

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 45.0 mg

Sodyum hidroksit *

Hidroklorik asit *

*pH 5.0-8.0'a ayarlamak için yeterli miktarda

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Supraventriküler taşiaritmiler.

Şüphelenilen veya tanısı konmuş miyokard infarktüsünde 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 infarktüsünde 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 veya kontrollü salımlı tablet 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.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

-Kardiyojenik şok

-Hasta sinüs sendromu

-İkinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler blok.

-Unstabil, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda (pulmoner ödem, hipoperfüzyon veya hipotansiyon) ve beta reseptör agonistleri ile sürekli ya da intermitent inotropik tedavi olan hastalar

-Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon. Metoprolol, akut miyokard infarktüsü geçirdiğinden şüphelenilen hastalarda, kalp hızı dakikada 45'in altında, P-Q aralığı 0.24 saniyeden uzun ya da sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altında olduğu sürece

kullanılmamalıdır.

-Supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde, NORMOLOL sistolik kan basıncı 110 mm Hg'nin altında olan hastalara uygulanmamalıdır.

-Gangren tehdidi olan ciddi periferik vasküler hastalık.

-Bileşimindeki herhangi bir maddeye ya da diğer beta-blokerlere bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Verapamil beta-bloker tedavisi gören hastalara intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

Şüphelenilen ya da tanısı konmuş kalp yetmezliği nedeniyle metoprolol tedavisine başlanan hastaların hemodinamik durumu her dozdan sonra yakından izlenmelidir. Dispne de ağırlaşma ya da soğuk terleme durumunda tedavi kesilmelidir.

Metoprolol, periferik arteriyel dolaşım bozukluğunun semptomlarında şiddetlenmeye yol açabilir (örneğin intermittent claudication-kesik kesik topallama). İleri derecede böbrek yetmezliğinde, metabolik asidoz ile birlikte görülen akut ciddi tabloda, digital preparatları ile kombine tedavide dikkatli olunmalıdır.

NORMOLOL, gizli ya da tanısı konmuş kalp yetmezliği olan hastalarda gerekli tedaviler ile birlikte kullanılmalıdır.

Prinzmetal angina'sı olan hastalarda angina nöbet sayısı ve şiddeti, alfa reseptörler aracılığı ile oluşan koroner spazm nedeniyle artabilir. Bu nedenle, prinzmetal anginası olan hastalarda selektif olmayan beta blokerler kullanılmamalı, selektif beta-1 blokerler ise dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşiyal astım veya diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan hipertansif hastaların tedavisi sırasında ek olarak bir bronkodilatatör tedavisi de uygulanmalıdır. Bu durumda beta₂ agonist dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

Selektif olmayan beta-blokerlere göre, metoprolol tedavisinin karbonhidrat metabolizması ile etkileşme ve hipoglisemi belirtilerini maskeleye riski daha düşüktür.

Çok ender olarak, daha önceden var olan orta derecedeki bir atriyoventriküler bloğun şiddetlenmesi (muhtemelen AV bloğa yol açar) mümkündür.

Beta blokerler ile tedavi, olası bir anafilaktik reaksiyonun tedavisini zorlaştırır. Feokromasitoması olan bir hastaya NORMOLOL tedavisi ile birlikte bir alfa bloker de verilmelidir.

NORMOLOL tedavisinin kesilmesi gerekiyorsa, tedavi 2 hafta içinde doz yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Aksi takdirde miyokard infarktüs riskinin artması ile birlikte angina

pektoris belirtileri ağırlaşabilir.

Ameliyattan önce anesteziste hastanın metoprolol kullandığı belirtilmelidir. Ameliyata girecek hastalarda beta-bloker tedavisinin kesilmesi önerilmez. Kardiyak cerrahi dışında ameliyatlara girecek hastalarda yüksek dozda metoprolol tedavisine başlamaktan kaçınılmalıdır, çünkü kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda ölümcül sonuçlara yol açan bradikardi, hipotansiyon ve inme ile bağlantılı bulunmuştur.

