

R<sub>x</sub> Thuốc bán theo đơn

**Betaloc® ZOK 25 mg, 50 mg**  
metoprolol succinate

Viên nén phòng thích kéo dài

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

THÀNH PHẦN VÀ HẠM LƯỢNG

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén Betaloc ZOK chứa metoprolol succinate 23,75 mg, 47,5 mg tương đương với 25 mg, 50 mg metoprolol tartrate.

Thành phần tá dược: ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, microcrystalline cellulose, paraffin, macrogol, silicon dioxide, natri stearyl fumarat, titan dioxide (E171).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén chứa metoprolol succinate dạng phòng thích kéo dài.

Viên nén Betaloc ZOK 25 mg có màu trắng đến trắng ngà, hình bầu dục, kích thước 5,5 mm x 10,5 mm, có rãnh ở hai mặt và khắc chữ A/β trên một mặt. Viên nén có thể được chia thành các liều bằng nhau.

Viên nén Betaloc ZOK 50 mg có màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, kích thước 9 mm, có rãnh ở một mặt và khắc chữ A/50M trên mặt kia. Đường khắc rãnh giúp dễ bề để thuận tiện nuốt khi uống thuốc, không phải là để chia thành các liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp: làm giảm huyết áp và giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và bệnh mạch vành (kể cả đột tử) và tỉ lệ tổn thương cơ quan.

Điều trị dài hạn đau thắt ngực để giảm tần suất cơn và cải thiện dung nạp gắng sức.

Điều trị suy tim mạn tính, ổn định mức độ tử trung bình đến nặng có giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu ≤ 40%) phối hợp cùng thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và trong đa số trường hợp với các digitalis trợ tim.

Điều trị dự phòng sau nhồi máu cơ tim.

Điều trị một số rối loạn nhịp tim nhanh: nhịp nhanh trên thất (nhịp nhanh, rung nhĩ và cuồng động nhĩ, nhịp nhanh bộ nối) hoặc nhịp nhanh thất (nhịp nhanh thất, nhịp nhanh thất kịch phát).

LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Betaloc ZOK dùng điều trị với liều duy nhất trong ngày và tốt nhất là dùng vào buổi sáng. Viên nén Betaloc ZOK được nuốt với chất lỏng.

Uống nguyên viên hoặc 1/2 viên đã chia vạch sẵn, không được nhai hoặc nghiền. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Nên điều chỉnh liều để tránh tác dụng gây chậm nhịp tim.

Điều trị tăng huyết áp

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa là Betaloc ZOK 50 mg ngày một lần. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với liều 50 mg, có thể tăng lên đến 100-200 mg ngày một lần và/hoặc kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Điều trị dài hạn đau thắt ngực

Liều khuyến cáo là 100-200 mg Betaloc ZOK ngày một lần, nếu cần có thể dùng kết hợp với các thuốc trị đau thắt ngực khác.

Điều trị suy tim mạn tính, ổn định mức độ tử trung bình đến nặng có giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu ≤ 40%) phối hợp cùng thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và trong đa số trường hợp với các digitalis trợ tim.

Bệnh nhân phải có tình trạng suy tim mạn tính ổn định, không có biểu hiện cấp trong 6 tuần gần nhất và đang dùng một liều pháp điều trị có bản cần thiết không thay đổi trong 2 tuần gần nhất.

Điều trị suy tim bằng các thuốc ức chế beta đôi khi có thể tăng tạm thời triệu chứng. Trong các trường hợp này cần phải ngưng điều trị hoặc giảm liều, và trong các trường hợp khác cần phải ngưng điều trị. Liều khởi đầu cho những bệnh nhân suy tim nặng (độ IV theo NYHA) phải được chỉ định bởi các bác sĩ chuyên sâu điều trị suy tim (xem Lưu Ý và Thận Trọng Khi Dùng).

Liều cho bệnh nhân suy tim ổn định, độ II-IV:  
Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg (nửa viên 25 mg) ngày một lần. Nên điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong suốt thời gian tăng liều vì các triệu chứng suy tim có thể trở nên trầm trọng ở một số bệnh nhân. Sau 1-2 tuần liều có thể tăng lên 25 mg ngày một lần. Hai tuần tiếp theo, liều có thể tăng đến 50 mg ngày một lần. Ở những bệnh nhân dung nạp được liều cao hơn, có thể gặp đối liều mỗi 2 tuần cho đến liều tối đa 200 mg/ngày.

Trong trường hợp có hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim, cần phải giảm các thuốc dùng phối hợp hoặc giảm liều Betaloc ZOK. Hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị không có nghĩa là Betaloc ZOK không thể dùng nạp được trong điều trị suy tim mạn tính, nhưng không được tăng liều cho đến khi tình trạng bệnh nhân đã ổn định, và cần phải tăng cường việc kiểm soát chức năng thận.

Điều trị một số rối loạn nhịp tim nhanh

Liều khuyến cáo là 100-200 mg Betaloc ZOK ngày một lần.

Điều trị dự phòng sau nhồi máu cơ tim

Điều trị dài ngày bằng metoprolol đường uống với liều 200 mg ngày một lần đã cho thấy làm giảm được nguy cơ tử vong (kể cả đột tử) và giảm nguy cơ tái nhồi máu cơ tim (thường gặp ở bệnh nhân tiểu đường).

Suy chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy chức năng gan

Thường không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân xơ gan vì metoprolol gắn kết với protein thấp (5-10%). Khi có các dấu hiệu suy chức năng gan trầm trọng (ví dụ: bệnh nhân có shunt nối) nên xem xét việc giảm liều.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Kinh nghiệm dùng Betaloc ZOK cho trẻ em còn giới hạn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc chống chỉ định dùng trong các trường hợp sau:  
Suy tim cấp hay trong các giai đoạn suy tim mất bù yêu cầu điều trị với các thuốc tăng co bóp cơ tim,

- Sốc tim,
- Block nhĩ thất độ 2 và độ 3,
- Hội chứng nút xoang bệnh lý,
- Block nút xoang,
- Nhịp tim chậm với nhịp tim ≤ 50 - 55 lần/phút trước khi bắt đầu điều trị,
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu <100 mmHg),
- Hiện suyễn nặng và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nghiêm trọng,

Rối loạn đông mạch ngoại biên và hiện tượng Raynaud nghiêm trọng,

- U tế bào ưa crom của tuyến thượng thận không điều trị,
- Mẫn cảm với metoprolol hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc,
- Có tiền sử phản ứng phản vệ,
- Dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp tim loại 1 (ngoại trừ lidocaine) và verapamil.

Khuyến cáo không dùng thuốc cho phụ đang cho con bú.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo

Trước khi bắt đầu điều trị với metoprolol succinate, cần điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với liều tối ưu (thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu và các digitalis thông thường).

Phải đảm bảo tình trạng của bệnh nhân ổn định trong vòng ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị lần đầu với metoprolol succinate. Cần cân nhắc việc theo dõi trên bệnh nhân điều trị bằng metoprolol succinate, vì cũng giống bất kỳ thuốc ức chế beta khác, có thể dẫn đến tình trạng suy tim nặng hơn do ảnh hưởng của tác động làm giảm co bóp tim, đặc biệt trong suốt giai đoạn điều chỉnh liều.

