

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

MATHADOR® 50 mg tablete
MATHADOR® 100 mg tablete
metoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna MATHADOR 50 mg tableta sadrži 50 mg metoprolol tartarata.
Jedna MATHADOR 100 mg tableta sadrži 100 mg metoprolol tartarata.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

MATHADOR 50 mg.

Tablete bijele boje, okruglog bikonveksnog oblika, s diobenom crtom s jedne strane.
Tableta se može podijeliti na jednake doze.

MATHADOR 100 mg.

Tablete bijele boje, okruglog bikonveksnog oblika, s diobenom crtom s jedne strane.
Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija
- Hronična stabilna angina pektoris
- Tahiaritmije
- Akutna terapija infarkta miokarda i sekundarna prevencija nakon infarkta miokarda
- Profilaksa migrene

MATHADOR je namijenjen za primjenu u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Kod doziranja, primjenjuju se sljedeće smjernice:

Hipertenzija

50 mg do 100 mg metoprolol tartarata dva puta na dan (što odgovara 100 mg - 200 mg metoprolol tartarata) ili 100 mg do 200 mg metoprolol tartarata jedanput na dan.

Hronična stabilna angina pektoris

50 mg do 100 mg metoprolol tartarata dva puta na dan (što odgovara 100 mg - 200 mg metoprolol tartarata).

Tahiaritmije

50 mg do 100 mg metoprolol tartarata dva puta na dan (što odgovara 100 mg - 200 mg metoprolol tartarata).

Akutna terapija infarkta miokarda i sekundarna prevencija nakon infarkta miokarda

Akutna terapija: oralnom liječenju prethodi intravenska primjena lijeka. Oralnu primjenu lijeka bi trebalo započeti 15 minuta nakon posljednje intravenske injekcije, i to u dozi od 50 mg, svakih 6 sati (četiri puta na dan), u trajanju od 48 sati.

Pacijentima koji su podnosili doze manje od 15 mg metoprolola primijenjenog intravenski, treba oprezno započeti oralnu primjenu lijeka s dozom od 25 mg.

Sekundarna prevencija: 100 mg dva puta na dan metoprolol tartarata (što odgovara 200 mg metoprolol tartarata).

Profilaksa migrene

50 mg do 100 mg metoprolol tartarata dva puta na dan (što odgovara 100 mg - 200 mg metoprolol tartarata).

Primjena u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagoditi doze lijeka u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega.

Primjena u pacijenata s oštećenom funkcijom jetre

U pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (npr. pacijenti s portokavalnim šantom), može biti potrebno smanjenje doze metoprolola (vidjeti dio 5.2.).

Primjena u starijih osoba (>65 godina)

Nije potrebno prilagoditi doze lijeka u starijih osoba.

Primjena u djece i adolescenata

Nema dovoljno kliničkog iskustva o sigurnosti i efikasnosti metoprolola u djece uzrasta do 18 godina.

Način primjene

Lijek se primjenjuje oralno.

Tablete treba progutati, na prazan želudac i bez žvakanja, s dovoljno tečnosti (vidjeti dio 5.2.).

U ovisnosti od preporučenog doziranja, tablete treba primjenjivati jedanput na dan (ujutro) ili dva puta na dan (ujutro i uvečer).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metoprolol, druge beta-blokatore ili na bilo koji sastojak u sadržaju lijeka (navedeni su dijelu 6.1.)
- Atrioventrikularni blok II ili III stepena
- Nestabilno zatajenje srca (plućni edem, oslabljena cirkulacija krvi ili hipotenzija) i kontinuirana ili intermitentna primjena pozitivnih inotropnih lijekova (agonisti beta-adrenergičkih receptora)
- Hipotenzija (sistolički krvni pritisak <90 mmHg)
- Klinički relevantna sinusna bradikardija (<50 otkucaja u minuti)
- *Sick sinus* sindrom, uz izuzetak pacijenata s permanentnim srčanim elektrostimulatorom (*pacemaker-om*)

- Kardiogeni šok
- Teški periferni arterijski cirkulatorni poremećaj
- Teški oblik bronhijalne astme ili teška hronična opstruktivna bolest pluća
- Neliječeni feokromocitom
- Metabolička acidoza
- Istovremena primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAO inhibitori) (izuzetak su inhibitori monoaminooksidaze B)
- Istovremena intravenska primjena antagonista kalcija tipa verapamila ili diltiazema, ili drugih antiaritmika (poput dizopiramida), s izuzetkom primjene u jedinici intenzivne njege.