Kalp hızı dakikada 40'ın altında, sistolik kan basıncı 90 mmHg'den düşük ve P-Q aralığı 0.26 saniyeden uzun ise ikinci ya da üçüncü dozlar uygulanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metoprolol bir CYP2D6 substratıdır. CYP2D6' yı inhibe eden ilaçlar (örn. ritonavir, kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, selekoksib, propafenon ve difenhidramin) metoprololün plazma konsantrasyonlarını etkileyebilirler. Bu ilaçlar ile tedaviye başlanıldığında, NORMOLOL ile tedavi edilen hastalardaki doz miktarının azaltılması gerekebilir.

NORMOLOL aşağıdaki belirtilen ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır:

Barbitürik asit türevleri: Barbitüratlar (pentobarbital ile yapılan çalışma) enzim induksiyonu ile metoprololün metabolizmasını hızlandırır.

Propafenon: Metoprolol ile tedavi edilen 4 hastaya propafenon verildiğinde, metoprololün plazma konsantrasyonu 2-5 katına çıkmış, 2 hastada metoprolole özgü yan etkiler ortaya çıkmıştır. Etkileşim 8 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışma ile teyid edilmiştir. Propafenon ile etkileşim, propafenonun kinidine benzer şekilde, muhtemelen sitokrom P450 2D6 aracılığı ile metoprololün metabolizmasını inhibe etmesi şeklinde açıklanabilir. Propafenonun ayrıca beta bloker etkisi olması nedeniyle bu kombinasyonun uygulanması zordur.

Verapamil: Verapamilin beta bloker ilaçlarla (atenolol, propranolol ve pindolol) birlikte kullanılması bradikardiye ve kan basıncının düşmesine yol açar. Verapamil ve beta blokerler birlikte kullanıldığında, AV-ileti ve sinüs düğümü fonksiyonu üzerine aditif inhibitör etki gösterirler.

Aşağıda belirtilen kombinasyonlarda NORMOLOL dozunun ayarlanması gerekebilir:

Amiodaron: Bir vaka raporunda amiodaron ile tedavi edilen hastalara metoprolol verildiğinde belirgin sinüs bradikardisi gelişebileceği bildirilmiştir. Amiodaronun yarılanma süresi çok uzun

olduğundan (ortalama 50 gün) etkileşim, ilaç kesildikten sonra uzun müddet devam eder.

Antiaritmikler, sınıf I: Sınıf I antiaritmiklerin ve beta blokerlerin birlikte kullanılması, negatif inotropik etkilerinin aditif olması nedeniyle, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ciddi hemodinamik yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu kombinasyon ayrıca “hasta sinüs sendromu”nda ve patolojik atriyoventriküler ileti bozukluğunda kullanılmamalıdır. Bu etkileşim disopiramid ile yapılan çalışma ile belgelenmiştir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar/antiromatizmal ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ-antiflojistik ilaçların, beta blokerlerin antihipertansif etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Çalışma temel olarak indometasin ile yapılmıştır. Bu etkileşim muhtemelen sulindak ile görülmez. Diklofenak ile negatif etkileşim çalışması yapılmıştır.

Difenhidramin: Difenhidramin, hızlı hidroksilasyon olan bireylerde CYP 2D6 aracılığıyla metoprololün alfa-hidroksimetoprolole dönüşmesi şeklindeki klerensini azaltır (2.5 kat). Böylece metoprololün etkisi artar.

Dijital glikozitler: Beta blokerler ile ilişkili dijital glikosidler, atrioventriküler iletim zamanını artırabilir veya bradikardiye neden olabilir.

Diltiazem: Diltiazem ve beta blokerlerin birlikte kullanılması AV-ileti ve sinüs düğümü fonksiyonu üzerine aditif inhibitör etki gösterir.

