



05/15/2015

Tài liệu thông tin cho cán bộ Y tế



BETALOC ZOK metoprolol succinate

**THÔNG TIN SẢN PHẨM: BETALOC ZOK 25mg, 50mg. THÀNH PHẦN:** Mỗi viên chứa metoprolol succinate 23,75 mg; 47,5 mg

tương đương với 25; 50 mg metoprolol tartrate. **DẠNG BẢO CHẾ:** Viên nén phóng thích kéo dài. **DẠNG TRÌNH BÀY:** 25 mg: hộp 1 vỉ x 14 viên. 50 mg: hộp 2 vỉ, 1 vỉ x 14 viên. **CHỈ ĐỊNH:** 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. Đau thắt ngực. Điều trị bổ sung cho liệu pháp điều trị suy tim cơ bản ở bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định do suy chức năng tâm thu thất trái. Phòng ngừa tử vong do tim và tái nhồi máu sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Loạn nhịp tim đặc biệt là nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ và ngoại tâm thu thất. Điều trị rối loạn chức năng tim có kèm đánh trống ngực. Phòng ngừa đau nửa đầu dạng migraine. **LIỀU DÙNG:** liều duy nhất trong ngày, nên dùng buổi sáng, uống 1 hoặc 1/2 viên, không nhai hoặc nghiền; thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc; nên chỉnh liều để tránh gây chậm nhịp tim. **Tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa:** 50 mg/lần/ngày, có thể 100-200 mg/lần/ngày hoặc kết hợp thuốc nếu không đáp ứng liều 50mg. **Đau thắt ngực:** 100-200 mg/lần/ngày, nếu cần có thể kết hợp thuốc trị đau thắt ngực khác. **Điều trị bổ sung cho liệu pháp điều trị suy tim cơ bản ở bệnh nhân suy tim mạn tính có triệu chứng đã ổn định do suy chức năng tâm thu thất trái:** bệnh nhân có tình trạng suy tim mạn tính ổn định, không có biểu hiện cấp trong 6 tuần gần nhất, và đang dùng một liệu pháp điều trị cơ bản cần thiết không thay đổi trong 2 tuần gần nhất. Thuốc ức chế beta đôi khi có thể tăng tạm thời các triệu chứng, trong vài trường hợp có thể tiếp tục điều trị hoặc giảm liều, hay ngưng điều trị. Liều khởi đầu cho những bệnh nhân suy tim độ IV phải được chỉ định bởi bác sĩ chuyên sâu; **suy tim độ II:** 25 mg/lần/ngày trong 2 tuần đầu, sau 2 tuần có thể tăng lên 50 mg/lần/ngày, và sau đó có thể gấp đôi liều mỗi 2 tuần, liều đích dài hạn 200mg/lần/ngày; **suy tim độ III, IV:** 12,5 mg/lần/ngày, chỉnh liều theo từng bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ. Sau 1-2 tuần có thể tăng lên 25 mg/lần/ngày, 2 tuần tiếp theo có thể tăng đến 50 mg/lần/ngày, nếu dung nạp được cao hơn, có thể gấp đôi liều mỗi 2 tuần đến liều tối đa 200mg/ngày. Khi có hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim, cần giảm thuốc phối hợp hoặc giảm liều Betaloc ZOK. **Loạn nhịp tim:** 100-200 mg/lần/ngày. **Dự phòng sau nhồi máu cơ tim:** 200 mg/lần/ngày. **Rối loạn chức năng tim có kèm đánh trống ngực:** 100 mg/lần/ngày, có thể tăng lên đến 200mg nếu cần. **Dự phòng đau nửa đầu dạng migraine:** 100-200 mg/lần/ngày. **Suy thận:** không cần chỉnh liều. **Suy gan:** không cần chỉnh liều cho xơ gan, nếu suy gan trầm trọng nên xem xét giảm liều. **Người cao tuổi:** không cần chỉnh liều. **Trẻ em:** kinh nghiệm dùng Betaloc ZOK còn giới hạn. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** : Blocc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, suy tim mất bù không ổn định (phù phổi, giảm tưới máu hoặc hạ huyết áp), bệnh nhân có điều trị thuốc chủ vận thụ thể beta, chậm nhịp xoang rõ trên lâm sàng, hội chứng suy nút xoang, sốc do tim, rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại vi nặng. Nghi ngờ là có nhồi máu cơ tim cấp có nhịp tim <45 lần /phút, khoảng P-Q >0,24 giây hoặc huyết áp tâm thu <100 mmHg. Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với các thuốc ức chế thụ thể beta khác. **THẬN TRỌNG:** Không dùng chung với các thuốc chẹn kênh calci loại verapamil dùng đường tĩnh mạch. Khi điều trị bệnh nhân hen suyễn, nên dùng kèm với một chất chủ vận beta-2. Nguy cơ ảnh hưởng lên chuyển hóa đường hoặc làm che lấp triệu chứng hạ đường huyết của Betaloc ZOK ít hơn dạng bào chế thông thường của ức chế beta-1 và ít hơn nhiều so với ức chế beta không chọn lọc. Duy trì điều trị bù trừ ở bệnh nhân suy tim bằng các điều trị cơ bản trước và trong khi điều trị với Betaloc ZOK. Bệnh nhân có tiền sử rối loạn dẫn truyền nhĩ thất ở mức độ trung bình rất hiếm khi bị nặng hơn (blocc nhĩ thất). Nếu bệnh nhân có biểu hiện chậm nhịp tim nhiều hơn nữa nên dùng Betaloc ZOK liều thấp hơn hoặc ngưng thuốc từ từ. Thuốc có thể làm nặng thêm triệu chứng rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại biên chủ yếu do ảnh hưởng của sự giảm huyết áp. Ở bệnh nhân u tế bào ưa crom nên dùng kèm theo thuốc ức chế alpha. Báo cho bác sĩ ngay nếu biết đang sử dụng Betaloc ZOK và không nên ngưng thuốc khi phẫu thuật. Tránh điều trị khởi đầu ngay với metoprolol liều cao cho bệnh nhân sắp phẫu thuật ngoài tim. Liều khởi đầu cho suy tim nặng ổn định (NYHA IV) cần được bác sĩ chuyên sâu chỉ định. Chưa ghi nhận tình an toàn/hiệu quả trên bệnh nhân suy tim có kèm nhồi máu cơ tim cấp và đau thắt ngực không ổn định. Tránh ngưng thuốc đột ngột, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao và có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim bằng cách ngưng thuốc đột ngột; ngưng thuốc trước khi ngưng clonidine; thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm verapamil phân nửa ở mỗi bước trong vòng ít nhất là 2 tuần, đến liều sau cùng là nửa viên 25 mg, liều này nên được dùng tối thiểu trong 4 ngày trước khi ngưng hẳn. Sốc phản vệ có thể nặng hơn nếu xảy ra. **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Không nên sử dụng trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú trừ khi việc sử dụng là cần thiết (có thể làm chậm nhịp tim của thai nhi, sơ sinh, trẻ bú mẹ). Lượng thuốc qua sữa mẹ không đáng kể với liều thông thường. **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Thuốc có thể gây choáng váng và mệt mỏi. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** cần theo dõi khi dùng chung với thuốc ức chế hạch giao cảm, các thuốc ức chế thụ thể beta khác hoặc các thuốc ức chế men MAO; ngưng ức chế beta trước khi ngưng clonidine; thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm verapamil và diltiazem (theo dõi tác dụng ức chế co bóp tim và chậm nhịp tim); thuốc chống loạn nhịp nhóm quinidin và amiodaron (tăng ức chế co bóp cơ tim); Digitalis glycosid (tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và gây chậm nhịp tim); thuốc mê đường thở (làm tăng tác dụng ức chế tim); thuốc chuyển hóa của CYP2D6 như chống loạn nhịp, kháng histamin, chống trầm cảm, chống loạn thần và chất ức chế COX-2 (nồng độ metoprolol tăng); rifampicin (nồng độ metoprolol giảm); rượu và hydralazin (nồng độ metoprolol tăng); indomethacin và thuốc ức chế men tổng hợp prostaglandin (giảm hiệu quả hạ áp); adrenalin (ức chế beta chọn lọc ít ảnh hưởng huyết áp hơn loại không chọn lọc); thuốc điều trị tiểu đường dạng uống. **TÁC DỤNG NGOẠI Y:** **Rất thường gặp:** mệt mỏi. **Thường gặp:** choáng váng, nhức đầu, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, chậm nhịp tim, hạ huyết áp tư thế, lạnh tay chân, đánh trống ngực, khó thở khi gắng sức. Ít gặp: triệu chứng suy tim thoáng qua, sốc tim ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, blocc nhĩ thất độ 1, phù, đau vùng trước tim, dị cảm, vọp bẻ, nôn, tăng cân, trầm cảm, mất tập trung, ngủ gà, mất ngủ, ác mộng, co thắt phế quản, nổi ban, tăng tiết mồ hôi. **Hiếm gặp:** rối loạn dẫn truyền cơ tim, rối loạn nhịp tim, khó miệng, bất thường về xét nghiệm chức năng gan, bồn chồn, lo lắng, rối loạn chức năng sinh dục/bất lực, viêm mũi, rối loạn thị giác, khô và/hoặc kích ứng mắt, viêm kết mạc, rụng tóc. **Rất hiếm gặp:** hoại thư ở những bệnh nhân có rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng trước đó, giảm tiểu cầu, viêm gan, đau khớp, mất trí nhớ/giảm trí nhớ, lú lẫn, ảo giác, ù tai, rối loạn vị giác, nhạy cảm với ánh sáng, tăng bệnh vẩy nến. **NHÀ SẢN XUẤT:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Thụy Điển. **SĐK:** 25mg: VN-17243-13; 50mg: VN-17244-13.