Không đột ngột ngưng điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân mạch vành (nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, nhồi máu cơ tim và đột tử) trừ khi thật sự cần thiết (chậm nhịp tim có triệu chứng, hạ huyết áp nghiêm trọng, sốc tim hay block nhĩ thất).

Thận trọng khi dùng

Quy trình theo dõi điều trị:

Tuy nhiên, có thể tránh được các trường hợp suy tim cần nhập viện nếu trị tích cực bằng cách giảm các phân ứng bù trừ của hệ tim mạch khi bị suy tim và đồng thời tránh truyền dịch quá mức (nguy cơ phù phổi cấp). Vì vậy, ở điều kiện dùng thuốc bình thường, có thể dùng thuốc trong suốt thời kỳ mang thai nếu cần thiết. Trường hợp người mẹ cần phải điều trị đến khi sinh, cần phải theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh (nhịp tim và đường huyết trong 3-5 ngày đầu từ khi sinh).

Phụ nữ cho con bú

Thuốc ức chế beta được bài tiết qua sữa. Hạ đường huyết và chậm nhịp tim xuất hiện khi dùng các thuốc ức chế beta, ít liên quan đến protein huyết thanh. Vì vậy, phụ nữ đang cho con bú không nên dùng thuốc trừ khi việc sử dụng là cần thiết.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân nên tự nhận biết phản ứng của họ đối với Betaloc ZOK trước khi lái xe hoặc sử dụng máy vi tính hoặc có thể gây choáng váng và mệt mỏi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu dung nạp thuốc

Những tác dụng không mong muốn thường nhẹ và có thể hồi phục. Các tác dụng được báo cáo thường gặp nhất sau khi dùng thuốc là: suy nhược, chóng mặt, nhức đầu buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, chậm nhịp tim, hạ huyết áp tư thế, hồi hộp, lạnh và khô thở.

Bảng mô tả tác dụng không mong muốn

Những tác dụng không mong muốn quan sát thấy sau khi dùng thuốc trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc sau khi thuốc lưu hành trên thị trường được tóm tắt theo bảng dưới đây:

Những tác dụng này được phân loại theo hệ cơ quan và theo tần suất sử dụng với ước như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100, <1/100); ít gặp (≥ 1/1000, <1/1000); hiếm gặp (≥ 1/10000, <1/10000); rất hiếm gặp (<1/10000), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ giảm dần.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Rất thường gặp	Suy nhược
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
	Hiếm gặp	Đị cảm
Rối loạn hệ cơ xương khớp	Thường gặp	Chuồn rút
	Rất hiếm gặp	Đau khớp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy táo bón
	Ít gặp	Nôn
	Hiếm gặp	Khô miệng
	Rất hiếm gặp	Loạn vị giác, xơ hóa sau phúc mạc
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Tăng men gan
	Rất hiếm gặp	Viêm gan
Rối loạn hệ tim mạch	Thường gặp	Chậm nhịp tim (nghiêm trọng nếu có), hạ huyết áp tư thế, đánh trống ngực.
	Ít gặp	Suy tim, hạ huyết áp, đau ngực, sốc tim ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim*
	Hiếm gặp	Kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất hay làm tăng tình trạng block nhĩ thất, rối loạn nhịp tim.
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Lạnh chân tay
	Ít gặp	Phù
	Hiếm gặp	Hội chứng Raynaud, làm nặng hơn tình trạng đau cách hồi hiện có.
	Rất hiếm gặp	Chứng hoại tử ở những bệnh nhân rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng, tái biến mạch máu não.
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Trầm cảm, rối loạn khả năng tập trung, buồn ngủ, mất ngủ, ác mộng
	Hiếm gặp	Căng thẳng, lo lắng.
	Rất hiếm gặp	Suy giảm trí nhớ, lú lẫn, ảo giác.
Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú	Hiếm gặp	Bất lực
	Rất hiếm gặp	Bệnh Peyronie
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Các phản ứng trên da bao gồm phát ban, nổi mụn nước, mày đay, ngứa, chàm, bệnh vẩy nến, phát ban dạng lichen, tăng tiết đổ mồ hôi
	Hiếm gặp	Rụng tóc
	Rất hiếm gặp	Tăng bệnh vẩy nến, phản ứng mẩn cảm với ánh sáng.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Khó thở do căng thẳng
	Ít gặp	Có thể phát quang
	Hiếm gặp	Viêm mũi
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Khiếm khuyết thị giác, khô mắt hoặc kích ứng mắt, viêm kết mạc.
Rối loạn tai và hệ tiền đình	Rất hiếm gặp	Ù tai
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Hạ đường huyết, tăng cân
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Các kháng thể kháng nhân khác thường đi kèm với các biểu hiện lâm sàng như hội chứng lupus và dẫn đến ngưng dùng thuốc.

\* Kết quả cho thấy tần suất vượt quá 0,4% so với nhóm giả được trong một nghiên cứu gồm 46000 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính, trong đó tần suất xảy ra sốc tim là 2,3% ở nhóm dùng metoprolol và 1,9% đối với nhóm giả được thuộc nhóm bệnh nhân có chỉ số nguy cơ sốc thấp.

Chỉ số nguy cơ sốc dựa vào nguy cơ tuyệt đối soccer trên mỗi bệnh nhân tùy thuộc tuổi, giới tính, thời gian trị hoãn, phân loại Killip, huyết áp, nhịp tim, điện tâm đồ bất thường và số lần sử dụng huyết áp. Nhóm bệnh nhân có chỉ số nguy cơ sốc thấp tương ứng với bệnh nhân điều trị với metoprolol đã được chỉ định điều trị tại bệnh mạch máu não cấp.

Bảo cáo tác dụng không mong muốn khi có nghi ngờ

Báo cáo tác dụng không mong muốn khi có nghi ngờ sau khi thuốc lưu hành là rất quan trọng. Điều này giúp tiếp tục kiểm soát sự cân bằng giữa lợi ích/rủi ro của thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu phải báo cáo bất kỳ nghi ngờ tác dụng không mong muốn thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Độc tính

Trên người trưởng thành, dùng liều 7,5 g sẽ gây ra nhiễm độc tử vong. Trên trẻ em 5 tuổi, liều 100 mg không gây triệu chứng nhiễm độc sau khi rửa dạ dày. Liều 450 mg ở trẻ 12 tuổi và 1,4 g ở người trưởng thành gây ra nhiễm độc trung bình. Liều 2,5 g gây ra nhiễm độc nghiêm trọng và liều 7,5 g gây nhiễm độc rất nghiêm trọng ở người trưởng thành.

Thiếu chứng

Thiếu chứng trên tim mạch là quan trọng nhất, nhưng trong một vài

• **Sau khi dùng thuốc lần đầu:** nếu còn cảm nắng nóng, đỏ mặt, triệu chứng trong 3 giờ: nhịp tim, huyết áp khi nằm và đứng, tình trạng làm sáng đầu tiên không dùng thuốc, chóng mặt, khó thở...), theo dõi đến tâm đập trong suốt 3 giờ sau khi dùng thuốc.

