metoprolol. These effects may be increased if concomitant ingestion of alcohol or by switching to another drug.

Interaction with other drugs, other forms of interactions:
Pharmacokinetic interactions: The patients treated with ophthalmic ganglion blocking drugs (for example with other beta-blockers (eg ophthalmic solution) or MAO inhibitors should be carefully monitored for side reaction (Contra-indications).
If treatment with clonidine is stopped when co-administered with metoprolol, treatment should be discontinued several days before the withdrawal of clonidine.
Patients should be monitored for each form of negative chronotropic and inotropic effects when co-administered with metoprolol with calcium channel blockers such as verapamil or diltiazem or antiarrhythmics. Calcium channel blockers such as verapamil should not be administered intravenously to patients treated with beta-blockers (see contra-indications).
Class I antiarrhythmics and beta blockers which have negative inotropic effect cause negative therapeutic effects in patients with left ventricular failure. The association should also be avoided in case of sick sinus syndrome and conduction disorders.
Interactions are best documented for disopyramide (see section Contra-indications).
In patients treated with beta-blockers, inhaled anesthetics may increase the beta-blockers bioavailability.
Metoprolol may increase the effect of concomitant hypotensive drugs.
If metoprolol is coadministered with noradrenaline, adrenaline or other sympathomimetics, the blood pressure may increase significantly.
There may be a sharp decrease in heart rate and cardiac conduction during concomitant treatment with metoprolol and reserpine, alpha-methyldopa, clonidine, guanfacine and cardiac glycosides. Patients receiving concomitant treatment with other beta-blockers (eg timolol eye drops) should be carefully observed for bradycardia. Metoprolol can alleviate symptoms of hypoglycaemia, particularly tachycardia. Beta adrenergic receptor blockers can inhibit insulin release in patients with type 2 diabetes. Regular check glucose and antidiabetic treatment (insulin and oral agents) should be planned accordingly.
Concomitant use of indomethacin or other prostaglandin synthesis inhibitor may reduce the antihypertensive effect of beta-blockers. When, in certain circumstances, it is deemed advisable with beta-blockers is administered acrinolan, cardioselective beta-blockers affect the regulation of blood pressure less significantly less than non-selective beta-blockers.
The effect of adrenalone in the treatment of anaphylactic reactions may be reduced in patients treated with beta-blockers (see section Warning and precautions for use).
Pharmacokinetic interactions: Drugs with inducing or inhibiting of enzyme affect plasma levels of metoprolol, that may cause increase the metabolism of metoprolol, thereby reducing plasma levels of metoprolol, while cimetidine, quinidine and hydralazine may increase the plasma concentration of metoprolol. Metoprolol is metabolized primarily but not exclusively by isoenzyme (CYP) 2D6 of cytochrome P450 (see section Pharmaco-kinetic properties). Substances inhibit CYP2D6, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as paroxetine, fluoxetine and sertraline, diphenhydramine, hydroxychloroquine, celecoxib, terbinafine, quinolines (eg, chlorpromazine, trifluoromazine, chlorpiethixene) and, possibly, propafenone, can increases plasma levels of metoprolol.
It was also reported for amiodarone and quinidine (antiarrhythmics) that inhibit CYP 2D6.
Clearance of other drugs (eg lidocaine) may be reduced due to metoprolol.

Incompatibilities:
None known. Because there're no studies of incompatibilities, do not mix this drug with other drugs.

Undesirable effects:
The following adverse drug reactions have been reported (sorted according to MedDRA System Organ Classes): very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100, <1/10); uncommon (≥ 1/1000, <1/100); rare (≥ 1/10000, <1/1000); very rare (< 1/10000).
Blood and the lymphatic system disorders:
Very rare: thrombocytopenia, leucopenia.
Endocrin disorders:
Rare: worsening of slow diabetes.
Metabolic and nutrition disorders
Uncommon: weight gain.
Psychiatric disorders:
Uncommon: depression, decreased mental alertness, insomnia or somnolence, nightmares.
Rare: restlessness, anxiety.
Very rare: hallucination, mood disorders.
Eye disorders:
Rare: visual disturbances, dry eyes and/or eye irritation.
Nervous system disorders:
Common: dizziness, headache.
Uncommon: paresthesia.
Ear and labyrinth disorders:
Very rare: tinnitus, hearing disorders.
High doses: acoustic sensitivity diminished.
Cardiac disorders
Common: bradycardia, balance disorders, palpitations.
Uncommon: temporary worsening of existing cardiac heart failure, block first degree atrioventricular, chest pain.
Rare: functional cardiac symptoms, cardiac arrhythmias, cardiac conduction disorders.
Vascular disorders
Common: orthostatic hypotension (occasionally with syncope).
Uncommon: oedema, Raynaud's phenomenon.
Very rare: gangrene in patients with pre-existing severe peripheral circulatory disorders.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Common: excretional dyspnea.
Uncommon: bronchospasm.
Rare: rhinitis.
Gastrointestinal disorders:
Common: nausea and, abdominal pain, diarrhea or constipation.
Uncommon: vomiting.
Rare: dryness of the mouth.
Very rare: taste disturbances.
Hepatobiliar disorders:
Rare: disturbance s of liver function, rise in hepatic enzymes.
Very rare: hepatitis.
Skin disorders:
Uncommon: skin rash (in the form of urticaria, psoriasiform and dystrophic skin lesions).
Rare: loss of hair.
Very rare: photosensitivity, worsening of psoriasis.
Musculoskeletal and conjunctive tissue disorders:
Uncommon: muscle cramps.
Very rare: arthritis, arthralgia.
Urogenital system:
Rare: disturbances of libido and potency, Peyronie's disease.
General disorders and administration site conditions:
Common: oedema.
If any undesirable effects occur, inform a doctor or pharmacist.