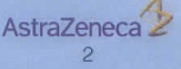
Tài liệu tham khảo: 1. Basic Res Cardiol 95; Suppl. 1/146 - 1/51 (2000)

Mọi chi tiết xin liên hệ: VPĐD AstraZeneca tại Việt Nam

Tòa nhà AB, Lầu 18, 76 Lê Lai, Q.1, TP. HCM - Tel 848 3827 8088 - Fax 848 3827 8089

Tòa nhà Sao Bắc, Lầu 6, P.601, 4 Dã Tượng, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội - Tel 844 3822 4443 - Fax 844 3822 4445

AZcode: BET1214001 - Ngày hiệu lực: ngày ... tháng ... năm ...



PS07113

R<sub>x</sub>

## Betaloc® ZOK 25 mg, 50 mg

metoprolol succinate

Viên nén phóng thích kéo dài

### THÀNH PHẦN

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

**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 phóng 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/mO 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 đau thắt ngực.

Điều trị bổ sung cho liệu pháp điều trị suy tim cơ bản ở những bệnh nhân suy tim mạn tính có triệu chứng đã ổn định do suy chức năng tâm thu thất trái.

Phòng ngừa tử vong do tim và tái nhồi máu sau cơn nhồi máu cơ tim cấp.

Điều trị loạn nhịp tim đặc biệt là nhịp nhanh trên thất, giảm nhịp thất trong rung nhĩ và trong ngoại tâm thu thất.

Điều trị rối loạn chức năng tim có kèm đánh trống ngực.

Phòng ngừa đau nửa đầu dạng migraine.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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 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 bổ sung cho liệu pháp điều trị suy tim cơ bản ở những bệnh nhân suy tim mạn tính có triệu chứng đã ổn định do suy chức năng tâm thu thất trái

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 liệu pháp điều trị cơ 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 tạm thời triệu chứng. Trong vài trường hợp có thể tiếp tục 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:

Liều khởi đầu khuyến cáo cho 2 tuần đầu là 25 mg ngày một lần. Sau 2 tuần, liều có thể tăng lên 50 mg ngày một lần và sau đó có thể gấp đôi liều mỗi 2 tuần. Liều đích cho điều trị dài hạn là 200 mg ngày một lần.

