

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### DILCORAN 80

80 mg, tableta sa modifikovanim oslobađanjem  
pentaeritritil tetranitrat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži:  
pentaeritritil tetranitrat 80 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Elipsoidne, bikonveksne, dvoslojne, svijetlonarandžasto i narandžasto obojene tablete sa podjelom u obliku žlijeba na obje strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa i dugotrajna terapija angine pektoris.

*Napomena:*

Lijek Dilcoran 80 nije pogodan za liječenje akutnog napada angine pektoris.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje treba odrediti individualno. Za odrasle važe sljedeće preporuke za doziranje: uobičajeno 2-3 puta dnevno 1 tableta lijeka Dilcoran 80 (odgovara od 160 do 240 mg pentaeritritil tetranitrata dnevno).

*Način primjene*

Tablete uzimati sa dosta tečnosti (npr. čaša vode).

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na pentaeritritil tetranitrat (PETN) ili bilo koju pomoćnu supstancu lijeka
- Trauma glave
- Cerebralna krvarenja
- Izrazita anemija
- Izrazita hipotenzija ili hipovolemija
- Akutni infarkt miokarda
- Istovremena primjena sa lijekovima iz grupe inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE5), npr. sildenafil, tadalafil, verdanafil (vidjeti odjeljak 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pentaeritritil tetranitrat treba primjenjivati uz oprez u sljedećim stanjima:

- hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija;
- konstriktivni perikarditis;
- stanja i bolesti udruženi sa povećanim vrijednostima intrakranijalnog pritiska;
- stenoza aortnih/mitralnih valvula;
- tamponada srca;

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**15.8.2022.**

- male vrijednosti pritiska punjenja srca;
- hipertireoidizam.

Oprez je takođe potreban i kod pacijenata sa posturalnom hipotenzijom, kao i kod pacijenata na terapiji diureticima. Određena opreznost pri terapiji ovim lijekom se savjetuje kod starijih, zbog opasnosti razvijanja posturalne hipotenzije. Simptomi hipotenzije mogu da ukažu na predoziranje, zbog čega je neophodno korigovati terapijski režim lijeka. Ekscesivnu hipotenziju bi trebalo izbjegavati u dužim periodima.

Tokom terapije pentaeritritil tetranitratom trebalo bi izbjegavati konzumiranje alkohola, s obzirom na to da može doći do povećanja hipotenzivnog efekta lijeka.

Formulacije ovog lijeka kao tablete sa produženim oslobađanjem trebalo bi izbjegavati kod pacijenata sa gastričnim hiperperistaltikom ili malapsorpcionim sindromom.

Tolerancija može da se razvije kada se kontinuirano primjenjuju nitrati, zbog čega se preporučuje da slobodan period bez nitrata u plazmi bude od 10 do 12 časova kako bi se minimizirao ovaj fenomen. Zbog toga je neophodno primjenjivati druge vazodilatatorne lijekove da bi se postigla puna antianginalna protekcija u periodu od 24 časa. Obustava primjene nitrata mora da bude postepena kako bi se izbjegla precipitacija akutnog napada angine pektoris.

Lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Lijek sadrži ricinusovo ulje koje može izazvati stomačne tegobe i dijareju.

Lijek sadrži azo-boju koja može izazvati alergijsku reakciju.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primjena alkohola i pentaeritritil tetranitrata može povećati hipotenzivni efekat.

Hipotenziju prouzrokovanu pentaeritritil tetranitratom mogu potencirati kalcijumski antagonisti, antihipertenzivni lijekovi, fenotiazini i triciklični antidepresivi.

Kada se pentaeritritil tetranitrat primjenjuje zajedno sa difenhidraminom i/ili meprobamatom može da nastane povećanje koncentracije PETN u plazmi. Pretpostavlja se da ovi lijekovi povećavaju njegovu resorpciju.

Istovremena primjena sa sildenafilom dovodi po potenciranja hipotenzivnog efekta. Sildenafil inhibira fosfodiesterazu tip 5 (PDE5) koja je odgovorna za metaboličku degradaciju cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Organski nitrati ispoljavaju svoje dejstvo aktivacijom guanilat ciklaze, koja povećava cGMP. Usljed povećanog cGMP dolazi do potenciranja hipotenzivnog efekta, pa je stoga istovremena upotreba sildenafil i organskih nitrata kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Nije poznato kada se može početi sa bezbjednom primjenom organskih nitrata nakon primjene sildenafil.