Overdoses:
Poisoning due to an overdose of metoprolol tablets may lead to severe hypotension, sinus bradycardia, atrioventricular block, heart failure, cardiogenic shock, cardiac arrest, bronchospasm, impairment of consciousness, coma, seizures, hemiplegia, cyanosis, hypoglycaemia and, occasionally, hyperkalaemia. The first manifestations usually appear 20 minutes to 2 hours after drug ingestion.
Therapeutic measures in case of overdose:
Activated charcoal and gastric lavage (if is necessary) is administered. In case of severe hypotension, bradycardia and risk of heart failure, the patient should receive beta1 agonists (eg prenalterol) intravenously (2-5 mg, 2-5 minutes or as continuous infusion until is obtained the desired effect. If not available beta1 selective agonists, dopamine (eg 2-5 mg/min) can also be administered. Glucagon (eg 0,5 - 2,0 mg) may be administered to block cardiac nerve. If is not achieved the desired effect, another sympathomimetic can be used, if possible with dobutamine. The patient may also receive 1 to 10 mg glucagon. If necessary, is use a pacemaker. Beta2 agonist may be administered intravenously to prevent bronchospasm.
Attention! Dose requirements may be increased much higher than the usual therapeutic doses, since the receptors are blocked by beta-blocker.

Pharmaco-dynamic properties:
Pharmacotherapeutic group: Beta-blocking agents, selective.
ATC code: C07AB02.
Metoprolol is a cardioselective β-adrenoceptor blocking agent. The stimulant effect of catecholamine on the heart is reduced or inhibited by metoprolol. This leads to a decrease in heart rate, cardiac output, cardiac contractility and blood pressure.
Metoprolol and, to a lesser significant effect of stabilizing the myocardial cell membrane, antiarrhythmic.
Metoprolol reduces or blocks the stimulating effect of catecholamines (especially if physical or mental stress) to the heart. Metoprolol reduces tachycardia, cardiac output, myocardial contractility and blood pressure.
Plasma concentration and effect (beta1-adrenergic blocking) of prolonged-release tablets containing metoprolol succinate are distributed more evenly over a certain period of the day than with immediate-release tablets with metoprolol tartrate.
Because a constant plasma concentration is achieved, clinical beta1 selectivity is better than that achieved with beta-blockers in immediate-release formulations.
Risk of side effects associated with peak concentrations is also, small (eg bradycardia or weakness in the extremities).
If necessary, metoprolol may be used concomitant with beta2 in patients with symptoms of obstructive lung disease.
Effect on heart failure: MERIT - HF institute 3990 patients in NYHA class II-IV with ejection fraction ≤ 40%], in which was associated metoprolol with standard therapy for heart failure (eg diuretics, ACE inhibitors or hydralazine if the patient does not tolerate ACE inhibitors, digitalis or long-acting nitrates, β receptor antagonists and, if necessary, cardiac glycosides) showed, for example, a reduction in overall mortality by 34% [p = 0.0062 (adjusted) p = 0.00009 (nominal)].
Mortality (regardless causes) in the group treated with metoprolol was 145 (7.2% per patient - year follow-up) to 217 (11.0%) in the placebo group, with a relative risk of 0.66 [CI 95% 0.53 to 0.81].

Pharmaco-kinetic properties:
Absorbtion and distribution:
Metoprolol is well absorbed after oral administration, peak plasma concentrations occurring 1,5-2 hours after dosing. The bioavailability of a single dose is approximately 50%, increasing to approximately 70% during repeated administration. The bioavailability also increases if metoprolol is given with food.
Biotransformation and elimination:
Metoprolol is metabolized by oxidation in the liver. The three known major metabolites showed no significant effect of beta-blocker clinically.
Metoprolol is metabolized primarily, but not exclusively, by hepatic cytochrome (CY) 2D6. Because CYP2D6 polymorphism, metabolic rate varies individually. People with reduced metabolic capacity (about 7-8%) have higher plasma concentrations and elimination lower than those with good metabolic capacity. Over 99% of oral dose is excreted in the urine. Approximately 5% of the dose is excreted unchanged, in isolated cases, up to 30%.
Elimination half-life of metoprolol in plasma averaged 3,5 hours (range 1-9 hours). Total clearance is approx. 1 l / min.
Metoprolol pharmacokinetics in the elderly is not significantly different from that of the younger population. Systemic bioavailability and elimination of metoprolol is normal in patients with renal impairment. However, elimination of metabolites is slower than normal.
Significant accumulation of metabolites were observed in patients with glomerular filtration rate less than 5 ml/min. Accumulation of metabolites potentiate the action of beta-blocker metoprolol. Patients with cirrhosis may exhibit an increase in the bioavailability of metoprolol and a reduction in total clearance. However, increased exposure has clinical relevance only in patients with severely impaired hepatic function or portal-caval shunt. In patients with porto-caval shunt, total clearance is approximately 0,3 l/min and the AUC is approximately 6 times higher than in individuals without liver disease.

Pack size:
Box contains 3 blisters x 10 tablets.

Storage condition:
Store below 30°C, in its original package.

Shelf-life:
24 months since manufacturing date.

Quality standard:
Manufacturer's.