Diltiazem ile metoprolol birlikte kullanıldığında belirgin bradikardi görülmüştür (vaka raporları).

Epinefrin: 10 vaka raporunda, selektif olmayan beta bloker (pindolol ve propranolol dahil) kullanan hastalara epinefrin (adrenalin) verildiğinde ileri derecede hipertansiyon ve bradikardi olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Ayrıca epinefrin içeren lokal anesteziğin damar içine uygulanmasının da aynı etkileri gösterebileceği bildirilmiştir. Kardiyoselektif beta blokerler kullanıldığında risk daha azdır.

Fenilpropanolamin: Sağlıklı gönüllülerde fenilpropanolamin (norepinefrin) 50 mg tek doz uygulandığında diyastolik kan basıncını patolojik değerlere yükseltebilir. Propranolol, fenilpropanolamin ile yükselen kan basıncını genellikle düşürür. Bununla birlikte, beta

blokerler paradoksal olarak yüksek doz fenilpropanolamin alan hastalarda hipertansif reaksiyonları şiddetlendirebilir. Birkaç vakada, tek başına fenilpropanolamin kullanan hastalarda hipertansif kriz görüldüğü belirtilmiştir.

Kinidin: Kinidin, hızlı hidroksilasyon olanlarda (İsveç popülasyonunun %90'ından fazla) metoprololün metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeyini ve dolayısıyla beta bloker etkisini artırır. Benzer etkileşim aynı enzimle (CYP 2D6) metabolize olan diğer beta blokerlerle de görülebilir.

Klonidin: Klonidinin ani kesilmesine bağlı hipertansif reaksiyon, beta blokerlerle birlikte kullanıldığında şiddetlenebilir. Beta-bloker ile uygulanan klonidin tedavisinin kesilmesi düşünülüyorsa, beta-bloker tedavisi klonidin tedavisinden birkaç gün önce kesilmelidir.

Rifampisin: Rifampisin metoprololün metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeyini düşürür. Metoprolol ile birlikte, diğer beta-bloker ilaçları (göz damlaları gibi) ya da MAO inhibitörü kullanan hastalar yakından izlenmelidir.

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

Beta-bloker alan hastalarda, oral antidiyabetiklerin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Eşzamanlı olarak simetidin veya hidralazin uygulandığında metoprololün plazma konsantrasyonu artabilir.

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)

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.

Gebelik dönemi

Metoprolol, gebelik dönemi içinde zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. Beta-blokerler fetüs, yeni doğan bebeklerde bradikardi gibi yan etkilere yol açabilir. Gebeliğin son üç ayında ve doğum esnasında kullanılırken bu konu göz önünde tutulmalıdır.

NORMOLOL tedavisi planlanan doğum zamanından 48-72 saat önce azaltılarak kesilmelidir. Eğer bu mümkün değil ise, yeni doğan bebek 48-72 saat boyunca, beta blokaj semptomlarının (kalp ve akciğer komplikasyonları) tespit edilebilmesi için gözlem altında tutulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Metoprolol, emzirme dönemi içinde zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. Metoprolol annenin plazmasında bulunan miktarın yaklaşık 3 katına karşılık gelen miktarda anne sütüne geçmektedir. Fakat terapötik dozlarda uygulandığında anne sütü ile beslenen çocuk üzerinde zararlı reaksiyonlara neden olabilecek risk düşüktür.

Yine de anne sütü ile beslenen bebek beta blokaj belirtileri açısından izlenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/Fertilite ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uygulanabilir değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür.

Metoprolol kullanımına bağlı istenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıf ve sıklıklarına göre verilmiştir.