- **Mỗi khi tăng liều:** phải kiểm tra nhịp tim, huyết áp, huyết áp khi đứng và nằm, tình trạng làm sáng và điện tâm đồ nếu cần.

Khi đạt được liều hiệu quả điều trị, định kỳ theo dõi tình trạng suy tim và huyết động, cũng như theo dõi định kỳ chức năng thận, nếu cần. Rất ít dữ liệu hiện có ở những bệnh nhân suy tim (độ IV theo phân loại NYHA).

Hiện không có dữ liệu về điều trị suy tim với metoprolol succinate trên những bệnh nhân với các tình trạng sau:

- Đái tháo đường phụ thuộc insulin (típ I)
- Bệnh cơ tim hạn chế
- Bệnh tim bẩm sinh
- Bệnh lý van tim thực thể có biến thiên huyết động đáng kể.

**Hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**  
Chỉ dùng thuốc ức chế beta trong hợp nhệ bằng cách lựa chọn thuốc ức chế chọn lọc beta-1 với liều khởi đầu thấp. Trước khi bắt đầu điều trị, khuyến cáo nên thực hiện các thử nghiệm và chức năng hô hấp.

Trường hợp xuất hiện cơn hen ác tính và đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong quá trình điều trị, có thể sử dụng thuốc giãn phế quản đồng vận beta.

**Nhịp tim chậm**  
Nên giảm liều nếu nhịp tim < 50-55 nhịp/phút lúc nghỉ ngơi và bệnh nhân có những triệu chứng của nhịp tim chậm.

**Biến nhi thất độ 1**  
Thận trọng dùng thuốc ức chế beta cho bệnh nhân biến nhi thất độ 1 vì làm giảm vận tốc dẫn truyền của nút nhĩ-thất.

**Dau thất ngực Prinzmetal**  
Các thuốc ức chế beta có thể làm tăng số lần và khoảng thời gian của cơn đau thất ngực trên bệnh nhân đau thất ngực Prinzmetal. Ở dạng phối hợp và quy mô nhỏ, có thể dùng đồng thời thuốc ức chế beta 1 chọn lọc lên tim với một thuốc giãn mạch.

**Rối loạn động mạch ngoại biên**  
Ở bệnh nhân rối loạn động mạch ngoại biên (hội chứng hay bệnh Raynaud, viêm động mạch hay bệnh tắc động mạch chi dưới mạn tính), thuốc ức chế beta có thể làm nặng thêm những rối loạn này. Trong những trường hợp này, nên dùng thận trọng thuốc ức chế beta chọn lọc lên tim có hoạt tính chủ vận mạch.

**U tể bào ưa crôm của tuyến thượng thận**  
Ở bệnh nhân u tể bào ưa crôm tuyến thượng thận, chỉ dùng metoprolol succinate sau khi đã bệnh nhân đã được điều trị với thuốc ức chế thụ thể alpha.

**Đái tháo đường**  
Ở bệnh nhân đái tháo đường có đường huyết giao động đáng kể, một số triệu chứng của hạ đường huyết có thể bị che lấp, đặc biệt là nhịp tim nhanh bất thường, hồi hộp và đổ mồ hôi.

Bệnh nhân nên tự kiểm soát lượng đường trong máu để ngăn chặn và duy trì ở giai đoạn đầu của quá trình điều trị.

**Bệnh vẩy nến**  
Chỉ được điều trị bệnh nhân vẩy nến hay có tiền sử bệnh vẩy nến với thuốc ức chế beta (bao gồm metoprolol) sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ.

**Phản ứng dị ứng**  
Ở những bệnh nhân có nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ nghiêm trọng, bất kể lý do, đặc biệt khi dùng floctafenin hay trong suốt quá trình điều trị giảm mẫn cảm, điều trị với thuốc ức chế beta có thể làm nặng thêm phản ứng phản vệ và gây ra đe kháng khi điều trị bằng adrenalin với liều thông thường.

**Gây mê tổng quát**  
Cần thận trọng ở tác động đồng vận làm giảm co bóp cơ tim của metoprolol succinate và các thuốc gây mê.

Đối với bệnh nhân bị suy mạch vành nghiêm trọng, như bệnh nhân suy tim kéo dài được điều trị với metoprolol succinate, nên tiếp tục điều trị đến khi phẫu thuật vì có thể xuất hiện nút nơ khi dùng đột ngột thuốc ức chế beta.

Nên tránh điều trị khởi đầu ngay với metoprolol cho bệnh nhân sắp được phẫu thuật ngoài tim (non-cardiac surgery). Thực tế, trong một số thử nghiệm điều trị đã quan sát thấy có sự gia tăng nguy cơ chàm nhịp tim, hạ huyết áp và đột quỵ bao gồm các nhân tố đe dọa đến tính mạng ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch.

Bệnh nhân nên báo cho bác sĩ gây mê biết đang sử dụng thuốc ức chế beta.

**Nhiệm độc huyết giáp**  
Thuốc ức chế beta có thể che lấp một số dấu hiệu của hệ tim mạch.

**Thể thao**  
Tứ thực tế cho thấy thuốc có chứa hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính với các thử nghiệm doping, vì vậy vận động viên cần chú ý.

**Tương tác với các thuốc khác**  
Không khuyến cáo dùng đồng thời với thuốc đối kháng calci (diltiazem), thuốc hạ huyết áp trung tâm (clonidin, methyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin) và fingolimod.

**TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**  
Metoprolol là chất nền chuyển hóa của Cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6. Những thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế men này có thể ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của metoprolol. Nồng độ metoprolol trong huyết tương có thể tăng khi dùng đồng thời với các hoạt chất chuyển hóa của CYP2D6, như thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng histamine, chất đối kháng thụ thể histamine 2, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần và chất ức chế COX-2. Nồng độ metoprolol trong huyết tương giảm bởi rifampicin và có thể tăng do nifedipine và hydralazine.

Cần theo dõi khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế hạch giao cảm, các thuốc ức chế thụ thể beta khác (ví dụ: thuốc nhỏ mắt) hoặc các thuốc ức chế men MAO.

Khi ngưng liệu pháp phối hợp với clonidine, nên ngưng thuốc ức chế beta vài ngày trước khi ngưng clonidine.

Nên theo dõi tác dụng ức chế co bóp tim và làm chậm nhịp tim khi dùng kết hợp metoprolol với các thuốc chặn kênh canxi thuộc nhóm verapamil và diltiazem và/hoặc thuốc chống loạn nhịp. Khi bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thụ thể beta thì không nên tiêm tĩnh mạch thuốc chặn kênh canxi thuộc nhóm verapamil.

Thuốc ức chế beta có thể làm tăng tác dụng ức chế co bóp cơ tim và chậm dẫn truyền của thuốc chống loạn nhịp (nhóm quinidine và amiodarone).

Điều trị phối hợp thuốc ức chế beta với các Digitalis glycoside có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và gây chậm nhịp tim.

Ở bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế beta, thuốc mê đường thở làm tăng tác dụng ức chế tim.

Điều trị phối hợp với indomethacin hoặc các thuốc ức chế men tổng hợp prostaglandin có thể làm giảm hiệu quả hạ áp của thuốc ức chế beta.