Manufactured in Romania by manufacturer:
S.C. Magistra C & C SRL
Bulevardul Aurel Vlaicu nr. 82A, Constanta, Romania

dường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc chẹn beta (xem mục Chống chỉ định).
Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I và các thuốc chẹn beta mà có tác dụng giảm co bóp cơ tim, có thể gây ra các tác dụng nghiêm trọng trên huyết động ở bệnh nhân suy tim trái. Cũng cần tránh dùng đồng thời các thuốc này trong trường hợp bệnh lý động nút loạn chức năng nút xoang và rối loạn dẫn truyền nhĩ thất. Tương tự thế lưu ý được ghi nhận đối với dẫn xuất dihydropyrimidi (xem mục Chống chỉ định).
Ở bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc chẹn beta, các thuốc gây mê thường hồi hộp có thể làm tăng tác dụng gây chàm nhịp tim của chất gây mê. Bác sĩ gây mê cần được thông báo về các thuốc đang được uống.
Nếu metoprolol được dùng đồng thời với noradrenalin, adrenalin hoặc các thuốc giống thần kinh giao cảm khác, huyết áp của bệnh nhân có thể tăng đáng kể.
Việc tìm và điều trị hạ đường huyết bằng insulin hoặc thuốc uống thời metoprolol và reserpin, alpha-methyldopa, clonidin, guanfacin và các glycosid tim. Bệnh nhân được sử dụng đồng thời các thuốc chẹn beta khác (như timolol dùng nhỏ mắt) cần được giám sát chặt chẽ.
Metoprolol có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng hạ đường huyết, đặc biệt là nhịp tim nhanh. Các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể ức chế giải phóng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Các thường xuyên kiểm tra nồng độ glucose và sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin và các thuốc uống theo đường uống). Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin khác có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc chẹn beta. Trong một số trường hợp, khi bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn beta được sử dụng adrenalin, các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim ít bị ảnh hưởng đến huyết áp hơn so với các thuốc chẹn beta không chọn lọc.
Hiệu quả của adrenalone trong điều trị các phản ứng phản vệ có thể giảm đường ở bệnh nhân sử dụng các thuốc chẹn beta (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Tương tác dược động học: Các thuốc gây cảm ứng men hoặc ức chế enzym ảnh hưởng đến nồng độ metoprolol trong huyết tương. Rifampicin có thể gây tăng chuyển hóa metoprolol và giảm nồng độ metoprolol trong huyết tương trong khi cimetidin, rượu và hydralazin có thể làm tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương. Metoprolol được chuyển hóa chủ yếu nhưng không hoàn toàn bởi isoenzym CYP 2D6 của cytochrom P450 (xem mục Dược động học đường động học). Các chất ức chế CYP2D6 như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) chẳng hạn như paroxetin, fluoxetin, sertralin, diphenhydramin, hydroxycloroquin, celecoxib, terbinafin, các thuốc ức chế (như chlorpromazin, trifluoromazin, cloprothixen) và propafenon có thể làm tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương.
Amiodaron và quinidin (các thuốc chống loạn nhịp) cũng được ghi nhận là ức chế CYP2D6. Do thành phần các thuốc khác (như lidocain) có thể giảm thanh thải *khi sử dụng đồng với metoprolol.*

Tương kỵ của thuốc:
Chưa có thông tin. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn:
Các tác dụng phụ của thuốc được liệt kê theo nhóm cơ quan theo hệ thống phân loại MedDRA): Rất hay gặp (≥ 1/10); hay gặp (≥ 1/100, <1/10); ít gặp (≥ 1/1000, ≤ 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10000, <1/1 000); rất hiếm gặp(<1/10.000).
Rối loạn máu và hệ bạch huyết:
Rất hiếm gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
Rối loạn nội tiết:
Hiếm gặp: Làm xấu thêm tình trạng đái tháo đường tiềm triển chậm.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
Ít gặp: Tăng cân.
Rối loạn tâm thần:
Ít gặp: Trầm cảm, giảm tính tiếp, mất ngủ hoặc ngủ gà, ác mộng.
Hiếm gặp: Bồn chồn, lo âu.
Rất hiếm gặp: Ảo giác, rối loạn khí sắc.
Rối loạn mắt:
Hiếm gặp: Rối loạn thị lực, khô mắt và/hoặc kích ứng mắt.
Rối loạn tai và mê đạo:
Hay gặp: Chóng mặt, đau đầu.
Ít gặp: Ù tai.
Rối loạn tai và mê đạo:
Hiếm gặp: Giảm thính giác.
Liều cao: Giảm nhạy cảm với âm thanh.
Rối loạn tim:
Hay gặp: Chậm nhịp tim, rối loạn thăng bằng, đánh trống ngực.
Ít gặp: Làm nặng thêm tạm thời các triệu chứng suy tim, block nhĩ thất độ I, đau ngực.
Hiếm gặp: Các triệu chứng chức năng tim, loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền tim.
Rối loạn mạch:
Hay gặp: Hạ huyết áp tư thế đứng (đôi khi kèm theo ngất).
Ít gặp: Tăng cân.
Rất hiếm gặp: Hoại tử ở bề mặt ngón chân các rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng trầm trọng.
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất:
Hay gặp: Khó thở khi gắng sức.
Ít gặp: Co thắt phế quản.
Hiếm gặp: Viêm mũi.
Rối loạn tiêu hóa:
Hay gặp: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy và táo bón.
Ít gặp: Nôn.
Hiếm gặp: Khô miệng.
Rất hiếm gặp: Rối loạn vị giác.
Rối loạn gan mật:
Hiếm gặp: Rối loạn chức năng gan, tăng men gan.
Rất hiếm gặp: Viêm gan.
Rối loạn da:
Ít gặp: Phát ban (dạng mày day, dạng vảy nến và nấm thường da loạn dưỡng).
Hiếm gặp: Rụng tóc.
Rất hiếm gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, làm nặng thêm bệnh vảy nến.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết:
Ít gặp: Chuột rút.
Rất hiếm gặp: Viêm khớp, đau khớp.
Rối loạn niệu đạo:
Hiếm gặp: Rối loạn tình dục và bàm muốn, bệnh Peyronie.
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí tiêm:
Hay gặp: Phù.
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:
Nhiễm độc do uống metoprolol có thể đe dọa bởi hạ huyết áp nặng, chậm nhịp tim vô tâm thường, block nhĩ thất, suy tim, sốc tim, ngừng tim, co thắt phế quản, giảm ý thức, hôn mê, buồn nôn, nôn, co xanh tím, hạ đường huyết và đôi khi tăng kali máu. Các dấu hiệu đầu tiên thường xuất hiện trong khoảng thời gian 20 phút đến 2 giờ sau khi uống thuốc.
Biện pháp xử trí trong trường hợp quá liều:
Sử dụng than hoạt tính (có thể dùng rửa dạ dày (nếu cần). Trường hợp hạ huyết áp, chậm nhịp tim nặng hoặc có nguy cơ suy tim, cần cho bệnh nhân nằm dưng các thuốc đồng vận beta1 (như prenalterol) theo đường tiêm tĩnh mạch sau mỗi 2-5 phút hoặc truyền tĩnh mạch liên tục cho đến khi đạt được mục tiêu mong muốn. Nếu không có thuốc chủ vận chọn lọc beta1, có thể dùng dopamin. Cũng có thể dùng atropin (0,5 - 2,0 mg theo đường tĩnh mạch) để ức chế thần kinh phế vị. Nếu không đạt được tác dụng mong muốn, có thể dùng một thuốc giống giao cảm khác như dobutamin hay noradrenalin.
Bệnh nhân cũng có thể sử dụng 1 đến 10 mg glucagon. Nếu cần, có thể phải dùng máy tạo nhịp tim. Có thể sử dụng thuốc chủ vận beta2 theo đường tĩnh mạch để ngăn co thắt phế quản.
Lưu ý: Mức liều cần thiết của các thuốc đồng đối kiểm soát quá liều thường cao hơn nhiều so với các mức liều điều trị thông thường do các thụ thể bị thuốc chẹn beta ức chế.