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

Seyrek: Trombositopeni

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Depresyon, kabus, uyku bozuklukları

Seyrek: Unutkanlık, konfüzyon, sinirlilik, anksiyete, halusinasyon

Bilinmiyor: Konsantrasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları, gözlerde kuruluk ve/veya kızarıklık

Bilinmiyor: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi, palpasyon

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, kalp yetmezliği belirtilerinde geçici ağırlaşma, akut miyokard infarktüsülü hastalarda kardiyojenik şok

Seyrek: AV-ileti zamanında uzama, kalp aritmileri

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ekstremitelerde soğuma

Seyrek: Senkop

Bilinmiyor: Şiddetli periferik vasküler bozukluğu olan hastalarda gangren

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Egzersiz sonrası nefes darlığı

Yaygın olmayan: Bronşiyal astımı veya astmatik problemleri olan hastalarda bronkospazm

Bilinmiyor: Rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve kabızlık

Seyrek: Tat alma bozuklukları

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Transaminazlarda artış

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Psoriasisde ağırlaşma, fotosensitivite reaksiyonları, hiperhidroz, saç dökülmesi

Kas- iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas krampları, artralji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Geri dönüşümlü libido disfonksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:Yorgunluk

Yaygın olmayan: Kilo artışı, ödem

NORMOLOL'ün intravenöz yoldan uygulanmasının ardından izole vakalarda kan basıncında klinik anlamda bir düşüş meydana gelebilir.

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

Toksisite:

Bir yetişkinde 7.5 g letal toksikasyona neden olmuştur. 5 yaşında bir çocukta 100 mg, gastrik lavajdan sonra hiçbir semptom göstermemiştir. Bir yetişkinde 1.4 g, 12 yaşında bir çocukta 450 mg orta derecede toksisiteye neden olmuştur. Bir yetişkinde 2.5 g ciddi toksisiteye, 7.5 g'da ise çok ciddi intoksikasyon görülmüştür.

Doz Aşımı Belirtileri:

En önemlisi kardiyovasküler semptomlardır, fakat bazen özellikle çocuk ve genç yetişkinlerde merkezi sinir sistemi semptomları ve solunum depresyonu ön plana çıkabilir. Bradikardi, AV-blok I-III, QT -uzaması (olağanüstü durumlar), asistol, kan basıncının düşmesi, yetersiz periferik dolaşım, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, solunum depresyonu, apne.

Diğer Belirtiler: Yorgunluk, konfüzyon, bilinç kaybı, titreme, kramplar, terleme, parestezi,

bronkospazm, bulantı, kusma, muhtemelen özofagus spazmı, hipoglisemi (özellikle çocuklarda) veya hiperglisemi, hiperkalemi, böbreklere etki, geçici miyastenik sendrom görülebilir. Beraberinde alkol, antihipertansifler, kinidin veya barbituratların alınması hastanın durumunu kötüleştirebilir. Doz aşımının ilk belirtileri ilaç alımından 20 dakika ila 2 saat sonra görülmektedir.

Tedavi:

Gerekirse aktif kömür ya da mide lavajı. Gastrik lavajdan önce vagal stimülasyon riskine karşı atropin (intravenöz yoldan; yetişkinlere 0.25-0.50 mg, çocuklara 10-20 mcg/kg) verilmelidir. Duruma göre entübasyon ve suni solunum uygulanır. Plazma hacmi yeterli sıvı desteği ile korunur. Glukoz infüzyonu yapılır. EKG izlenir. İntravenöz yoldan 1.0 –2.0 mg atropin (vagal stimülasyonu önlemek için) verilir, gerekirse tekrarlanabilir.