Pored toga, metoprolol se ne bi trebao primjenjivati u pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda udružen s bradikardijom (<45 otkucaja u minuti), s PQ intervalom >0,24 sekundi ili sa sistoličkim krvnim pritiskom <100 mmHg.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

U pacijenata s astmom, beta-blokatore treba primjenjivati s oprezom. Ako pacijent već primjenjuje beta₂-agoniste (oralno ili inhalatorno), mora se provjeriti njihovo doziranje na početku terapije metoprololom, a po potrebi i povećati.

Kontraindicirana je primjena metoprolola u pacijenata s teškim oblikom astme ili s hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (vidjeti dio 4.3.).

Metoprolol može uticati na liječenje dijabetesa i maskirati simptome hipoglikemije (naročito tahikardiju i tremor). Tokom primjene metoprolola, rizik uticaja na metabolizam ugljikohidrata ili prikrivanja znakova hipoglikemije je manji nego tokom primjene neselektivnih beta-blokatora. Pa ipak, nivoe glukoze u krvi treba češće pratiti.

Tokom liječenja metoprololom, simptomi hipertireoze mogu biti prikriveni ili se mogu pogoršati nakon prekida primjene metoprolola.

Manje često, mogu se intenzivirati poremećaji AV provođenja, što može dovesti i do AV bloka.

Metoprolol treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s AV blokom prvog stepena, zbog njegovog negativnog djelovanja na vrijeme provođenja.

Beta-blokatori mogu uzrokovati bradikardiju. Ako je u stanju mirovanja broj otkucaja srca ispod 55 u minuti, a pacijent ima simptome povezane s bradikardijom, doziranje se mora reducirati ili primjenu metoprolola treba postepeno prekinuti.

Metoprolol može, zbog svog antihipertenzivnog efekta, pogoršati simptome periferne arterijske cirkulacije (Raynaudov sindrom, intermitentna klaudikacija). Kontraindicirana je primjena metoprolola kod teških poremećaja periferne arterijske cirkulacije (vidjeti dio 4.3.).

U pacijenata s feokromocitomom, prije i tokom liječenja metoprololom trebalo bi primjenjivati blokator alfa-receptora.

Terapija metoprololom ne smije se naglo prekidati, bez uvjerljivih razloga. Nagli prekid može pogoršati simptome postojećeg zatajenja srca, kao i povećati rizik od nastanka infarkta miokarda i iznenadne smrti. Ako liječenje ipak mora biti prekinuto, dozu lijeka treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje dvije sedmice, do doze od 25 mg na dan. Ovu posljednju dozu treba primjenjivati najmanje 4 dana prije potpunog prekida liječenja.

Ako se u pacijenta razviju simptomi, dozu treba sporije smanjivati.

Pacijenti bi trebali, s obzirom na simptome pogoršanja bolesti, biti pod strogim kontrolom uz poduzimanje potrebnih mjera.

U pacijenata s akutnim infarktom miokarda, pokazalo se da metoprolol povećava rizik od nastanka kardiogenog šoka, osobito u hemodinamički nestabilnih pacijenata. Metoprolol se može primijeniti u pacijenta s infarktom miokarda, tek nakon hemodinamičke stabilizacije (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.1.).

Pacijent kojem predstoji kirurški zahvat, trebao bi obavijestiti anesteziologa da se liječi metoprololom. U pacijenata pod blokadom beta-adrenergičkih receptora, opću anesteziju treba provesti primjenom narkotičkog analgetika sa što je moguće manjim negativnim inotropnim efektom. Ne preporučuje se prekid liječenja beta-blokatorima za vrijeme operativnog zahvata. Trebalo bi izbjeći akutno uvođenje visokih doza metoprolola u pacijenata koji se podvrgavaju nekardiološkom kirurškom zahvatu, zbog rizika od bradikardije, hipotenzije, te moždanih udara, uključujući i one s fatalnim ishodom, u pacijenata s kardiovaskularnim faktorima rizika.

Ukoliko se kombinirano liječenje s klonidinom namjerava završiti, trebalo bi prvo postepeno prekinuti primjenu beta-blokatora, a potom i klonidina.

Metoprolol može povećati osjetljivost prema alergenima i težinu anafilaktičkih reakcija. Liječenje adrenalinom, ne daje uvijek željeni terapijski efekt, u osoba koji se liječe beta-blokatorima (vidjeti dio 4.5.). Stoga se preporučuje oprez u pacijenata s anamnezom teških reakcija preosjetljivosti i pri istovremenoj desenzitizacijskoj terapiji.

Beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje napada u pacijenata s Prinzmetalovom anginom pectoris, uslijed vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane s alfa receptorima. S obzirom na to, metoprolol treba s oprezom primjenjivati u navedenih pacijenata.

U pacijenata s psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, metoprolol bi trebalo primijeniti isključivo nakon pažljive procjene odnosa rizika i dobrobiti.

Beta-adrenergički blokatori mogu smanjiti stvaranje suza, što bi trebalo uzeti u obzir, osobito u osoba koje nose kontaktne leće.

Primjena metoprolola može dovesti do pozitivnih rezultata pri doping kontrolama.

MATHADOR sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „*Lapp laktaze*“ ili s glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

MATHADOR sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Pacijenti koji se liječe istovremeno s blokatorima simpatičkih ganglija, drugim beta blokatorima (npr. kapi za oči) ili s inhibitorima MAO-B, trebaju biti pažljivo nadzirani.

Beta-blokatori mogu pogoršati hipertenziju koja je moguća nakon prekida primjene klonidina. Ukoliko se kombinirano liječenje s klonidinom namjerava prekinuti, primjenu metoprolola treba obustaviti nekoliko dana prije prekida primjene klonidina.

Kada se metoprolol primjenjuje zajedno s antagonistima kalcija, poput verapamila ili diltiazema ili s antiaritmikima, potrebno je pažljivo nadziranje pacijenta da bi se uočili negativni inotropni i kronotropni efekti. Istovremena intravenska primjena antagonista kalcija tipa verapamila ili diltiazema, ili drugih antiaritmika (poput dizopiramida), kontraindicirana je (s izuzetkom primjene u jedinici intenzivne njege) (vidjeti dio 4.3.).

Antiaritmici klase I i blokatori beta-adrenergičkih receptora, imaju aditivne negativne inotropne efekte koji mogu uzrokovati ozbiljna hemodinamička neželjena djelovanja u pacijenata s oštećenom funkcijom lijeve

srčane komore. Ovu kombinaciju treba izbjegavati u pacijenata s poremećajem AV provođenja. Interakcija je najbolje opisana za dizopiramid (vidjeti dio 4.3.).

Inhalacioni anestetici mogu pojačati bradikardijsko djelovanje beta-blokatora.

Metoprolol može povećati efekt istovremeno primijenjenih antihipertenziva.

Istovremena primjena metoprolola i noradrenalina, adrenalina ili drugih simpatomimetičkih lijekova, može rezultirati s povećanjem krvnog pritiska.

Ako se pod određenim okolnostima primijeni adrenalin u pacijenata koji uzimaju beta-blokatore, kardioselektivni beta-blokatori imaju značajno manji efekt na kontrolu krvnog pritiska, nego neselektivni beta-blokatori.

Efekt adrenalina u liječenju anafilaktičkih reakcija može biti umanjen, u pacijenata koji primaju beta-blokatore (vidjeti dio 4.4.).

Konkomitantna primjena indometacina ili drugih inhibitora prostaglandinske sintetaze, može smanjiti antihipertenzivni učinak beta-blokatora.

Istovremena primjena metoprolola s rezerpinom, alfa-metildopom, klonidinom, gvanfacinom ili srčanim glikozidima, može dovesti do značajne bradikardije i usporiti provođenje impulsa u srcu.

Metoprolol može reducirati simptome hipoglikemije, a posebno tahikardiju induciranu s hipoglikemijom. Beta-adrenergički blokatori mogu inhibirati otpuštanje inzulina, u pacijenata s dijabetesom tipa II. Potrebno je prilagoditi hipoglikemijsku terapiju (inzulin ili oralni hipoglikemik), te provoditi redovito praćenje šećera u krvi.

Istovremena primjena ksantinskih preparata (aminofilin, teofilin), može rezultirati međusobnim smanjivanjem efekata.

Farmakokinetičke interakcije

Metoprolol je supstrat enzima CYP2D6, jednog od citokrom P450 izoenzima.

Induktori ili inhibitori enzima, mogu uticati na plazmatske koncentracije metoprolola. Rifampicin smanjuje koncentraciju metoprolola u plazmi, dok cimetidin, alkohol i hidralazin mogu povećati plazmatsku koncentraciju metoprolola.