Đặc tính dược lực học:
Phân loại dược lý: Thuốc chẹn beta chọn lọc.
Mã ATC: C07AB02.
Metoprolol là thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic tác dụng chọn lọc trên tim. Metoprolol làm giảm hoặc ức chế tác dụng kích thích của catecolamin trên tim, gây giảm nhịp tim, giảm cung lượng tim, giảm co bóp cơ tim và huyết áp.
Metoprolol chỉ có tác dụng ổn định màng không đáng kể và không có tác dụng chống.
Metoprolol làm giảm hoặc ức chế tác dụng kích thích của catecolamin trên tim (khi là trong trường hợp lý căng thẳng về thể chất hoặc tâm thần). Metoprolol làm giảm tính trạng nhịp tim nhanh, giảm cung lượng tim, giảm co bóp cơ tim và huyết áp.
Nồng độ thuốc trong huyết tương và tác dụng (chẹn beta1-adrenergic) của dạng phóng thích kéo dài có chứa metoprolol succinat phân bố đều hơn trong ngày so với dạng viên nén giải phóng tức thì.
Do duy trì được nồng độ thuốc hằng định trong huyết tương, tác dụng chọn lọc trên beta1 của dạng viên nén giải phóng tức thì là hơn so với dạng viên giải phóng tức thì.
Vậy có nguy cơ phản ứng có hại đặc trưng liều phụ thuộc nếu cần dùng liều cao.
Nếu cần, có thể sử dụng đồng thời metoprolol cùng với thuốc chủ vận beta2-adrenergic ở bệnh nhân có các triệu chứng cản trở phổi tắc nghẽn.
Tác dụng trên suy tim: Nghiên cứu MERIT-HF (được tiến hành trên 3990 bệnh nhân bị suy tim độ II-IV theo thang NYHA có phân suất tống máu ≤ 40%), trong đó điều trị chuẩn được sử dụng cùng với các biện pháp điều trị suy tim chuẩn (như dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE hoặc hydralazin nếu bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE, các nitrat hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II các digoxin và các glycosid tim nếu được cần thiết) cho thấy metoprolol làm giảm tỉ lệ tử vong 34% [p = 0,0062 (điều chỉnh), p = 0,00009 (danh nghĩa)].
Số ca tử vong (bất kể nguyên nhân) ở nhóm điều trị bằng metoprolol là 145 (7,2%, theo dõi mỗi bệnh nhân-năm) và là 217 (11,0%) ở nhóm đối chứng với nguy cơ tương đối là 0,66 [khoảng tin cậy 95% là 0,53 đến 0,81].