Liều cho bệnh nhân suy tim ổn định, độ III-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 gấp đôi 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 dung 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 loạn nhịp tim

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).

#### Điều trị rối loạn chức năng tim có kèm đánh trống ngực

Liều khuyến cáo: 100 mg ngày một lần. Nếu cần, liều có thể tăng đến 200 mg.

#### Dự phòng đau nửa đầu dạng migraine

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

#### 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

Block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, suy tim mất bù không ổn định (phù phổi, giảm tưới máu hoặc hạ huyết áp), bệnh nhân điều trị liên tục hoặc ngắt quãng với thuốc tăng co bóp cơ tim loại chủ vận thụ thể beta, chậm nhịp xoang trên lâm sàng, hội chứng suy nút xoang (trừ khi có đặt máy tạo nhịp tim dài hạn), sốc do tim, rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại vi nặng.

Không được dùng metoprolol cho các bệnh nhân bị nghi ngờ là có nhồi máu cơ tim cấp có nhịp tim < 45 lần/phút, khoảng P-Q > 0,24 giây hoặc huyết áp tâm thu < 100 mmHg.

Chống chỉ định cho những bệnh nhân nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với các thuốc ức chế thụ thể beta khác.

#### LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Các thuốc chẹn kênh canxi loại verapamil dùng đường tĩnh mạch không được dùng cho các bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế thụ thể beta.

Nói chung, khi điều trị bệnh nhân hen suyễn, nên dùng kèm với một chất chủ vận beta-2 (viên nén và/hoặc đường hít). Liều của chất chủ vận beta-2 có thể phải điều chỉnh (tăng lên) khi bắt đầu điều trị với Betaloc ZOK. Tuy nhiên, Betaloc dạng ZOK ít tác động lên các thụ thể beta-2 hơn so với các dạng viên nén bảo chế thông thường của thuốc ức chế chọn lọc beta-1.

Trong khi điều trị với Betaloc ZOK, nguy cơ ảnh hưởng lên chuyển hóa đường hoặc làm che lấp các triệu chứng của hạ đường huyết ít hơn so với dạng viên nén bảo chế thông thường của thuốc ức chế chọn lọc beta-1 và ít hơn nhiều so với thuốc ức chế beta không chọn lọc.

Cần duy trì điều trị bù trừ ở bệnh nhân suy tim bằng các điều trị cơ bản trước và trong khi điều trị với Betaloc ZOK.

Các trường hợp bệnh nhân có tiền sử rối loạn dẫn truyền nhĩ thất ở mức độ trung bình rất hiếm khi bị nặng hơn (block nhĩ -thất).

Nếu bệnh nhân có biểu hiện chậm nhịp tim nhiều hơn nữa, nên dùng Betaloc ZOK liều thấp hơn hoặc ngưng thuốc từ từ.

Betaloc ZOK có thể làm nặng thêm triệu chứng rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại biên chủ yếu do ảnh hưởng của sự giảm huyết áp.

Khi dùng Betaloc ZOK ở bệnh nhân u tế bào ưa crôm, nên dùng thuốc ức chế alpha kèm theo.

Trước khi phẫu thuật, bệnh nhân nên báo cho bác sĩ gây mê biết đang sử dụng Betaloc ZOK. Không nên ngưng điều trị thuốc ức chế beta ở các bệnh nhân sắp được phẫu thuật. Nên tránh điều trị khởi đầu ngay với metoprolol liều cao cho bệnh nhân sắp phẫu thuật ngoài tim (non-cardiac surgery) vì thuốc có liên quan đến chậm nhịp tim, hạ huyết áp và đột quỵ có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Các dữ liệu về an toàn/ hiệu quả từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng về suy tim nặng có triệu chứng ổn định (độ IV theo NYHA) còn hạn chế. Việc điều trị suy tim ở những bệnh nhân này chỉ nên được bắt đầu bởi các bác sĩ chuyên sâu trong lĩnh vực này (xem *Liều Lượng Và Cách Sử Dụng*).