Miyokardiyal depresyonda: Dobutamin veya dopamin infüzyonu ve kalsiyum glubiyonat (9 mg/mL 10-20 mL) verilir. İntravenöz yoldan bir dakikadan daha uzun sürede 50-150 mcg/kg glukagon verilir, daha sonra infüzyon şeklinde uygulanabilir. Amrinon da verilebilir. Bazı durumlarda epinefrin eklenmesinin de yararlı olduğu görülmüştür. QRS kompleksinde genişleme ve aritmilerde sodyum (klorür veya bikarbonat şeklinde) infüzyonu uygulanır. Pacemaker gerekli olabilir. Kalp durması halinde uzun süre resusitasyon gerekli olabilir. Bronkospazma görüldüğünde, terbütalin (enjeksiyon veya inhalasyon şeklinde) verilebilir. Semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta-reseptör blokerü

ATC kodu: C07A B02

Miyokard infarktüsünde metoprolol ile intravenöz tedavi, göğüs ağrısını azaltır, atriyal fibrilasyon ve atriyum flutter insidansını düşürür. Erken uygulamanın (ilk semptomlar görülmeye başladıktan sonraki 24 saat içinde) miyokard infarktüsünün gelişmesini sınırlamaya katkısı vardır. Erken yapılan uygulamalar tedaviden elde edilecek faydayı artırır. Paroksizmal atriyal taşikardi ve atriyal fibrilasyon/flutter'li hastalarda ventriküler kalp hızını azaltır.

Metoprolol, β_1 -selektif reseptör blokeridir, kalpteki β_1 reseptörlerini, periferik damarlar ve bronşlardaki β_2 reseptörlerini bloke etmek için gereken dozlardan daha düşük dozlarda bloke eder. Artan dozlarda β_1 adrenerjik reseptörlere selektivitesi azalabilir.

Metoprololün beta adrenerjik reseptörlere agonist etkisi yoktur ve membran stimülasyonu etkisi çok düşüktür. Beta blokerlerin negatif inotropik ve kronotropik etkileri vardır.

Metoprolol tedavisi, fiziksel ve mental stres sırasında salgılanan katekolaminlerin etkisiyle ortaya çıkan kalp hızı, kalp debisi ve kan basıncı artışını azaltır. Adrenal bezlerden adrenalin salgısının yükselmesi ile birlikte görülen stres durumlarında, metoprolol normal fizyolojik vasküler dilatasyonu engellemez.

Metoprolol, terapötik dozlarda, bronş kasları üzerinde, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az kontraksiyona neden olur. Metoprololün bu özelliği, bronşiyal astım ya da ilerlemiş obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda β_2 -adrenerjik reseptör agonistleri ile birlikte tedavi olanağı sağlar.

Metoprolol, insülin salgılanmasını ve karbonhidrat metabolizmasını, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az etkiler, bu nedenlerle diabetes mellitus hastalarında da kullanılabilir.

Metoprolol, selektif olmayan beta blokerlere göre hipoglisemideki taşikardi gibi kardiyovasküler yanıtları daha az etkiler ve kan şekerinin normal düzeye dönmesi daha hızlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Veri mevcut değildir.

Dağılım:

İntravenöz enjeksiyondan sonra metoprolol 5-10 dakika boyunca hızlıca dağılır. Plazma seviyeleri 5-20 mg aralığında uygulanan dozlar ile lineer bir ilişki göstermektedir. Metoprololün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olup, yaklaşık % 5-10'dur.

Biyotransformasyon:

Metoprolol karaciğerde temel olarak CYP2D6 enzimi ile metabolize olur. Plazmada 3 temel metabolit saptanmıştır, hiçbirinin klinik açıdan belirgin beta bloker etkisi yoktur.

Eliminasyon:

Plazmadaki yarı ömrü 3-5 saattir. Verilen metoprolol dozunun yaklaşık % 5'i idrarla değişmeden, geri kalan kısmı metabolitleri şeklinde böbrekler yolu ile atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metoprolol, klinik açıdan geniş ölçüde incelenmiştir. İlgili bilgiler Kısa Ürün Bilgisi'nin

diğer bölümlerinde bulunabilir.

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

40 mg metoprolole eşdeğer miktarda NORMOLOL ampul 1 mg/mL aşağıdaki infüzyon solüsyonlarının 1000 mL'sine 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuğu Sk. No.18

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