Đặc tính dược động học:
Hấp thu và phân bố:
Metoprolol được hấp thu tốt sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1,5 - 2 giờ. Sinh khả dụng của thuốc khi dùng liều duy nhất là khoảng 50%; tỉ số này tăng lên 70% khi dùng nhiều lần. Sinh khả dụng của thuốc cũng tăng lên khi uống thuốc trong bữa ăn.
Chuyển hóa và thải trừ:
Metoprolol được chuyển hóa hầu cách oxy hóa tại gan. Ba chất chuyển hóa chính của metoprolol không có hoạt tính chẹn beta đáng kể trên lâm sàng.
Metoprolol được chuyển hóa chủ yếu, nhưng không hoàn toàn bởi cytocrom (CYP) 2D6 tại gan. Do biến tượng di hình thái của CYP2D6, tốc độ chuyển hóa thuốc biến đổi giữa các cá thể. Những người có khả năng chuyển hóa kém (khoảng 7-8%) sẽ có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và tốc độ thải trừ thấp hơn so với những người có khả năng chuyển hóa tốt. Trên 95% liều uống được đào thải qua nước tiểu. Khoảng 5% liều sử dụng được bài thải dưới dạng không chuyển hóa, một số trường hợp có thể lên tới 30%. Thời gian bán thải trung bình của metoprolol trong huyết tương là 3,5 giờ (trong khoảng 1-9 giờ). Độ thanh thải toàn phần là khoảng 1 L/phút.
Dược động học của metoprolol ở bệnh nhân cao tuổi không có sự khác biệt đáng kể so với ở nhóm đối tượng trẻ tuổi hơn. Sinh khả dụng toàn thân và tốc độ đào thải metoprolol là bình thường ở bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, quá trình đào thải các chất chuyển hóa của metoprolol ở những bệnh nhân này chậm hơn bình thường.
Tình trạng tích lũy đáng kể các chất chuyển hóa của metoprolol được ghi nhận ở bệnh nhân có độ lọc cầu thận dưới 5 ml/phút. Tích lũy các chất chuyển hóa làm tăng tác dụng chẹn beta của metoprolol. Ở bệnh nhân xơ gan, sinh khả dụng của metoprolol có thể tăng lên và độ thanh thải toàn phần giảm. Tuy nhiên, tăng phơi nhiễm thuốc chỉ có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân suy gan nặng hoặc bệnh nhân có những tĩnh mạch cửa-cảo. Ở bệnh nhân có thông tĩnh mạch cửa-chủ, độ thanh thải toàn phần là khoảng 0,3 l/phút và pi ni AUC cao gấp khoảng 6 lần so với những người không mắc bệnh gan.

Quy cách đóng gói:
Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Điều kiện bảo quản:
Bảo quản dưới 30°C trong bao bì gốc.

Hạn dùng:
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:
Nhà sản xuất (TCCS).

Sản xuất tại Romania (Rumani) bởi *cơ sở sản xuất*:
S.C. Magistra C & C SRL
Bulevardul Aurel Vlaicu nr. 82A, Constanta, Romania (Rumani)

Rx

CARMOTOP 25 MG VÀ CARMOTOP 50 MG

Keep out of reach of children. Read carefully the package insert before use. This drug is for prescription only.

Composition:
Each tablet contains:
-Active substance:
+CARMOTOP 25 MG: Metoprolol tartrate 25 mg.
+CARMOTOP 50 MG: Metoprolol tartrate 50 mg.
-Excipients: Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, carboxymethylamyl sodium, povidone K 30, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate.

Dosage form:
CARMOTOP 25 MG: Round, biconvex, white tablet.
CARMOTOP 50 MG: Round, flat, white tablet.

Indications:
- Hypertension.
- Angina pectoris.
- Acute myocardial infarction: replacement treatment of intravenous metoprolol.
- Long time treatment after acute myocardial infarction (metoprolol has been shown to reduce mortality).
- Cardiac arrhythmias: supraventricular tachyarrhythmia (tachycardia, flutter, fibrillation), ventricular tachyarrhythmia and ventricular tachyarrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular extrasystoles).
- Migrain prophylaxis.

Posology and method of administration:
Posology:
Dosage should be reduced in case of malfunctions of the kidney or liver.
Doses may be adjusted following instructions:
Hypertension: Initially 100 mg metoprolol tartrate daily. The dose may be increased to 200 mg daily in single or divided doses. Metoprolol is administrated alone or in combination with a diuretic or vasodilator drug. The dose may be diminished (50 mg metoprolol tartrate daily) or augmented based on therapeutic response.
Angina: For prophylaxis of angina, starts with 50 mg metoprolol tartrate daily, in single or divided doses. The dose may be augmented weekly based on therapeutic response.
Acute myocardial infarction: Administer 5 mg metoprolol tartrate after 15 minutes of last intravenous administration (in case where intravenous dose was administered). This dose is repeated at every 6 hours for 48 hours. Maintenance: 200 mg metoprolol tartrate daily, in two divided doses, in the morning and in the evening or in single dose.
In case where intravenous dose was not good tolerated, the treatment will start carefully with 100 mg metoprolol tartrate per day, after 15 minutes of intravenous administration or in case where hemodynamic conditions permit.
In case of severe intolerance at intravenous administration, treatment with metoprolol must be discontinued.
Recommended dose in long time treatment after myocardial infarction is 100-200 mg metoprolol tartrate per day in two or three divided doses.
Cardiac arrhythmias: 100-200 mg metoprolol tartrate daily, in two or three divided doses. Sometime, based on clinical status, may be adequate one dose of 50 mg metoprolol tartrate daily.
In irritable heart, the dose is 50-100 mg metoprolol tartrate daily.
Migrain prophylaxis: 100-200 mg metoprolol tartrate daily, in two or three divided doses.
Children and adolescents: The efficacy and safety of metoprolol tartrate have not been fully established.
Patients with impaired kidney function, hemodialysis patients and elderly: In such cases is not necessary to adjust doses.
Patients with impaired liver function: In such cases the dose should be adjusted.
In general no dose adjustment is required for liver cirrhosis, even if protein binding is in fower proportions (3-10%).
Method of administration:
Oral administration.
Tablets should be taken with an adequate amount of water.

Contra-indications:
Hypersensitivity to metoprolol, other beta-blockers or any of the other ingredients in the drug product.
Breathing difficulties or asthma including COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease causing cough, wheezing or breathlessness, phlegm or increase in chest infections).
Uncontrolled heart failure.
Cardiogenic shock.
Atrioventricular block (II or III degree).
Prinzmetal's angina (associated with other cardiovascular disease and the use of metoprolol alone).
Untreated phaeochromocytoma.
Raynaud syndrome and severe peripheral arterial disease.
Hypotension (systolic hypotension <90mmHg).
Sinoatrial block, sinus node dysfunctions, sinus bradycardia (heart rate 45 – 50 bpm).
Metabolic acidosis.
Concomitant use of MAO inhibitors (except MAO-B inhibitors) (see section Interaction with other drugs, other forms of interactions.)
The concomitant use of intravenous calcium channel blockers such as verapamil or diltiazem, or other antiarrhythmics such as disopyramide (except intensive care monitoring) (see section Interaction with other drugs, other forms of interactions.)