Trong một số trường hợp khi dùng adrenaline cho các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế beta thì những thuốc ức chế beta chọn lọc trên tim ít ảnh hưởng lên việc kiểm soát huyết áp hơn so với các thuốc ức chế beta không chọn lọc.

Có thể phải chỉnh liều của thuốc điều trị tiểu đường dạng uống ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế beta.

**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**  
*Phụ nữ có thai*  
Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không có gây quái thai. Do không có tác dụng gây quái thai trên động vật, không xảy ra nguy cơ gây dị tật khi sử dụng trên người.

Trên thực tế, cho đến nay, trong các nghiên cứu được thực hiện cho thấy các thuốc gây dị tật khi dùng trên người đều là những thuốc gây quái thai khi sử dụng cho động vật.

Về mặt làm sáng, không có báo cáo về tác dụng gây quái thai cho đến hiện nay, kết quả các nghiên cứu tiền cứu có kiểm chứng trên một số thuốc ức chế beta không cho thấy có dị tật khi sinh.

Nơi chung, thuốc ức chế beta làm giảm lượng máu nhau thai, mà có liên quan đến sự chậm phát triển, thai chết lưu, sẩy thai và chuyển dạ sớm. Do đó, cần theo dõi cẩn thận người mẹ và thai nhi ở phụ nữ mang thai đang điều trị với metoprolol.

Đối với trẻ sơ sinh từ người mẹ trước đây đã điều trị với thuốc ức chế beta, hoạt tính ức chế beta vẫn tồn tại vài ngày sau khi sinh và có thể dẫn đến nhịp tim chậm, suy hô hấp, hạ đường huyết, nhưng thường thì sự tích lũy này không gây hậu quả về mặt lâm sàng.

trường hợp, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên, triệu chứng trên thân kinh và hô hấp có thể nghiêm trọng. Nhịp tim chậm, biến nhi thất độ III, kéo dài quãng thời gian QT (trong và/hoặc ngoài ilet), và làm thu, giảm huyết áp, trở lại màu ngoại biên, suy tim, sốc tim. Suy hô hấp, ngưng thở. Triệu chứng khác: mất mồi, lú lẫn, hôn mê, run, chuột rùng, đổ mồ hôi, dị cảm, có thể mất tri giác, buồn nôn, ói mửa, có thể có thất thực quản, hạ đường huyết (đặc biệt là ở trẻ em) hoặc tăng đường huyết, tăng kali máu. Ảnh hưởng trên thận. Hội chứng nhược cơ thoáng qua. Sự đồng thời với rượu, thuốc điều trị tăng huyết áp, quinidin hoặc barbiturat có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh nhân. Biểu hiện sớm của quá liều xảy ra từ 20 phút đến 2 giờ sau khi dùng thuốc.

**Điều trị**  
Cần thực hiện chăm sóc bệnh nhân ở các cơ sở y tế có đầy đủ các thiết bị hỗ trợ phù hợp, theo dõi và giám sát.

Nếu thích hợp, có thể rửa dạ dày và/hoặc dùng than hoạt tính. Atropin, thuốc kích thích hệ thần kinh giao cảm hoặc máy tạo nhịp tim dùng điều trị triệu chứng nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền.

Đặt nội khí quản và thở máy nên được thực hiện với chỉ định rất rộng. Máy tạo nhịp tim là liệu pháp tùy chọn. Nếu ngưng tuần hoàn do quá liều, có thể cứu chữa bằng các biện pháp hỗ trợ sức trong vài giờ.

Hạ huyết áp, suy tim cấp tính và sốc được điều trị bằng việc tăng thể tích dịch có thể thích hợp, tiêm glucagon (nếu cần thiết, truyền tĩnh mạch glucagon sau đó), tiêm tĩnh mạch các thuốc kích thích hệ thần kinh giao cảm như dobutamin, và bổ sung thuốc chủ vận thụ thể  $\alpha 1$  khi xảy ra giảm mạch. Có thể xem xét sử dụng dung dịch ion  $Ca^{2+}$  thêm tĩnh mạch.

Điều trị triệu chứng co thắt phế quản bằng thuốc làm giãn phế quản.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**  
**Đặc tính dược lý**

Metoprolol là chất ức chế beta chọn lọc beta-1, nghĩa là nó chỉ ức chế các thụ thể beta-1 ở liều thấp hơn nhiều so với liều cần thiết để ức chế các thụ thể beta-2.

Metoprolol có hoạt tính ổn định màng không đáng kể và không có hoạt tính giao cảm nội tại một phần.

Metoprolol làm giảm hoặc ức chế tác động giao cảm lên tim của các catecholamine (các chất này được phóng thích khi có chấn động (stress) về tâm sinh lý). Điều này có nghĩa là sự tăng nhịp tim, cung lượng tim, co bóp cơ tim và huyết áp do tăng nồng độ các catecholamine sẽ giảm đi bởi metoprolol. Khi nồng độ adrenaline nội sinh cao thì metoprolol ít ảnh hưởng đến sự kiểm soát huyết áp hơn so với các thuốc ức chế beta không chọn lọc.

Khi bắt buộc, Betaloc ZOK có thể dùng kết hợp với một thuốc chủ vận beta-2 cho các bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh phổi tắc nghẽn. Khi dùng chung với thuốc chủ vận beta-2, Betaloc ZOK ít điều chỉnh tim ít tác động lên sự giãn phế quản do thuốc chủ vận beta-2 hơn so với các chất ức chế beta không chọn lọc.

Betaloc ZOK cho nồng độ ổn định trong huyết tương theo thời gian và tạo ra tác dụng (ức chế beta-1) trên 24 giờ so với những dạng viên nén bao chế thông thường của thuốc ức chế chọn lọc beta-1.

Do nồng độ trong huyết tương ổn định nên tình chọn lọc thụ thể beta-1 trên lâm sàng được cải tiến trong công thức của Betaloc ZOK khi so sánh với các dạng viên nén bao chế thông thường của thuốc ức chế chọn lọc beta-1. Hơn nữa, các tác động ngoại ý liên quan đến nồng độ đỉnh trong huyết tương như chậm nhịp tim và mỏi chân cũng giảm đi.

Betaloc ZOK ít ảnh hưởng lên sự phóng thích insulin và chuyển hoá đường so với các thuốc ức chế beta không chọn lọc.

Betaloc ZOK cũng ít ảnh hưởng đến sự đáp ứng của tim mạch đối với hạ đường huyết so với các thuốc ức chế beta không chọn lọc.

Những nghiên cứu ngắn hạn cho thấy Betaloc ZOK có thể làm tăng nhẹ triglyceride và giảm axit béo tự do trong máu. Trong vài trường hợp, tỉ lệ lipoprotein tỉ trọng cao (HDL) có thể giảm nhẹ, tuy nhiên ở mức độ ít hơn khi dùng chất ức chế beta không chọn lọc. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu thực hiện qua nhiều năm cho thấy sau khi điều trị bằng metoprolol thì nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh giảm đáng kể.

Trong suốt thời gian điều trị bằng Betaloc ZOK, chất lượng cuộc sống được duy trì và cải thiện.