Bệnh nhân suy tim có triệu chứng có kèm nhồi máu cơ tim cấp và đau thắt ngực không ổn định bị loại ra khỏi nghiên cứu dùng chẹn beta trong điều trị suy tim. Do vậy, tính an toàn/ hiệu quả đã không được ghi nhận ở những bệnh nhân này. Chống chỉ định trong điều trị suy tim mất bù, không ổn định (xem *Chống Chỉ Định*).

Nên tránh ngưng thuốc đột ngột. Việc ngưng đột ngột thuốc ức chế beta là rất nguy hiểm, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim mạn tính cũng như tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột tử. Vì thế, nếu ngưng điều trị bằng Betaloc ZOK nên giảm liều từ từ với liều bằng phân nửa ở mỗi bước trong vòng ít nhất là 2 tuần, đến liều sau cùng là nửa viên 25 mg. Liều này nên được dùng tối thiểu trong 4 ngày trước khi ngưng hẳn. Tốc độ giảm liều nên chậm hơn nếu có các triệu chứng tái hiện.

Ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế beta, sốc phản vệ, nếu xảy ra, có thể nặng hơn.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

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 qua 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 rượu 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 chẹn 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 chẹn 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.

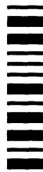
Trong một số trường hợp khi dùng adrenaline cho các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế beta thì những thuốc ức chế beta chọn lọc trên tim ít ảnh hưởng lên việc kiểm soát huyết áp hơn so với các thuốc ức chế beta không chọn lọc.

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

#### PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Giống như hầu hết các thuốc, Betaloc ZOK không nên sử dụng trong thai kỳ và trong thời gian cho con bú trừ khi việc sử dụng là cần thiết. Giống như tất cả các thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc ức chế beta có thể gây ra các tác dụng ngoại ý như chậm nhịp tim cho thai nhi, trẻ sơ sinh và trẻ bú mẹ.

Tuy nhiên lượng thuốc được hấp thu qua sữa mẹ dường như có tác dụng ức chế beta không đáng kể ở trẻ nếu người mẹ dùng metoprolol ở giới hạn liều điều trị thông thường.



## **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY**

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

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Betaloc ZOK dung nạp tốt và tác động ngoại ý thường nhẹ và có thể hồi phục. Các tác động ngoại ý sau đây được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và trong việc sử dụng hàng ngày, hầu hết là trên Betaloc dạng bào chế thông thường (metoprolol tartrate). Trong nhiều trường hợp, liên quan giữa tác động ngoại ý và điều trị với Betaloc chưa được xác lập.

Định nghĩa các tần số xuất hiện các tác động ngoại ý: Rất thường gặp ( $\geq 10\%$ ), thường gặp (1-9,9%), ít gặp (0,1-0,9%), hiếm gặp (0,01-0,09%) và rất hiếm gặp ( $< 0,01\%$ ).

#### **Hệ tim mạch**

Thường gặp: chậm nhịp tim, hạ huyết áp tư thế (rất hiếm: ngất), lạnh tay chân và đánh trống ngực. Ít gặp: các triệu chứng suy tim tăng thoáng qua, sốc tim ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, block nhĩ thất độ I, phụ, đau vùng trước tim. Hiếm gặp: rối loạn dẫn truyền cơ tim, rối loạn nhịp tim. Rất hiếm gặp: hoại thư ở những bệnh nhân có rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng trước đó.

#### **Hệ thần kinh trung ương**

Rất thường gặp: mệt mỏi. Thường gặp: choáng váng, nhức đầu. Ít gặp: dị cảm, vọp bẻ.

#### **Hệ tiêu hoá**

Thường gặp: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón. Ít gặp: nôn. Hiếm gặp: khô miệng.

#### **Huyết học**

Rất hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

#### **Gan**

Hiếm gặp: bất thường về xét nghiệm chức năng gan. Rất hiếm gặp: viêm gan.

#### **Hệ cơ xương**

Rất hiếm gặp: đau khớp.