Warning and precautions for use:
Although cardioselective beta-blockers affect less lung function than non-selective beta-blockers, special caution is recommended when administering metoprolol in patients with obstructive pulmonary disease.
If metoprolol is administered in patients with asthma, it may require the association of beta2-adrenergic agonists (tablets and/or nasal spray, suspension) or dose adjustment of beta2-adrenergic administered above.
In case of ischemic cardiopathy, the treatment should be reduced gradually in 1-2 weeks, starting at the same time it is necessary, treatment of replacement, for avoiding aggravation of angina pectoris.
Treatment in angina pectoris mustn't abrupt interrupted because may appear severe rhythm disorders, myocardial infarction or sudden death.
In case of cardiac failure which respond to treatment, if is indicated, metoprolol should be administrated in very low dosage, which can be raised progressively and under medical supervision.
If, in the course of the treatment, bradycardia is recorded markedly (heart rate under 45 – 50 bpm), metoprolol dosage must be decreased.
Because of negative dromotrope effect, β-blockers must be administrated with prudence to patients with AV block first degree.
In case of Prinzmetal's angina, β-blockers could raise number and duration of crises.
Utilisation of β-blockers (cardioselective) is possible in insignificant forms and associated with other cardiovascular drugs in conditions of administration of an vasodilator drug.
In case of Raynaud syndrome, arterial obliterant chronic arteriopathy of limbs, β-blockers administration may exacerbate these affections. In this case, administration of cardioselective β-adrenergic blocker partial agonist is preferable.
Utilisation of β-blockers in treatment of hypertension in phaeochromocytoma require arterial tension monitoring.
Elderly: treatment must start with low doses and is effectuated under medical surveillance.
In case of hepatic insufficiency, periodic monitoring of heart rate is necessary; recorded markedly bradycardia (heart rate under 45 – 50 bpm) in period of rest, impose dosage decrease.
In hepatic chirrosis, metoprolol bioavailability may rise because of clearance decrease by first liver passage.
Patients with diabetes: since first administration of metoprolol, must be monitored glycemia; for patients more sensitive less vegetative symptoms, which sign hypoglycemia (anxiety, tachycardia, sweat).
In psoriasis, metoprolol may cause aggravation of psoriasis.
Patients predisposed to severe anaphylactic reactions, regardless origin, especially after sodine contrast agents administration or during desensitisation treatment, β-blockers utilization may exacerbate allergic reactions and absence of answer to adrenaline (usual doses).
In case of general anaesthesia, β-blockers may cause reduction of reflex tachycardia and rise risk of hypotension. Continuation of treatment with β-blockers may decrease risk of arrhythmia, myocardial ischemia and hypertension. The anaesthetics must be prevented in case with patient treated with β-blocker drug. In case where the treatment must be stopped, an interruption of 48 hours is enough for reappearance of sensibility to catecholamines.
In special cases, treatment with β-blockers mustn't be interrupted: patients with coronary insufficiency must continue treatment until intervention because of β-blockers administration interruption risk. In case of emergency or in case if is possible interruption of treatment, the patient must be protected from vagal predominance by prior administration of a sufficient quantity of atropine.
Acute cases with very little cardiac depressing effect must be administrated and blood test must be compensated.
Anaphylactic risk must be monitored.
In case of hyrotoxicosis, β-blockers may hide cardiovascular signs.
Sporta: Metoprolol may cause an positive reaction in anti-doping test.
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Use in pregnancy and lactation:
Pregnancy: Since there are no controlled studies on the use of metoprolol in pregnant women, metoprolol may be used during pregnancy only if the benefit to the mother outweighs the risk embryo.
β-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries.
Intrauterine growth retardation was observed after long-term treatment in pregnant women with mild to moderate hypertension. It has been reported that beta-blockers prolong labor and cause bradycardia in the fetus and newborn. There are also reports of hypoglycemia, hypotension, increased bilirubin and inhibition of response to anoxia exhibited in neonates. Treatment with metoprolol should be discontinued 48-72 hours before the calculated date of birth. If not possible, the infant should be monitored for 48-72 hours postpartum for signs and symptoms caused by beta-blockers (eg, cardiac and pulmonary complications).
Beta-blockers showed no teratogenic potential in animals, but there was reduced blood flow to the uteroplacenta, delayed development, reduced ossification and increased fetal and postnatal mortality.
Lactation: For the mother, metoprolol concentration in milk is about three times higher than in plasma. Although adverse reactions to infant breastfed seem small after administration of therapeutic doses in mother (excluding persons with reduced metabolic capacity), breastfed infants should be monitored for signs caused by beta-adrenergic blockade.

Effects on ability to drive and operate machine:
Metoprolol tablets has minor or moderate influence on the ability to drive or operate machinery. The patient should pay attention to how metoprolol affects him before drive or operate machinery, given the potential for dizziness and fatigue sensation during treatment with

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần công thức thuốc:
Mỗi viên nén có chứa:
-Thành phần hoạt chất:
+ CARMOTOP 25 MG: Metoprolol tartrat 25 mg.
+ CARMOTOP 50 MG: Metoprolol tartrat 50 mg.
-Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, natri carboxymethylamyl, povidon K 30, keo silica khan, magnesi stearat.

