezi/unutkanlık, tat bozuklukları

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozuklukları, gözlerde kuruluk ve/veya kızarıklık, konjunktivit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Çok seyrek: Kulak çınlaması

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Bradikardi, palpitasyon

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği semptomlarının kötüleşmesi, akut miyokard infarktüsü\* olan hastalarda kardiyojenik şok, birinci derece kalp bloğu

Seyrek: AV-ileti zamanında uzama, kalp aritmileri, kardiyak iletim bozuklukları

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Postürel bozukluklar (çok nadiren senkop ile birlikte)

Seyrek: Raynaud fenomeni



Çok seyrek: Mevcut intermitan klodikasyonda artış

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Egzersiz sonrası nefes darlığı

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Seyrek: Rinit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, diyare ve kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Seyrek: Ağız kuruluğu

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Transaminazlarda artış

Çok seyrek: Hepatit

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü (psoriyaziform ürtiker ve distropik deri lezyonları formunda), terlemede artış

Seyrek: Saç dökülmesi

Çok seyrek: Fotosensitivite reaksiyonları, psoriasiste ağırlaşma

### **Kas- iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor Yaygın olmayan: Kas krampları

Çok seyrek: Artralji

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: İmpotans/cinsel disfonksiyon

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Ellerde ve ayaklarda soğukluk

Yaygın olmayan: Prekordiyal ağrı, ödem

### **Tetkikler**

Yaygın olmayan: Kilo artışı

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, pozitif anti-nükleer antikorlar (SLE ile ilişkili olmayan).

\* Akut miyokard infarktüsü olan 46.000 hastada yapılan bir çalışmada plaseboya karşı %0,4'lük aşırı sıklık; bu çalışmada şok risk indeksi düşük olan hastalardan oluşan bir hasta alt setinde kardiyojenik şok sıklığı metoprolol grubunda %2,3, plasebo grubunda ise %1,9 olarak bulunmuştur.

Killip sınıf I'deki hastalar için karşılık gelen aşırı sıklık %0,7 olarak bulunmuştur (metoprolol %3,5, plasebo %2,8).

Şok risk indeksi, her bir hastada yaş, cinsiyet, zaman gecikmesi, Killip sınıfı, kan basıncı, kalp atış hızı, EKG anormalliği ve hipertansiyon öyküsü temel alınarak elde edilen mutlak şok riskine dayanılarak belirlenmiştir. Şok risk indeksi düşük olan hasta grubu, metoprololün akut miyokard infarktüsü için endike olduğu hastalara karşılık gelmektedir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar:

Doz aşımının semptomları hipotansiyon, kalp yetmezliği, bradikardi ve bradiaritmi, kardiyak iletim bozuklukları ve bronkospazmı içerebilir.

Tedavi:

Uygun destek önlemleri, takip ve gözlem sağlayabilecek bir tesiste bakım sağlanmalıdır.

Bradikardi ve iletim bozukluklarını tedavi etmek için atropin, adrenostimülan ilaçlar ya da pacemaker verilmelidir.

Hipotansiyon, akut kalp yetmezliği ve şok; uygun hacim yüklemesi, glukagon enjeksiyonu (eğer gerekiyorsa, ardından bir intravenöz glukagon infüzyonu), intravenöz olarak dobutamin gibi adrenostimülan ilaçların ve vazodilatasyon varlığında beraberinde  $\alpha_1$  reseptör agonistik ilaçların

uygulanmasıyla tedavi edilir. İntravenöz olarak Ca<sup>2+</sup> kullanılması da düşünülebilir.

Bronkospazm, genellikle bronkodilatatörlerle tersine döndürülebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Beta blokör ajanlar, selektif

ATC kodu: C07A B02

Etki Mekanizması:

Metoprolol, yarışmalı bir beta-adrenoseptör antagonistidir. Tercihen beta-adrenoseptörleri inhibe etmek için hareket eder (bir miktar kardiyoselektivite sağlar), intrinsik sempatomimetik aktiviteden (kısmi agonist aktivite) yoksundur ve propranololün potensi ile karşılaştırılabilir beta-adrenoseptör bloke etme aktivitesine sahiptir.