Metoprolol se prvenstveno, ali ne i isključivo, metabolizira putem enzima CYP2D6 (vidjeti dio 5.2.).

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP2D6, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (poput paroksetina, fluoksetina i sertralina), difenhidramin, hidroksiklorokin, celekoksib, terbinafin, neuroleptici (poput klorpromazina, triflupromazina, klorprotiksena) i vjerovatno propafenon, mogu povećati plazmatske koncentracije metoprolola.

Zabilježeno je da amiodaron i kinidin (antiaritmiци), djeluju inhibitorно na CYP2D6.

Metoprolol može umanjiti eliminaciju drugih lijekova (npr. lidokaina).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom da ne postoje kontrolirana istraživanja primjene metoprolola u trudnoći, metoprolol se u toku trudnoće smije primijeniti, samo ako ljekar procijeni da dobrobit za majku nadilazi mogući rizik za embion/fetus.

Beta-blokatori reduciraju placentalnu perfuziju i mogu uzrokovati fetalnu smrt i prijevremeni porod. Zamijećeni su intrauterini poremećaji rasta, nakon dugotrajne primjene lijeka u trudnica s blagom do umjerenom hipertenzijom. Zabilježeno je da beta-blokatori mogu prolongirati porođaj i izazvati bradikardiju u fetusa i novorođenčeta. Pored toga, zabilježena je i hipoglikemija, hipotenzija, povećan nivo bilirubina u krvi, kao i anoksija novorođenčeta.

Liječenje metoprololom bi trebalo prekinuti 48-72 sata prije predviđenog termina porođaja. Ako to nije moguće, novorođenče bi trebalo nadzirati 48-72 sata nakon rođenja, kako bi se uočili eventualni znaci i simptomi beta-blokade (npr. srčane i pulmonalne komplikacije).

Eksperimenti na životinjama nisu pokazali teratogeni potencijal, dok su drugi rezultati ispitivanja pokazali smanjen protok krvi kroz pupčanu vrpцу, retardaciju rasta, smanjeno okoštavanja i povećanu učestalost fetalne i postnatalne smrtnosti.

Dojenje

Koncentracija metoprolola u majčinom mlijeku je otprilike tri puta veća od one u plazmi majke. Iako se čini da je mali rizik od nastanka neželjenih djelovanja u novorođenčeta, ako se majka liječi s dozama unutar terapijskog raspona, dojenčad bi trebalo nadzirati na znakove beta-blokade.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o uticaju metoprolola na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Prilikom upravljanja vozilima i rada na mašinama, posebno treba uzeti u obzir mogućnost pojave omaglice ili umora, naročito na početku liječenja metoprololom, prilikom povećanja doze, kod promjene lijeka, kao i u slučaju istovremenog uzimanja alkohola.

4.8. Neželjena djelovanja

Frekvencije javljanja neželjenih djelovanja, definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$, $1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo rijetko: Trombocitopenija, agranulocitoza.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Povećanje tjelesne težine.

Rijetko: Mogu se javiti latentni *diabetes mellitus* ili pogoršanje manifestiranog *diabetes mellitus-a*, intenziviranje inzulini-inducirane hipoglikemije, smanjenje HDL holesterola, te porast triglicerida u plazmi.

Vrlo rijetko: Porast VLDL holesterola.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Depresija, poremećaji koncentracije, smanjena budnost, pospanost ili poremećaji spavanja, noćne more.

Rijetko: Nervoza, anksioznost.

Vrlo rijetko: Amnezija, oslabljena memorija, konfuzija, halucinacije.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: Umor.

Često: Omaglica, glavobolja.

Manje često: Parestezija.

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaji vida, suhoća i/ili iritacija očiju, konjuktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo rijetko: poremećaji sluha, tinitus, reverzibilni gubitak sluha.

Srčani poremećaji

Često: Bradikardija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija (povremeno sa sinkopom), palpitacije.

Manje često: Prolazno pogoršanje srčanog zatajenja, kardiogeni šok u pacijenata s akutnim infarktom miokarda (vidjeti dio 5.1.), AV blok prvog stepena, edem, bol u prsima,

Rijetko: Poremećaji srčanog provođenja, aritmije.

Vaskularni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće u ekstremitetima, Raynaudov fenomen.

Vrlo rijetko: Intenziviranje već postojećih poremećaja periferne cirkulacije, čak do pojave gangrene.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: Dispneja pri naporu.

Manje često: Bronhospazam.

Rijetko: Rinitis.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Mučnina, abdominalni bol, dijareja, konstipacija.