Dạng bào chế:
CARMOTOP 25 MG: Viên nén trón, hai mặt lồi, màu trắng.
CARMOTOP 50 MG: Viên nén trón, phẳng, màu trắng.

Chỉ định:
- Tăng huyết áp.
- Đau thắt ngực.
- Nhồi máu cơ tim cấp huyết động ổn định: Điều trị thay thế metoprolol tiêm tĩnh mạch.
- Điều trị dài ngày sau nhồi máu cơ tim cấp huyết động ổn định (metoprolol làm giảm tỷ lệ tử vong).
- Loạn nhịp tim: Loạn nhịp nhanh trên thất (nhịp tim nhanh, cuồng động nhĩ, rung nhĩ, nhịp nhanh nối) và loạn nhịp nhanh thất (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất).
- Dự phòng đau nửa đầu (migrain).

Liều dùng và cách dùng:
Liều dùng:
Nên giảm liều trong trường hợp rối loạn chức năng thận hoặc gan. Có thể hiệu chỉnh liều theo hướng dẫn sau:
Tăng huyết áp: Ban đầu 100 mg metoprolol tartrat mỗi ngày. Có thể tăng liều lên 200 mg mỗi ngày, uống một chống hoặc chia làm nhiều lần. Metoprolol được dùng đơn độc hoặc phối hợp với một thuốc lợi tiểu hoặc giãn mạch. Có thể giảm (50 mg metoprolol tartrat mỗi ngày) hoặc tăng liều theo đáp ứng điều trị.
Đau thắt ngực: Để dự phòng đau thắt ngực, bắt đầu dùng liều 50 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần. Có thể tăng mỗi tuần theo đáp ứng điều trị.
Nhồi máu cơ tim cấp: Khởi đầu bằng liều 50 mg metoprolol tartrat, 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch liều cuối (trong trường hợp liều tiêm tĩnh mạch được dung nạp tốt). Dùng thuốc nhắc lại sau mỗi 6 giờ trong 48 giờ. Liều duy trì: 200 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, chia làm 2 lần vào buổi sáng và buổi tối hoặc uống một lần.
Trong trường hợp liều tiêm tĩnh mạch không được dung nạp tốt, cần khởi đầu thận trọng với liều 100 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch trong trường hợp điều kiện huyết động cho phép.
Trường hợp bệnh nhân không dung nạp liều tiêm tĩnh mạch, phải ngừng điều trị bằng metoprolol.
Liều đề nghị trong điều trị dài ngày sau nhồi máu cơ tim là 100-200 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.
Loạn nhịp tim: Sử dụng liều 100-200 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần. Trong một số trường hợp, thy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, một liều 50 mg metoprolol tartrat mỗi ngày là đủ để kiểm soát loạn nhịp tim. Với bệnh nhân bị kích thích tim, dùng liều 50-100 mg metoprolol tartrat mỗi ngày.
Dự phòng đau nửa đầu (migrain): 100-200 mg metoprolol tartrat mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.
Trẻ em và thiếu niên: Hiệu quả và độ an toàn của metoprolol tartrat chưa được rõ ràng minh bạch đủ.
Bệnh nhân giảm chức năng thận, bệnh nhân phải lọc máu và người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều trong các trường hợp này.
Bệnh nhân giảm chức năng gan: Cần hiệu chỉnh liều.
Nói chung, khi xơ gan, không cần hiệu chỉnh liều trong trường hợp xơ gan, cho dù tỉ lệ gắn kết protein ở mức thấp hơn (3-10%).
Cách dùng:
Dùng theo đường uống.
Nên uống viên thuốc với một lượng nước đủ.