Sự cải thiện chất lượng cuộc sống được ghi nhận sau khi điều trị với metoprolol cho các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

Trong nghiên cứu MERIT-HF gồm 3991 bệnh nhân suy tim mạn tính (độ II-IV theo NYHA) và phân suất tống máu giảm ( $\leq 0,40$ ), Betaloc ZOK làm tăng tỉ lệ sống còn và giảm số lần nhập viện. Khi điều trị dài hạn, bệnh nhân sẽ được cải thiện tổng quát các triệu chứng (phần độ NYHA và Thang Điểm Tổng Quat Đánh Giá Điều Trị).

Nghiên cứu này cũng cho thấy Betaloc ZOK làm tăng phân suất tống máu và giảm thể tích máu cuối kỳ tâm trương và cuối kỳ tâm thu ở tâm thất trái.

**Đặc tính dược động**  
**Hấp thu và phân bố**  
Betaloc ZOK được hấp thu hoàn toàn sau khi uống. Do tác dụng chuyển hoá lần đầu qua gan mạnh, sinh khả dụng toàn thân của metoprolol sau khi uống liều duy nhất khoảng 50%. Sinh khả dụng giảm khoảng 20-30% đối với các dạng thuốc phóng thích kéo dài so với dạng viên nén bao chế thông thường nhưng đã được chứng minh là không quan trọng về mặt hiệu quả lâm sàng, vì đối với nhịp tim, điện tích dưới đường cong hiệu quả được lực theo thời gian (AUEC) giống với dạng viên nén bao chế thông thường. Metoprolol kết hợp với protein huyết tương thấp, khoảng 5-10%.

**Chuyển hoá và đào thải**  
Metoprolol chuyển hoá ở gan bằng sự oxy hoá, chủ yếu qua men CYP2D6. Ba chất chuyển hoá chính đã được xác định và không có chất nào có hoạt tính ức chế beta quan trọng về mặt lâm sàng.

Trên 95% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Khoảng 5% liều dùng bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, tỉ lệ này tăng lên 30% trong vài trường hợp. Thời gian bán thải của metoprolol trong huyết tương trung bình là 3,5 giờ (từ 1-9 giờ). Độ thanh thải toàn phần khoảng 1 lít/phút.

Không có sự thay đổi đáng kể về mặt dược động học của metoprolol ở người lớn tuổi so với người trưởng thành. Sinh khả dụng toàn thân và sự đào thải metoprolol không đổi ở bệnh nhân giảm chức năng thận. Tuy nhiên, sự bài tiết các chất chuyển hoá giảm. Các chất chuyển hoá tích lũy đáng kể ở những bệnh nhân có độ lọc cầu thận (GFR) < 5 ml/phút. Tuy nhiên, sự tích lũy các chất này không làm tăng tác dụng ức chế beta.

Do kết hợp với protein thấp, dược động học của metoprolol ít bị ảnh hưởng bởi sự giảm chức năng gan. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân xơ gan nặng và có thông mồi tĩnh mạch của chủ, sinh khả dụng của metoprolol có thể tăng và độ thanh thải toàn phần giảm. Ở những bệnh nhân thông mồi tĩnh mạch của chủ có độ thanh thải toàn phần khoảng 0,3 lít/phút và điện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên gấp 6 lần so với người khỏe mạnh.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**  
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

**HẠN DỤNG:**  
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:**  
Betaloc ZOK 25 mg: Hộp 1 vỉ x 14 viên nén phóng thích kéo dài  
Betaloc ZOK 50 mg: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén phóng thích kéo dài.

**TIẾU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCOS**  
**CƠ SỞ SẢN XUẤT:**  
AstraZeneca AB, Gartneravagen, Sodertälje, 152 57, Thụy Điển.

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:**  
21/08/2023

Doc ID-000946941 version 6.0  
© AstraZeneca 2001-2018  
Betaloc ZOK is a trademark of the AstraZeneca group of companies.



Rx Prescription only medicine

## Betaloc® ZOK 25mg, 50mg tablets

metoprolol succinate  
Prolonged release tablet

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.  
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USING.  
USE UPON PRESCRIPTION ONLY.**

### COMPOSITION AND STRENGTH

**Active ingredients:** Each tablet of Betaloc ZOK contains metoprolol succinate 23.75 mg, 47.5 mg corresponding to 25 mg, 50 mg of metoprolol tartrate.

**Excipients:** ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, microcrystalline cellulose, paraffin, macrogol, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, titanium dioxide (E 171).

### PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

Prolonged release tablet of metoprolol succinate.  
Betaloc ZOK 25 mg tablet is white to off-white, oval with a size of 5.5 mm x 10.5 mm, scored on both sides and marked A/β on one side. The tablet can be divided into equal doses.  
Betaloc ZOK 50 mg tablet is white to off-white, circular with a diameter of 9 mm, scored on one side and marked A/100 on the other side. The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses.

### INDICATIONS

**Hypertension:** to reduce blood pressure and to reduce the risk of cardiovascular and coronary mortality (including sudden death), and morbidity.

Long-term treatment of angina pectoris, to reduce angina attacks and to improve exercise tolerance.

Treatment of stable, moderate - to - severe chronic heart failure with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction  $\leq 40\%$ ) in addition to ACE inhibitors, diuretics and in most cases, digitalis.

Maintenance treatment after myocardial infarction.

Treatment of some tachyarrhythmias disorders: supraventricular tachyarrhythmias (tachycardia, atrial fibrillation and atrial flutter, AV junctional tachycardia) or ventricular tachycardia (ventricular tachycardia, paroxysmal ventricular tachycardia).

### POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Betaloc ZOK is intended for once daily treatment and is preferably taken in the morning. The Betaloc ZOK tablet should be swallowed with liquid. The tablets and the divided halves should not be chewed or crushed. Concomitant intake of food does not influence the bioavailability. Dosage should be adjusted to avoid bradycardia.

#### Hypertension

The recommended dosage in patients with mild to moderate hypertension is 50 mg Betaloc ZOK given once daily. In patients not responding to 50 mg the dose could be increased to 100-200 mg once daily and/or combined with other antihypertensive agents.

#### Long-term treatment of angina pectoris

The recommended dosage is 100-200 mg Betaloc ZOK given once daily. If needed, Betaloc ZOK can be combined with other antianginal agents.

#### Treatment of stable, moderate - to - severe chronic heart failure with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction $\leq 40\%$ ) in addition to ACE inhibitors, diuretics and in most cases, digitalis.

The patients should have a stable chronic heart failure, without acute failure for the last 6 weeks and an essentially unchanged basal therapy for the last 2 weeks.

Treatment of heart failure with beta-blockers may sometimes cause a temporary exacerbation of the symptoms picture. In some cases, it is possible to continue the therapy or reduce the dose, and in other cases it may be necessary to discontinue the treatment. Initiation of Betaloc ZOK therapy in patients with severe heart failure (NYHA IV) should only be made by physicians especially trained in treatment of heart failure (see *Special Warnings and Precautions for Use*).

Dosage in patients with stable heart failure, function class II: A recommended initial dosage for the first two weeks is 25 mg once daily.

After two weeks, the dose can be increased to 50 mg once daily, and thereafter it can be doubled every second week. The target dose for long-term treatment is 200 mg once daily.