Takođe je kontraindikovana istovremena primjena sa tadalafilom i vardenafilom, koji imaju isti mehanizam dejstva kao i sildenafil.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### *Trudnoća*

Nema dovoljno kliničkog iskustva na osnovu koga se može utvrditi bezbjednost primjene pentaeritritil tetranitrata kod trudnica. Nisu sprovedene kliničke studije o primjeni pentaeritritil tetranitrata kod trudnica. Stoga je pri primjeni lijeka potrebna pažljiva procjena odnosa koristi za majku i mogućeg rizika za plod.

##### *Dojenje*

Ne postoje klinički podaci o uticaju pentaeritritil tetranitrata u humanom mlijeku na novorođenčad koja su mu bila izložena. Postoje dokazi da se nitrati izlučuju u mlijeko i mogu izazvati methemoglobinemiju kod novorođenčadi. Kod žena koje doje lijek se može primijeniti uz oprez i pažljivu procjenu odnosa koristi za majku i rizika za dojenče.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama**

Na početku terapije pentaeritritil tetranitratom ne preporučuje se upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama, zbog moguće smanjene psihofizičke sposobnosti (usljed vazodilatacije cerebralnih krvnih sudova).

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta (>1/10), česta (>1/100 i <1/10), povremena (>1/1000 i <1/100), rijetka (>1/10 000 i <1/1000) i veoma rijetka (<1/10000), uključujući i izolovane slučajeve.

Pentaeritritil tetranitrat, kao i drugi organski nitrati, može prouzrokovati sljedeća neželjena dejstva:

Organski sistem	Veoma česta	Česta	Povremena	Rijetka	Veoma rijetka	Nepoznata učestalost
<i>Kardiološki poremećaji</i>						Bradikardija, tahikardija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja <sup>1</sup> , vrtoglavica, slabost i uznemirenost <sup>2</sup>				
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			Nauzeja, povraćanje			
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>		Osip				Vazodilatacija i crvenilo kože, izražena eritrodermija ruku i stopala, rozacea
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Ortostatska hipotenzija,				Sinkopa, cirkulatorni kolaps, hipotenzija
<i>Imunološki poremećaji</i>						Reakcije preosjetljivosti <sup>3</sup>
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>						Methemoglobinemija
<i>Poremećaji na nivou oka</i>					Zamućen vid	

1) Glavobolja je najčešći neželjeni efekat primjene pentaeritritil tetranitrata. Uglavnom se javlja nakon nekoliko dana do dvije sedmice od početka primjene lijeka. Ovaj neželjeni efekat može da se izbjegne primjenom malih doza PETN na početku liječenja, koje se zatim povećavaju. Isto tako, glavobolja koja se pojavi u toku liječenja, može da se smanji ili ukloni smanjenjem doza PETN, kao i uzimanjem nekog analgetika.

2) Vrtoglavica, slabost i uznemirenost se javljaju kao posljedica cerebralne ishemije.

3) Kod pacijenata koji su preosjetljivi na pentaeritritil tetranitrat mogu se javiti teška hipotenzija, mučnina, povraćanje, slabost, uznemirenost, bljedilo, preznojavaње i kolaps.

#### Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**15.8.2022.**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, 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 dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b. b., Banja Luka, ili putem elektronske pošte (na e-mejl adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Prilikom predoziranja pentaeritritil tetranitratom pojavljuju se i razvijaju sljedeći simptomi: nagli pad arterijske tenzije, izrazita i stalna glavobolja, vertigo, palpitacije, poremećaj vida, crvenilo kože, pojačano znojenje (da bi koža u kasnijem stadijumu trovanja postala hladna i cijanotična). Pojavljuje se isto tako mučnina, dijareja (koja može biti krvava), sinkopa (posebno pri uspravnom položaju tijela), methemoglobinemija sa cijanozom i anoksijom. Zatim se razvijaju teži simptomi trovanja: inicijalna hiperpneja, dispneja i usporeno disanje, usporenje pulsa, parcijalni blok srca, povećanje intrakranijalnog pritiska. U posljednjem stadijumu trovanja, manifestuju se: paraliza, kloničke konvulzije i koma. Trovanje se može završiti letalnim ishodom, usljed cirkulatornog kolapsa.