#### **Chuyển hoá**

Ít gặp: tăng cân.

#### **Tâm thần**

Ít gặp: trầm cảm, mất tập trung, ngủ gà hoặc mất ngủ, ác mộng. Hiếm gặp: bồn chồn, lo lắng, rối loạn chức năng sinh dục/ bất lực. Rất hiếm gặp: mất trí nhớ/giảm trí nhớ, lú lẫn, ảo giác.

#### **Hệ hô hấp**

Thường gặp: khó thở khi gắng sức.

Ít gặp: co thắt phế quản.

Hiếm gặp: viêm mũi.

#### **Giác quan**

Hiếm gặp: rối loạn thị giác, khô và/hoặc kích ứng mắt, viêm kết mạc.

Rất hiếm gặp: ù tai, rối loạn vị giác.

#### **Da**

Ít gặp: nổi ban (dạng mày đay, vẩy nến và sang thương loạn dưỡng da), tăng tiết mồ hôi. Hiếm gặp: rụng tóc. Rất hiếm gặp: nhạy cảm với ánh sáng, tăng bệnh vẩy nến.

## **QUÁ LIỀU**

### **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.

### **Triệu chứng**

Triệu chứng trên tim mạch là quan trọng nhất, nhưng trong một vài trường hợp, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên, triệu chứng trên thần kinh và hô hấp có thể chiếm ưu thế. Nhịp tim chậm, block nhĩ thất độ I-III, kéo dài quãng thời gian QT (trong vài trường hợp ngoại lệ), vô tâm thu, giảm huyết áp, tụt máu ngoại biên kèm, suy tim, sốc tim. Suy hô hấp, ngưng thở. Triệu chứng khác: mệt mỏi, lú lẫn, hôn mê, run, chuột rút, đổ mồ hôi, dị cảm, co thắt phế quản, buồn nôn, ói mửa, có thể co thắt 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. Sử dụng đồng thời với rượu, thuốc điều trị tăng huyết áp, quinin 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 hồi sức trong vài giờ.

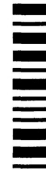
Hạ huyết áp, suy tim cấp tính và sốc được điều trị bằng việc tăng thể tích dịch có thể thích hợp, tiêm glucagon (nếu cần thiết, truyền tĩnh mạch glucagon sau đó), tiêm tĩnh mạch các thuốc kích thích hệ thần kinh giao cảm như dobutamin, và bổ sung thuốc chủ vận thụ thể  $\alpha_1$  khi xảy ra giãn mạch. Có thể xem xét sử dụng dung dịch ion  $Ca^{2+}$  tiêm tĩnh mạch. Điều trị triệu chứng co thắt phế quản bằng thuốc làm giãn phế quản.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

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 ở liều điều trị 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 bảo chế thông thường của thuốc ức chế chọn lọc beta-1.

Do nồng độ trong huyết tương ổn định nên tính 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 bảo 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 Quát 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 HỌC**

##### *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 bảo chế thông thường nhưng đã được chứng minh là không quan trọng về mặt hiệu quả lâm sàng, vì đối với nhịp tim, diện tích dưới đường cong hiệu quả được lọc theo thời gian (AUEC) giống với dạng viên nén bảo 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 nối tĩnh mạch cửa chủ, sinh khả dụng của metoprolol có thể tăng và độ thanh thải toàn phần giảm. Ở những bệnh nhân thông nối tĩnh mạch cửa chủ có độ thanh thải toàn phần khoảng 0,3 lít/phút và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên gấp 6 lần so với người khỏe mạnh.

##### *Bảo quản:*

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

*Hạn dùng:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

##### *Dạng trình bày*

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.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.**

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO TOA BÁC SỸ.**

**THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.**

**ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.**

##### *Cơ sở sản xuất:*

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Thụy Điển.

*Ngày hiệu đính toa thuốc:* Tháng 5/2015.

Doc ID-000946941 version 3.

© AstraZeneca 2001-2015

Betaloc ZOK is a trademark of the AstraZeneca group of companies.