Chống chỉ định:
Quá mẫn với metoprolol, các thuốc chẹn beta khác hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
Khó thở hoặc hen phế quản kèm cả COPD (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gây ho, thở khó khò khè hơn hen, có đờm hoặc tăng nhiễm khuẩn viêng ngực).
Suy tim chưa được kiểm soát.
Sốc tim.
Blóc nhĩ thất (độ II hoặc III).
Đau thắt ngực Prinzmetal (không liên quan đến bệnh tim mạch khác hoặc sử dụng metoprolol đơn độc).
U tủy thượng thận chưa được điều trị.
Hội chứng Raynaud và bệnh động mạch ngoại vi nặng.
Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu <90mmHg).
Blóc nút xoang nhĩ, rối loạn nút xoang, nhịp chậm xoang (nhịp tim 45-50 nhịp/phút).
Nhiễm acid chuyển hóa.
Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế MAO (trừ các thuốc ức chế MAO-B) (xem mục Tương tác của thuốc).
Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dòng theo đường tĩnh mạch như verapamil hoặc diltiazem hay các thuốc chống loạn nhịp như disopyramid (trừ trường hợp điều trị tích cực) (Xem mục Tương tác của thuốc).
Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:
Mặc dù các thuốc chẹn beta chọn lọc tim ít ảnh hưởng đến chức năng phổi hơn các thuốc tác động không chọn lọc, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng metoprolol cho bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn.
Nếu sử dụng metoprolol cho bệnh nhân hen phế quản, có thể phải dùng thêm thuốc chủ vận thu thể beta2-adrenergic (dạng viên nén và/hoặc xịt, hít, dung dịch) hoặc cần hiệu chỉnh liều thuốc chủ vận beta2-adrenergic nếu.
Trong trường hợp bệnh tim thiếu máu, nên ngừng dùng thuốc từ từ trong 1-2 tuần. Nếu cần, phải dùng thuốc thay thế để tránh làm nặng thêm tình trạng đau thắt ngực.
Không được ngưng điều trị đột ngột khi điều trị đau thắt ngực do cơ tim gây rối loạn nhịp tim nặng, nhồi máu cơ tim hoặc đột tử.
Trong trường hợp suy tim đáp ứng với thuốc, nếu được chỉ định, nên dùng metoprolol liều rất thấp, sau đó có thể tăng dần liều dưới sự giám sát y tế.
Trong quá trình điều trị, nếu ghi nhận tình trạng chậm nhịp tim nặng (nhịp tim dưới 45-50 nhịp/phút), phải giảm liều metoprolol.
Do tác động làm giảm dẫn truyền nhĩ thất, phải thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị blóc nhĩ thất độ I.
Trường hợp đau thắt ngực Prinzmetal, các thuốc chẹn beta có thể làm tăng số lượng và thời gian của cơn đau thắt ngực.
Có thể sử dụng các thuốc chẹn beta (tác dụng chọn lọc trên tim) trong các trường hợp rối loạn tim mạch nhẹ đồng với một thuốc giãn mạch.
Trong trường hợp mắc bệnh động Raynaud, viêm động mạch, bệnh động mạch các chi mạn tính, sử dụng thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các tình trạng này. Trong các trường hợp này, nên sử dụng các thuốc chẹn beta-adrenergic chọn lọc có hoạt tính chủ vận một phần.
Khi sử dụng thuốc chẹn beta để điều trị tăng huyết áp trong trường hợp u tủy thượng thận, cần giám sát chương trình tim mạch.
Người cao tuổi: Phải bắt đầu điều trị với các mức liều thấp và dưới sự giám sát y tế.
Trường hợp suy gan, cần định kì kiểm tra nhịp tim. Nếu ghi nhận tình trạng chậm nhịp tim nặng (nhịp tim dưới 45-50 nhịp/phút) lúc nghỉ ngơi, cần giảm liều.
Trong trường hợp xơ gan, sinh khả dụng của metoprolol có thể tăng lên do độ thanh thải của thuốc giảm vì giảm chuyển hóa lần đầu qua gan.
Bệnh nhân đái tháo đường: Khi bắt đầu sử dụng metoprolol, phải theo dõi đường huyết. Những bệnh nhân này có thể ít biểu hiện được các triệu chứng thần kinh thực vật của hạ đường huyết (như lo lắng, nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi).
Trường hợp bệnh vảy nến, metoprolol có thể làm nặng thêm bệnh vảy nến.
Với bệnh nhân có nguy cơ gặp phản ứng phản vệ nghiêm trọng bất kể do nguyên nhân gì, đặc biệt là sau khi dùng thuốc cản quang có chất iod hoặc trong quá trình điều trị giải mẫn cảm, sử dụng các thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các phản ứng dị ứng và mất đáp ứng với adrenaline (liều thông thường).
Trong trường hợp gây mê, các thuốc chẹn beta có thể làm giảm tình trạng nhịp tim nhanh do phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Tiếp tục dùng thuốc chẹn beta có thể làm giảm nguy cơ loạn nhịp tim, thiếu máu cơ tim và tăng huyết áp. Cần tránh gây mê ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta. Trường hợp ngừng đùng thuốc, phải đợi 48 giờ cho đến khi bệnh nhân nhạy cảm trở lại với catecholamin.
Các trường hợp đặc biệt không được ngừng điều trị bằng thuốc chẹn beta: bệnh nhân bị suy mạch vành phải tiếp tục điều trị cho đến khi được can thiệp do ngừng thuốc chẹn beta có thể gây ra nhiều rủi ro. Trong trường hợp cấp cứu, hoặc nếu phải ngừng thuốc đột ngột, cần tránh tình trạng cường giao cảm bằng cách cho bệnh nhân nằm dưới mức hạng đỉ atropin. Chỉ được dùng thuốc gây mê có rất ít lác dụng ức chế tim tim và phải bù máu nếu bệnh nhân bị mất máu.
Cần giảm sát nguy cơ phản vệ.
Trường hợp nhồi máu cơ tim nặng, giảm cấp, thuốc chẹn beta có thể che lấp các biểu hiện trên mạch.
Tiêu bản: metoprolol có thể gây kết quả dương tính trong xét nghiệm chống doping.
Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:
Phụ nữ có thai: Do chưa tiến hành các nghiên cứu đối chứng về việc sử dụng metoprolol cho phụ nữ mang thai, chỉ nên dùng metoprolol trong thai kì nếu lợi ích của thuốc đối với người mẹ vượt trội rủi ro đối với thai.
Các thuốc chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai, có thể dẫn đến thai chết lưu, đẻ sớm hoặc đẻ non.
Tính trung độc phôi thai quan kể cả COPD (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gây ho, thở khó khò khè hơn hen, có đờm hoặc tăng nhiễm khuẩn viêng ngực).
Suy tim chưa được kiểm soát.
Sốc tim.
Blóc nhĩ thất (độ II hoặc III).
Đau thắt ngực Prinzmetal (không liên quan đến bệnh tim mạch khác hoặc sử dụng metoprolol đơn độc).
U tủy thượng thận chưa được điều trị.
Hội chứng Raynaud và bệnh động mạch ngoại vi nặng.
Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu <90 mmHg).
Blóc nút xoang nhĩ, rối loạn nút xoang, nhịp chậm xoang (nhịp tim 45-50 nhịp/phút).
Nhiễm acid chuyển hóa.
Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế MAO (trừ các thuốc ức chế MAO-B) (xem mục Tương tác của thuốc).
Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dòng theo đường tĩnh mạch như verapamil hoặc diltiazem hay các thuốc chống loạn nhịp như disopyramid (trừ trường hợp điều trị tích cực) (Xem mục Tương tác của thuốc).
Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:
Mặc dù các thuốc chẹn beta chọn lọc tim trên