Liječenje predoziranja pentaeritritil tetranitratom sprovodi se, prije svega, ispiranjem želuca (ako je to moguće i svrsishodno), postavljanjem otrovanog u koma položaj i pokretanjem ekstremiteta. Neophodna je primjena vještačkog disanja ili kiseonika. Adrenergički agonisti (efedrin) se koriste kao suportivna terapija za uspostavljanje tonusa kardiovaskularnog sistema. Ako se već razvila methemoglobinemija, primjenjuje se metilensko plavilo u dozi 1-2 mg/kg i.v.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** organski nitrati

**ATC kod:** C01DA05

Pentaeritritil tetranitrat djeluje direktno relaksirajući glatku muskulaturu krvnih sudova i dovodeći do vazodilatacije. Taj efekat je izraženiji na postkapilarnim kapacitivnim krvnim sudovima i velikim arterijama, posebno reaktivnim dijelovima koronarnih arterija. Vazodilatacija u sistemskom krvotoku dovodi do povećanja venskog kapaciteta, smanjuje priliv venske krvi u srce, smanjuje se volumen ventrikula, kao i prethodno opterećenje srca („*preload*“). Smanjeni prečnik komora i smanjena napetost zidova smanjuju potrebu miokarda za energijom, tj. kiseonikom.

Smanjenje pritiska punjenja srca doprinosi boljoj perfuziji subendokardijalnih slojeva zida koji su ugroženi ishemijskom i poboljšava regionalnu pokretljivost zida i udarni volumen. Dilatacija velikih krvnih sudova u blizini srca dovodi do smanjenja kako sistemskog (smanjenje naknadnog opterećenja - „*afterload*“), tako i pulmonalnog perifernog otpora.

Na molekularnom nivou, nitrati djeluju preko stvaranja azot-monoksida (NO), koji odgovara vazodilatatoru koji se stvara u organizmu - EDRF-u (*endothelium derived relaxing factor*). Stvaranjem cikličnog guanozin monofosfata (cGMP) posredstvom EDRF-a dolazi do relaksacije ćelija glatkih mišića.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon peroralne primjene iz gastrointestinalnog trakta se resorbuje oko 60% pentaeritritil tetranitrata. Jačinu dejstva određuje prvi metabolit PENT-a, PE trinitrat, koji je hidrosolubiln. Dolazi do brze razgradnje na metabolite dinitrat i mononitrat, koji su takođe farmakološki aktivni, kao i na osnovno jedinjenje pentaeritrit (PE). Nakon primjene pojedinačnih doza PETN-a od 40 do 80 mg, plato koncentracija metabolita dinitrata i mononitrata u plazmi se može uočiti za oko 4 sata. Utvrđeno je da je poluvrijeme eliminacije iz plazme za PE mononitrat 6,3-8,1 sati.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**15.8.2022.**

Pretpostavlja se da se iz forme konjugata sa glukuronskom kiselinom vrši oslobađanje aktivnih metabolita i njihova ponovna reapsorpcija.

Fecesom se izlučuju neresorbovani PETN, PE, kao i mali udio dinitrata i mononitrata. Kao glavni metaboliti u urinu se pojavljuju PE i PE mononitrat.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pentaeritritil tetranitrat ima malu akutnu i hroničnu toksičnost.

LD<sub>50</sub> kod pacova je bio > 900 mg/kg određivan 48 sati nakon primjene oralne doze. Kod ispitivanja hronične toksičnosti, doze do 200 mg/kg dnevno u trajanju od 4 sedmice primarno nisu imale toksična dejstva. To se odnosi na hematološke i biohemijske parametre, rezultate funkcionalnih testova jetre i bubrega, kao i patomorfološke procjene.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Stearinska kiselina
- Laktoza-monohidrat
- Natrijum karboksimetil celuloza 300
- Ricinusovo ulje, hidrogenizovano
- Makrogol 4000
- Magnezijum-stearat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- FDC Yellow No.6 C.I. 15985

### 6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### 6.3. Rok upotrebe: 3 godine.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga djece.

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti i vlage.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*DILCORAN 80, 80 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem:*

Blister PVC/Al folija. Jedan blister sadrži 10 tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Osnovna kutija sadrži 2 blistera. U osnovnoj kutiji se nalazi i uputstvo za upotrebu lijeka.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm A.D. Vršac

Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**15.8.2022.**

Hemofarm A.D. Vršac  
Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-1893/21 od 15.08.2022. godine

**Datum revizije teksta:**  
15.08.2022. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
15.8.2022.**