Dosage in patients with stable heart failure, function classes III-IV: Recommended initial dose is 12.5 mg (half a 25 mg tablet) given once daily. The dose should be individually adjusted, and the patient should be closely monitored during the increase of the dosage as heart failure symptoms may be aggravated in some patients. After 1-2 weeks, the dose can be raised to 25 mg given once daily. Then, after further two weeks, the dosage can be increased to 50 mg given once daily. In those patients who tolerate a higher dose, the dosage can be doubled every second week up to a maximal dose of 200 mg daily. In case of hypotension and/or bradycardia, decrease in concomitant medication or lowering of the Betaloc ZOK dose may be necessary. Initial hypotension does not necessarily mean that the dose of Betaloc ZOK cannot be tolerated in chronic treatment, but the dose must not be raised until the condition has been stabilised, and increased control of renal function, among other things, may be required.

#### Treatment of some tachyarrhythmias disorders

The recommended dosage is 100-200 mg Betaloc ZOK given once daily.

#### Maintenance treatment after myocardial infarction

Long-term oral treatment with metoprolol in doses of 200 mg given once daily has been shown to reduce the risk of death (including sudden death), and to reduce the risk of reinfarction (also in patients with diabetes mellitus).

#### Impaired renal function

Dose adjustment is not needed in patients with impaired renal function.

#### Impaired hepatic function

Dose adjustment is normally not needed in patients suffering from liver cirrhosis because metoprolol has a low protein binding (5-10%). When there are signs of serious impairment of liver function (e.g. shunt-operated patients) a dose reduction should be considered.

#### Elderly

Dose adjustment is not needed in the elderly.

#### Children

There is limited experience with Betaloc ZOK treatment in children.

### CONTRAINDICATIONS

This medicinal product should not be used in the following cases: Acute heart failure or during episodes of decompensation of heart failure, requiring intravenous inotropic treatment,

- Cardiogenic shock,
- Atrioventricular block of second and third degree (not paired),
- Sinus disease,
- Sino-atrial block,
- Bradycardia defined by a heart rate less than 50-55 beats per minute before starting treatment,
- Hypotension (systolic blood pressure less than 100 mmHg),
- Severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease,
- Peripheral arterial disorders and Raynaud's phenomenon in their severe forms,
- Untreated pheochromocytoma,
- Hypersensitivity to metoprolol or any of the excipients of the product.
- History of anaphylactic reaction,
- When combined with Class I antiarrhythmic drugs (except lidocaine) and verapamil.

This medication is generally not recommended during breast-feeding.

### SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

#### Warnings

The conventional treatment of chronic symptomatic heart failure at optimal dosage (converting enzyme inhibitor, diuretic and usually digitalis) is essential before starting treatment with metoprolol succinate. The patient's condition must be stable for at least 4 weeks before the first dose of metoprolol succinate.

Patient monitoring should take into account that treatment with metoprolol succinate, like any beta-blocking therapy, may result in worsening of heart failure by a negative inotropic effect, especially during the titration phase of doses.

In general, beta-blockers decrease the perfusion of the placenta. This has been associated with growth retardation, intrauterine deaths, abortions and premature birth. Therefore, it is advisable to institute maternal and child surveillance in pregnant women treated with metoprolol. In the new born of treated mothers, the beta-blocking action persists for several days after birth and may result in bradycardia, respiratory distress, hypoglycaemia, but most often; this remanence has no clinical consequence.

Nevertheless, cardiac failure requiring intensive care hospitalization can be avoided by reducing cardiovascular compensatory reactions, while avoiding filling solutes (risk of PAO).

As a result, this medicine, under normal conditions of use, may be prescribed during pregnancy if necessary. In case of treatment until birth, careful monitoring of the newborn (heart rate and blood glucose for the first 3 to 5 days of life) is recommended.

#### Lactation

Beta-blockers are excreted in milk. The occurrence of hypoglycaemia and bradycardia has been described for some beta-blockers little related to plasma proteins. As a result, breastfeeding is not advised in case of need for treatment.

#### EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Patients should know how they react to Betaloc ZOK before they drive or use machines because occasionally dizziness or fatigue may occur.

#### UNDESIRABLE EFFECTS

##### Tolerance Profile Summary

Adverse effects are usually mild and reversible.

The most commonly reported adverse reactions after administration of BETALOC ZOK are: asthenia, dizziness, headache, nausea, abdominal pain, diarrhea, constipation, bradycardia, orthostatic hypotension, palpitation, coldness extremities and dyspnea of effort.

##### Table of adverse effects

Adverse effects observed after the administration of BETALOC ZOK in clinical studies and/or after their marketing are summarized in the table below.

Adverse reactions are listed by organ system class and frequency using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); very rare ( $<1/10000$ ), not known (cannot be estimated based on available data). Within each frequency group, adverse effects are presented in descending order of severity.

General disorders and administration site conditions	Very common	Asthenia
Nervous system disorders	Common	Dizziness, headache
	Rare	Paresthesia
Musculoskeletal and systemic disorders	Rare	Muscle cramp
	Very rare	Arthralgia
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, abdominal pain, diarrhea, constipation
	Uncommon	Vomiting
	Rare	Dry mouth
	Very rare	Dysgeusia, retro-peritoneal fibrosis
Hepatobiliary disorders	Rare	Increased hepatic enzymes
	Very rare	Hepatitis
Cardiac disorders	Common	Bradycardia, severe if any, orthostatic hypotension, palpitations.
	Rare	Heart failure, blood pressure drop, cardiogenic shock precordial pain in patients with myocardial infarction *
	Very rare	Slowing of atrioventricular conduction or intensification of an existing atrioventricular block, cardiac arrhythmia.
Vascular disorders	Common	Cold extremities
	Uncommon	Edema
	Rare	Raynaud's syndrome, aggravation of an existing intermittent claudication
Psychiatric disorders	Very rare	Gangrene in patients with severe peripheral circulatory disorders, cerebrovascular accident.
	Uncommon	Depression, concentration disorder, drowsiness, insomnia, nightmare
Reproductive system and breast disorders	Rare	Nervousness, anxiety
	Very rare	Amnesia/impairment of memory, confusion, hallucination
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Incapacity
	Uncommon	Peyronie's disease
	Uncommon	Skin reactions including maculopapular and vesicular eruptions, urticaria, pruritus, eczema, psoriasis, lichenoid rash, hyperhidrosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rare	Alopecia
	Very rare	Exacerbation of psoriasis, photosensitivity reaction
Eye disorders	Uncommon	Stress dyspnea
	Rare	Bronchospasm
Ear and labyrinth disorders	Very rare	Rhinitis
	Rare	Visual defects, dry eyes or eye irritation, conjunctivitis
Metabolism and nutrition disorders	Very rare	Tinnitus
Blood and the lymphatic system disorders	Rare	Hypoglycaemia, increased weight
Immune system disorders	Very rare	Thrombocytopenia
Toxicity	Rare	Anti-nuclear antibodies exceptionally accompanied by clinical manifestations such as lupus syndrome and yielding to treatment discontinuation

\* Excess frequency of 0.4% compared to placebo observed in a study of 46,000 patients with acute myocardial infarction where the frequency of cardiogenic shock was 2.3% in the metoprolol group and 1.9% in the placebo group in the subset of patients with low shock risk index. The shock risk index was based on the absolute risk of shock in each patient according to age, sex, time delay, Killip class, blood pressure, heart rate, electrocardiographic abnormality, and prior history of hypertension. The patient group with low shock risk index corresponds to patients in whom metoprolol is indicated for the treatment of acute myocardial infarction.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

#### OVERDOSAGE AND TREATMENT

##### Toxicity

7.5 g to an adult caused lethal intoxication. 100 mg to a 5-year old gave

no symptoms after gastric lavage, 450 mg to a 12-year old and 1.4 g to an adult gave moderate intoxication, 2.5 g to an adult caused serious intoxication, and 7.5 g to an adult gave very serious intoxication.