Manje često: Povraćanje.

Rijetko: Suha usta.

Vrlo rijetko: Dizgeuzija (poremećaj okusa).

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: Patološke vrijednosti testova jetrene funkcije.

Vrlo rijetko: Hepatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Osip (u obliku psoriaziformne urtikarije i distrofičnih kožnih lezija), pojačano znojenje.

Rijetko: Alopecija.

Vrlo rijetko: Fotosenzitivne reakcije, pogoršanje psorijaze ili aktivacija psorijaze ili psorijaziformnog osipa.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje često: Slabost u mišićima, mišićni grčevi.

Vrlo rijetko: Artralgiya.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Rijetko: Impotencija, seksualna disfunkcija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Trovanje uslijed predoziranja sa metoprololom, može dovesti do teške hipotenzije, sinusne bradikardije, bradiaritmije, poremećaja srčanog provođenja, srčanog zatajenja, kardiogenog šoka i srčanog aresta. Također mogu se javiti otežano disanje s bronhospazmom, poremećaji svijesti, koma, mučnina, povraćanje, cijanoza, hipoglikemija, te konvulzije i hiperkalijemija. Istovremenom primjenom alkohola, antihipertenziva, kinidina ili barbiturata, iznad navedeni simptomi mogu se pogoršati.

Prve manifestacije obično se javljaju 20 minuta do 2 sata nakon ingestije lijeka.

Tretman

Pacijenti trebaju biti pod strogim nadzorom, u pravilu u jedinici intenzivnog liječenja. U svrhu prevencije gastrointestinalne apsorpcije lijeka mogu se primijeniti aktivni ugalj, laksativi i po potrebi gastična lavaža. Bradikardiju i poremećaje srčanog provođenja, trebalo bi liječiti primjenom atropina, simpatomimetika ili primjenom srčanog elektrostimulatora (*pacemaker*).

Šok, akutno srčano zatajenje i hipotenziju, trebalo bi liječiti plazmom/zamjenama za plazmu, bolus injekcijom glukagona (ukoliko je potrebno, nakon toga primijeniti intravensku infuziju glukagona), sa simpatomimetičkim lijekovima poput intravenske primjene dobutamina, kao i s agonistima alfa1-receptora, koji se dodaju u slučaju vazodilatacije.

Primjena kalcijevih jona se također može razmotriti.

Bronhospazam se može liječiti primjenom bronhodilatatora (beta-2-adrenergički agonisti).

Za tretiranje konvulzija, preporučuje se spora intravenska primjena diazepama.

S obzirom da su beta-receptori blokirani, doze koje se primjenjuju u tretmanu predoziranja mogu biti i veće od uobičajenih terapijskih doza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Beta-blokatori, selektivni.
ATC kod: C07AB02.

Mehanizam djelovanja

Metoprolol je selektivni blokator beta₁-receptora, tj. srčani beta₁-receptori su blokirani pri značajno nižim koncentracijama nego beta₂-receptori. Međutim, treba imati na umu da kardioselektivnost opada s povećanjem doze.

Metoprolol ima samo neznatne stabilizirajuće efekte na membranu i nema agonističke efekte.

Metoprolol smanjuje ili inhibira efekt katekolamina na srce (koji se otpuštaju posebno u situacijama povezanim s fizičkim i psihičkim naporom).

Metoprolol smanjuje tahikardiju, srčani volumen i kontraktilnost, te snižava krvni pritisak.

Ukoliko je potrebno, metoprolol se, u kombinaciji s agonistima beta₂-receptora, može primijeniti u pacijenata s opstruktivnom bolešću pluća (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Uticaj na akutni infarkt miokarda

U kineskoj kliničkoj studiji COMMIT, učestvovalo je 45,852 pacijenta, koji su primljeni u bolnicu u roku od 24 sata od pojave simptoma suspektog infarkta miokarda, s promjenama na EKG-u (tj. ST elevacija, ST depresijom ili blokom lijeve grane). Pacijenti su randomizacijom raspoređeni u grupu koja je primala metoprolol (do 15 mg iv., zatim 200 mg oralno) ili placebo. Liječeni su do otpusta iz bolnice ili u trajanju do 28 dana. Metoprolol u poređenju s placebom nije uticao na smrtnost niti na primarni kompozitni ishod smrti, ponovni infarkt ili srčani zastoj. Ipak, terapija s metoprololom je dovela do rjeđe pojave ponovnog infarkta i ventrikularne fibrilacije, ali i do povećane učestalosti kardiogenog šoka tokom prva dva dana nakon akutnog infarkta miokarda, posebno u hemodinamski nestabilnih pacijenata.