Farmakodinamik Etkiler:

Kalp üzerindeki negatif kronotropik etki, metoprolol uygulamasının tutarlı bir özelliğidir. Böylece, akut uygulamadan sonra kalp debisi ve sistolik kan basıncı hızla düşer.

### **Klinik etkililik ve güvenlilik**

Tedavi etme amacına yönelik COMMIT analizi, EKG anormalliklerini (örneğin ST elevasyonu, ST çökmesi veya sol dal bloğu) destekleyen şüpheli akut miyokard enfarktüsü semptomlarının başlamasından sonraki 24 saat içinde hastaneye başvuran 45.852 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele olarak metoprolol (15 mg'a kadar intravenöz, ardından 200 mg oral) veya plaseboya ayrıldı ve taburcu olana kadar veya 4 haftaya kadar hastanede tedavi edildi. İki eş-birincil sonuç şunlardı: (1) ölüm, yeniden enfarktüs veya kardiyak arrestin bileşimi; ve (2) planlanmış tedavi süresi boyunca herhangi bir nedenle ölüm. Eş-birincil sonuçların hiçbiri metoprolol ile önemli ölçüde azalmadı. Bununla birlikte, metoprolol tedavisi, yeniden enfarktüs ve ventriküler fibrilasyonu olan daha az insanla, ancak başvurudan sonraki ilk gün boyunca artan kardiyojenik şok oranıyla ilişkilendirildi. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda önemli derecede net tehlike vardı. Özellikle 0-1 gün sonra stabil olanlarda orta derecede net fayda vardı.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Genel özellikler:

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra emilim tamamlanır.

Dağılım:

Metoprololün plazma proteinine bağlanması düşüktür, yaklaşık %5-10. Metoprolol, kan beyin bariyeri ve plasentayı geçer, maternal ve fetus konsantrasyonları eşittir. Biyotransformasyon: Metoprolol öncelikle karaciğerde CYP2D6 izoenzimleri tarafından oksidatif metabolizmaya maruz kalır.

Eliminasyon:

Metoprolol, esas olarak hepatik metabolizma ile elimine edilir. Plazma yarı-ömrü 3,5 saattir (aralık 1-9 saat).

Bir kural olarak, bir oral dozun %95'inden fazlası idrarda saptanabilir. Verilen oral dozun yaklaşık %5'i ve bir intravenöz dozun %10'u değişmemiş durumda idrarla atılır, bu oran izole olgularda %30'a çıkmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma düzeyleri, doz ile ilişkili biçimde doğrusal olarak artar.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Metoprolol tartaratin güvenilirlik profili yıllarca klinik kullanımın ardından ortaya konduğu için pre-klinik bilgiler dahil edilmemiştir. Lütfen bölüm 4'e bakınız.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür, \*sodyum hidroksit, \*hidroklorik asit, enjeksiyonluk su

\* pH 5.0-8.0'a ayarlamak için yeterli miktarda

NORMOLOL ampul'un pH'sı 6 civarındadır.

### **6.2 Geçimsizlikler**

İnfüzyon için 1000 ml'lik aşağıdaki solüsyona 40 mg metoprolol'e tekabül eden NORMOLOL ampul 1 mg/mL eklenebilir; Sodyum klorür 9 mg/mL, Mannitol 150 mg/mL, Glukoz 100 mg/mL, Glukoz 50 mg/mL, Fruktoz 200 mg/mL, İnvertoz 100 mg/mL, Ringer, Ringer-Glukoz, Ringer-Asetat. NORMOLOL'ü Macodex'e ilave etmek uygun değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

İnfüzyon çözeltisi ile seyreltilen ampul 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 12 saat içinde kullanılmalıdır.

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Bir kutuda 1 adet 5 ml'lik renksiz, şeffaf, tip I cam ampul bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sk. No.23

Bağcılar/ İstanbul

Telefon: (0212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2020/35

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26/02/2020

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**