**Symptom**  
Cardiovascular symptoms are most important, but in some cases, especially in children and young individuals, CNS symptoms and respiratory depression may dominate. Bradycardia, AV-block I-III, QT-prolongation (exceptional cases), astyole, fall in blood pressure, poor peripheral perfusion, cardiac insufficiency, cardiogenic shock. Respiratory depression, apnoea. Others: Fatigue, confusion, unconsciousness, fine tremor, cramps, perspiration, paraesthesiae, bronchospasm, nausea, vomiting, possibly oesophageal spasm, hypoglycaemia (especially in children) or hyperglycaemia, hyperkalaemia. Effect on the kidneys. Transient myasthenic syndrome. Concomitant ingestion of alcohol antihypertensives, quinidine or barbiturates may aggravate the patient's condition. The first signs of overdosing may be seen 20 minutes to 2 hours after ingestion.

#### Management

Care should be provided at a unit that can offer suitable support measures, monitoring and supervision.  
If justified, gastric lavage and/or activated charcoal can be used. Atropine, adrenoceptor stimulant or pacemaker for treatment of bradycardia and conduction disorders.  
Intubation and mechanical ventilation should be done with very broad indication. Pacemaker is option. With circulatory arrest in connection with overdose, resuscitation measures for several hours may be warranted. Hypotension, acute myocardial infarction and shock should be treated with appropriate volume expansion, administration of glucagon (followed by intravenous infusion of glucagon if necessary), intravenous administration of an adrenoceptor stimulant, such as dobutamine, with the addition of  $\alpha_1$  receptor agonists upon vasodilation. Intravenous use of  $\text{Ca}^{2+}$  may also be considered.  
Bronchospasm can usually be reversed through bronchodilators.

#### PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

**Pharmacodynamic properties**  
Metoprolol is a  $\beta_1$ -selective beta-blocker, i.e. it blocks  $\beta_1$ -receptors at doses much lower than those needed to block  $\beta_2$ -receptors. Metoprolol has an insignificant membrane-stabilising effect and does not display partial agonistic activity.  
Metoprolol reduces or inhibits the agonistic effect on the heart of catecholamines (which are released during physical and mental stress). This means that the usual increase in heart rate, cardiac output, cardiac contractility and blood pressure, produced by the acute increase in catecholamines, is reduced by metoprolol. During high endogenous adrenaline levels metoprolol interferes much less with blood pressure control than non-selective  $\beta$ -blockers.  
When mandatory, Betaloc ZOK, in combination with a  $\beta_2$ -agonist, may be given to patients with symptoms of obstructive pulmonary disease. When given together with a  $\beta_2$ -agonist, Betaloc ZOK in therapeutic doses interferes less than non-selective  $\beta$ -blockers with the  $\beta_2$ -mediated broncho-dilation caused by the  $\beta_2$ -agonist.

**Pharmacokinetic properties**  
Betaloc ZOK gives an even plasma concentration time profile and effect ( $\beta_1$ -blockade) over 24 hours in contrast to conventional tablet formulations of  $\beta_1$ -selective blockers.  
Due to the lack of pronounced peaks in plasma concentration, the clinical  $\beta_1$ -selectivity is improved with the Betaloc ZOK formulation when compared to conventional tablet formulations of  $\beta_1$ -selective blockers. Furthermore, the potential risk for peak plasma concentration related side-effects, such as bradycardia and leg fatigue is reduced. Betaloc ZOK interferes less with insulin release and carbohydrate metabolism than do non-selective  $\beta$ -blockers.

Betaloc ZOK interferes much less with the cardiovascular response to hypoglycaemia than do non-selective  $\beta$ -blockers.  
Short term studies have shown that Betaloc ZOK may cause a slight increase in triglycerides and a decrease in free fatty acids in the blood. In some cases, a small decrease in the high density lipoproteins (HDL) fraction has been observed, although to a lesser extent than that following non-selective  $\beta$ -blockers. However, a significant reduction in total serum cholesterol levels has been demonstrated after metoprolol treatment in one study conducted over several years.

Quality of life is maintained, uncompromised or improved during treatment with Betaloc ZOK.  
An improvement in quality of life has been observed after metoprolol treatment in patients after myocardial infarction.  
In MERIT-HF, a survival study comprising 3961 patients with chronic heart failure (NYHA II-IV) and decreased ejection fraction (<0.40), Betaloc ZOK has been shown to increase survival and to reduce the number of hospitalisations. In long-term treatment the patients experience a general improvement of symptoms (NYHA class and Overall Treatment Evaluation score).  
In addition, it has been shown that Betaloc ZOK therapy increases the ejection fraction and reduces the left ventricular end systolic and end diastolic volumes.

**Pharmacokinetic properties**  
**Absorption and distribution**  
Betaloc ZOK is completely absorbed after oral administration. Owing to an extensive first-pass effect, the systemic bioavailability of metoprolol from a single oral dose is approximately 50%. The bioavailability is reduced by about 20-30% for the prolonged release preparation compared with a conventional tablet, but this has been demonstrated to be of no significance for clinical efficacy, since the area under the effect curve (AUEC) for heart rate is the same as with conventional tablets. The plasma protein binding of metoprolol is low, approximately 5-10%.

**Metabolism and elimination**  
Metoprolol undergoes oxidative metabolism in the liver primarily by the CYP2D6 isoenzyme. Three main metabolites have been identified, though none of them have a beta-blocking effect of clinical importance. As a rule, over 95% of an oral dose can be recovered in the urine. About 5% of the given dose is excreted in the urine in unchanged form, this figure rising up to 30% in isolated cases. The elimination half-life of metoprolol in plasma averages 3.5 hours (extremes: 1 and 9 hours). The total clearance rate is approximately 1 litre/minute.  
Elderly show no significant changes in the pharmacokinetics of metoprolol as compared with young persons. The systemic bioavailability and elimination of metoprolol is unchanged in patients with reduced renal function. The excretion of metabolites, however, is reduced. Significant accumulation of metabolites was observed in patients with a glomerulus filtration rate (GFR) of less than 5 ml/min. This accumulation of metabolites, however, does not increase the beta-blockade.  
Due to its low protein binding the pharmacokinetics of metoprolol is little affected by decreased liver function. However, in patients with severe liver cirrhosis and a portacava shunt the bioavailability of metoprolol may increase and the total clearance may be reduced. Patients with a portacava anastomosis had a total clearance of approximately 0.3 litres/min and area under the plasma concentration-time curve (AUC) values up to 6 times higher than in healthy subjects.