U COMMIT studiji u pacijenata koji su primali metoprolol, kardiogeni šok se javio znatno češće (5,0%), pri poređenju s pacijentima koji su primali placebo (3,9%). Posebno uočljiva razlika predstavljena je u sljedećim grupama pacijenata:

Relativna učestalost kardiogenog šoka u određenim grupama pacijenata koji su učestvovali u COMMIT studiji:

Karakteristike pacijenata	Grupe tretiranih pacijenata	
	Metoprolol	Placebo
Godine ≥ 70	8,4%	6,1%
Krvni pritisak < 120 mmHg	7,8%	5,4%
Otkucaji srca u minuti ≥ 110	14,4%	11%
Killip klasa III	15,6%	9,9%

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i distribucija

Nakon oralne primjene metoprolol se potpuno apsorbira. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi postiže se nakon 1,5-2 sata.

Zbog efekta prvog prolaza, sistemska bioraspoloživost pojedinačne oralne doze metoprolola je oko 50%. Kada se metoprolol primjenjuje s hranom, biološka raspoloživost se može povećati za oko 65% do 70%. Metoprolol se slabo veže za proteine plazme (oko 5%-10%).

Biotransformacija i eliminacija

Metoprolol podliježe oksidativnom metabolizmu u jetri. Postoje tri glavna metabolita metoprolola, od kojih niti jedan ne doprinosi značajno njegovom beta-blokirajućem efektu.

Metoprolol se primarno metabolizira putem enzimskog sistema citohrom (CYP) 2D6 u jetri. Brzina biotransformacije može varirati individualno zbog polimorfizma gena za CYP2D6. Plazmatske koncentracije su veće u osoba koje su slabi metabolizatori (oko 7-8%), dok je eliminacija lijeka sporija nego u osoba koje su brzi metabolizatori. Međutim, u pojedinih pacijenata koncentracije u plazmi su stabilne i obnovljive.

Kao rezultat genetskog defekta u oksidativnom metabolizmu (genetski polimorfizam), manje od 10% pacijenata može iskusiti abnormalno visoke plazmatske nivoe metoprolola, što rezultira povećanjem incidence neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.8.).

Više od 95% oralne doze metoprolola izlučuje se urinom. Oko 5%, a u pojedinačnim slučajevima i do 30% doze lijeka izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Poluživot eliminacije metoprolola iznosi u prosjeku 3,5 sati (1-9 sati). Ukupni klirens iznosi oko 1l/min.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Farmakokinetičke karakteristike metoprolola se ne razlikuju značajno u mlađih i u starijih pacijenata.

Čak i u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, sistemska bioraspoloživost i eliminacija metoprolola je nepromijenjena, međutim eliminacija metabolita je sporija. U pacijenata čija je brzina glomerularne filtracije (GFR) ispod 5 ml/min, zabilježena je značajna akumulacija metabolita metoprolola. Međutim, to ne dovodi do pojačanja njegovog beta-blokirajućeg efekta.

U pacijenata s teškim poremećajem funkcije jetre, može se povećati bioraspoloživost metoprolola, dok se ukupni klirens može smanjiti. Povećanje bioraspoloživosti smatra se klinički relevantnim samo u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre ili s portokavalnim šantom. U pacijenata s portokavalnim šantom, vrijednost ukupnog klirensa iznosi oko 0,3 l/min, dok su vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) oko 6 puta veće nego u zdravih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju rezultata konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene primjene lijeka, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti, neklinički podaci ne indiciraju posebne opasnosti primjene lijeka u ljudi.

Animalne studije nisu pokazale teratogeni potencijal beta-blokatora, međutim pokazale su smanjen protok krvi kroz pupčanu vrpcu, sporiji rast, smanjeno okoštavanje i povećanu učestalost fetalne i postnatalne smrti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat
- Mikrokristalna celuloza PH 102
- Natrij skrobni glikolat
- Povidon
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC/PVdC folije bez boje i aluminijske folije. Jedan blister sadrži 10 tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu sa lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d. Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Mathador tableta, 30x50 mg: 04-07.3-2-8410/25 od 19.06.2026.

Mathador tableta, 30x100 mg: 04-07.3-2-8411/25 od 19.06.2026.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

19.06.2026.