**STORAGE CONDITION**  
Do not store above 30°C.  
**SHELF LIFE**  
36 months from manufacturing date.  
**PACK SIZE**  
Betaloc ZOK 25 mg: Box of 1 blister x 14 prolonged release tablets.  
Betaloc ZOK 50 mg: Box of 2 blisters x 14 prolonged release tablets.

**SPECIFICATION: Manufacturer's**  
**MANUFACTURER**  
AstraZeneca AB, Gartnavagen, Sodertälje, 162 57, Sweden.  
**Date of revision of the text**  
21<sup>st</sup> August 2023  
Doc ID-000946941 version 6.0  
© AstraZeneca 2001-2018.

Betaloc ZOK is a trade mark of the AstraZeneca group of companies.

**Precautions for use**  
**Treatment monitoring procedures:**  
After the first administration: clinical monitoring every hour for a minimum of 3 hours: pulse, lying and standing blood pressure, clinical condition (signs of intolerance: dizziness, malaise ...), electrocardiogram during the 3<sup>rd</sup> hour of surveillance.

At each dose increase: pulse, pressure, lying and standing arterial pressure, clinical status, electrocardiogram if necessary  
Once the effective dose has been reached, regular monitoring of heart failure and hemodynamic status should be performed, as well as regular monitoring of renal function, if necessary.  
Few data are currently available in patients with NYHA class IV heart failure.

No data is currently available for the treatment of heart failure with metoprolol succinate in patients with the following conditions:  
\* Insulin-dependent diabetes (type I)  
\* Restrictive cardiomyopathy,  
\* Congenital heart disease,  
\* Organic valvular pathology with a significant hemodynamic repercussion.

**Asthma and chronic obstructive pulmonary disease**  
Beta-blockers can be administered only in mild cases by selecting a selective beta-1 at a low initial dose. It is recommended that respiratory function tests be performed before initiation of treatment. In the event of a crisis occurring during treatment, beta-mimetic bronchodilators may be used.

**Bradycardia**  
If the frequency drops below 50-55 pulses per minute at rest and the patient has symptoms of bradycardia, the dose should be decreased.  
**Atrioventricular block at the first degree**  
Because of their negative dromotropic effect, beta-blockers should be administered with caution to patients with atrioventricular block at the first-degree.

**Prinzmetal's Angor**  
Beta-blockers may increase the number and duration of seizures in patients with Prinzmetal's angina. The use of a cardioselective beta-blocker, beta-1 is possible in the minor and associated forms, provided that a vasodilator is administered together.

**Peripheral arterial disorders**  
In patients with peripheral arterial disorders (such as Raynaud's disease or syndrome, arteritis or chronic arterial disease, obliterans in the lower limbs), beta-blockers may lead to an aggravation of these disorders. In these situations, preference should be given to a cardioselective beta-blocker with partial agonist potency, which should be administered with caution.

**Pheochromocytoma**  
In patients with pheochromocytoma, metoprolol succinate should not be administered prior to alpha-blocker treatment.  
**Diabetic patients**  
In patients with diabetes with significant fluctuations in blood glucose, symptoms of hypoglycaemia may be masked, particularly tachycardia, palpitations and sweating.  
To prevent and reinforce at the beginning of the treatment, the patient should self-monitor the blood glucose.

**Psooriasis**  
Patients with psoriasis or a history of psoriasis should be treated with beta-blockers (including metoprolol) only after careful evaluation of the benefits and risks.  
**Allergic reactions**  
In patients who are at risk of a severe anaphylactic reaction, regardless of their origin, particularly with iodinated contrast agents or floctafenine or during desensitizing treatments, beta-blocking treatment may result in an aggravation of the reaction and resistance to its adrenaline treatment at the usual doses.

**General anaesthesia**  
Caution is advised because of the negative synergistic inotropic effects of metoprolol succinate and anesthetic products.  
In patients with severe coronary insufficiency, as in patients with long-term heart failure treated with metoprolol succinate, it is desirable to continue treatment until the operation, given the risk associated with sudden discontinuation of beta-blockers.  
Perioperative initiation of metoprolol in patients undergoing noncardiac surgery should be avoided. Indeed, an increase in the risk of bradycardia, hypotension and stroke including life-threatening conditions in patients with cardiovascular risk factors has been observed in therapeutic trials.

Before surgery, inform the anesthesiologist that the patient is receiving a beta-blocker.  
**Thyrotoxicosis**  
Beta-blockers could mask the cardiovascular signs.

**Sport**  
The attention of athletes is drawn to the fact that this specialty contains an active ingredient that can induce a positive reaction of the antidoping tests.  
**Interactions with other drugs**  
This medication is not recommended for use with calcium antagonists (diltiazem), central antihypertensives (clonidine, methyldopa, guanfacine, moxonidine, rimendine) and fingolimod.

**INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION**  
Metoprolol is a metabolic substrate for the cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6. Drugs that act as enzyme-inducing and enzyme-inhibiting substances may exert an influence on the plasma level of metoprolol. Plasma levels of metoprolol may be raised by co-administration of compounds metabolised by CYP2D6, e.g. antiarrhythmics, antihistamines, histamine-2-receptor antagonists, antidepressants, antipsychotics, and COX-2-inhibitors. The plasma concentration of metoprolol is lowered by rifampicin and may be raised by alcohol and hydralazine.  
Patients receiving concomitant treatment with sympathetic ganglion blocking agents, other  $\beta$ -blockers (i.e. eye drops), or Mono Amine Oxidase (MAO) inhibitors should be kept under close surveillance. If concomitant treatment with clonidine is to be discontinued, the  $\beta$ -blocker medication should be withdrawn several days before clonidine. A watch should be kept for possible negative inotropic and chronotropic effects when metoprolol is given together with calcium antagonists of the verapamil and diltiazem type and/or antiarrhythmic agents. In patients treated with  $\beta$ -blockers intravenous administration of calcium antagonists of the verapamil-type should not be given.  
 $\beta$ -blockers may enhance the negative inotropic and negative dromotropic effect of antiarrhythmic agents (of the quinidine type and amiodarone). Digitalis glycosides, in association with  $\beta$ -blockers, may increase atrioventricular conduction time and may induce bradycardia. In patients receiving  $\beta$ -blocker therapy, inhalation anaesthetics enhance the cardiodepressant effect.

Concomitant treatment with indomethacin or other prostaglandin synthetase inhibiting drugs may decrease the antihypertensive effect of  $\beta$ -blockers.  
Under certain conditions, when adrenaline is administered to patients treated with  $\beta$ -blockers, cardioselective  $\beta$ -blockers interfere much less with blood pressure control than non-selective  $\beta$ -blockers. The dosages of oral antidiabetics may have to be readjusted in patients receiving  $\beta$ -blockers.

**PREGNANCY AND LACTATION**  
**Pregnancy**  
Studies in animals have not shown any teratogenic effect. In the absence of teratogenic effect in animals, a malformative effect in the human species is not expected.  
Indeed, to date, the substances responsible for malformations in the human species have proved teratogenic in animals in well conducted studies on two species.  
Clinically, no teratogenic effects have been reported to date, and the results of controlled prospective studies with a few beta-blockers have not reported malformations at birth.

