

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

**Flusso<sup>®</sup>, 50 mg, tablete**

**Flusso<sup>®</sup>, 100 mg, tablete**

INN: cilostazol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Flusso, tableta, 50 mg:*

Jedna tableta sadrži 50 mg cilostazola.

*Flusso, tableta, 100 mg:*

Jedna tableta sadrži 100 mg cilostazola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

*Flusso, tableta, 50 mg:*

Bele do skoro bele, okrugle tablete ravne površine, sa utisnutom oznakom „50“ na jednoj strani.

*Flusso, tableta, 100 mg:*

Bele do skoro bele, okrugle tablete ravne površine, sa utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Flusso je indikovano za poboljšanje maksimalne i bez bola prepešaćene razdaljine kod pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom, koji nemaju bol u mirovanju i dokazanu nekrozu perifernih tkiva (periferna arterijska bolest, stadijum II po *Fontaine-u*).

Lek Flusso predstavlja terapiju druge linije, kod pacijenata kod kojih promene načina života (uključujući prestanak pušenja i kontrolisanu fizičku aktivnost) i preduzimanje drugih odgovarajućih mera nisu uspele dovoljno da poboljšaju simptome intermitentne klaudikacije.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

Preporučena doza cilostazola je 100 mg dva puta dnevno. Cilostazol treba uzimati 30 minuta pre doručka i pre večere. Pokazalo se da uzimanje cilostazola sa hranom povećava maksimalnu koncentraciju cilostazola u plazmi ( $C_{max}$ ), što može biti povezano sa povećanjem učestalosti neželjenih reakcija.

Terapiju cilostazolom treba da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju intermitentne klaudikacije (*videti i odeljak 4.4*).

Nakon 3 meseca terapije, potrebno je da lekar sprovede kontrolni pregled pacijenta i u slučaju da nije postignut zadovoljavajući rezultat ili da nije došlo do ublažavanja simptoma, prekine terapiju cilostazolom.

Pacijenti koji se leče cilostazolom treba da nastave sa započetim promenama životnih navika (prestanak pušenja i fizička aktivnost) i farmakološkim merama (kao što su smanjenje koncentracije lipida i antitrombocitna terapija) kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja. Cilostazol nije zamena za navedene mere.

Smanjenje doze na 50 mg dva puta dnevno preporučuje se kod pacijenata koji koriste lekove koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4, kao što su npr. neki makrolidi, azolni antimikotici, inhibitori proteaze, ili lekovi koji su snažni inhibitori enzima CYP2C19, kao što je na primer omeprazol (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

#### Posebne grupe pacijenata

##### *Stariji pacijenti*

Nema posebnih zahteva za doziranje kod starijih pacijenata.

##### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost nisu utvrđene kod dece.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $> 25$  mL/min. Cilostazol je kontraindikovano kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\leq 25$  mL/min.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da se cilostazol intenzivno metaboliše enzimima jetre, kontraindikovano je kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### Način primene

Lek Flusso je namenjen za oralnu upotrebu.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Poznata preosetljivost na cilostazol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega: klirens kreatinina  $\leq 25$  mL/min.
- Umereno ili teško oštećenje funkcije jetre.
- Kongestivna srčana insuficijencija.
- Trudnoća.
- Pacijenti sa bilo kojom poznatom predispozicijom za krvarenje (npr. aktivna peptička ulceracija, nedavni hemoragijski moždani udar (u poslednjih 6 meseci), proliferativna dijabetesna retinopatija, loše kontrolisana hipertenzija).
- Pacijenti sa ventrikularnom tahikardijom, ventrikularnom fibrilacijom ili multifokalnim ventrikularnim ektopijama u istoriji bolesti, bez obzira da li su ili ne odgovarajuće lečeni, i pacijenti sa produženjem QTc interval.
- Pacijenti sa teškom tahiaritmijom u istoriji bolesti.
- Pacijenti koji se istovremeno leče sa dva ili više dodatna antitrombocitna ili antikoagulantna leka (npr. acetilsalicilna kiselina, klopidoogrel, heparin, varfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban).

- Pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris, infarktom miokarda u poslednjih 6 meseci, ili koji su u poslednjih 6 meseci imali koronarnu intervenciju.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pogodnost terapije cilostazolom treba pažljivo razmotriti uzimajući u obzir i druge opcije lečenja kao što je revaskularizacija.

Na osnovu mehanizma dejstva, cilostazol može izazvati tahikardiju, palpitacije, tahiaritmiju i/ili hipotenziju. Povećanje srčane frekvence povezano sa cilostazolom je približno 5 do 7 otkucaja u minuti, što kod rizičnih pacijenata za posledicu može imati pojavu angine pektoris.

Pacijenti koji imaju povišeni rizik od ozbiljnih srčanih neželjenih događaja, kao rezultat ubrzanog srčanog rada, npr. pacijenti sa stabilnom koronarnom bolešću, treba da budu redovno kontrolisani u toku terapije cilostazolom, dok je upotreba cilostazola kontraindikovana kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris ili infarktom miokarda/koronarnom intervencijom u poslednjih 6 meseci ili sa teškom tahiaritmijom u istoriji bolesti (*videti odeljak 4.3*).

Treba biti oprezan pri propisivanju cilostazola pacijentima sa atrijalnom ili ventrikularnom ektopijom i pacijentima sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom.

Pacijente treba upozoriti da prijave bilo kakvu epizodu krvarenja ili pojavu modrica koje lako nastaju tokom terapije. U slučaju krvarenja retine primenu cilostazola treba prekinuti. Za detaljnije informacije o riziku od krvarenja, videti odeljke 4.3. i 4.5.

Zbog inhibitornog dejstva cilostazola na agregaciju trombocita, postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se cilostazol koristi u kombinaciji sa hirurškom intervencijom (uključujući male invazivne intervencije poput ekstrakcija zuba). Ako se pacijent podvrgava elektivnom hirurškom zahvatu, a antitrombocitna terapija nije neophodna, primenu cilostazola treba prekinuti 5 dana pre hirurške intervencije.

Prijavljeni su retki ili veoma retki slučajevi hematoloških poremećaja, uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu, pancitopeniju i aplastičnu anemiju (*videti odeljak 4.8*). Većina pacijenata se oporavila nakon prekida primene cilostazola. Međutim, neki slučajevi pancitopenije i aplastične anemije su imali smrtni ishod.

Pored prijavljivanja epizoda krvarenja i lakog nastajanja modrica, pacijente treba upozoriti da odmah prijave i bilo koje druge znake koji takođe mogu ukazati na rani razvoj krvne diskrazije, kao što su pireksija i bol u grlu. Ako se sumnja na infekciju ili postoji bilo koji drugi klinički dokaz krvne diskrazije, potreban je pregled kompletne krvne slike. Treba odmah prekinuti primenu cilostazola ako postoji klinički ili laboratorijski dokaz hematoloških poremećaja.

U slučaju da pacijenti uzimaju snažne inhibitore enzima CYP3A4 ili CYP2C19 pokazano je da dolazi do povećanja koncentracije cilostazola u plazmi. U ovim slučajevima preporučuju se doze cilostazola od 50 mg dva puta dnevno (*za dodatne informacije videti odeljak 4.5*).

Potreban je oprez kada se cilostazol koristi istovremeno sa bilo kojim drugim lekom za snižavanje krvnog pritiska, zbog toga što postoji mogućnost nastanka aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom (*videti odeljak 4.8*).

Potreban je oprez kada se cilostazol istovremeno koristi sa bilo kojim drugim inhibitorom agregacije trombocita (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

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

##### Inhibitori agregacije trombocita

Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze tip III (PDE III) sa antitrombocitnim dejstvom. U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, cilostazol je primenjen u dozi od 150 mg dva puta dnevno tokom pet dana, pri čemu nije došlo do produženja vremena krvarenja.

### Acetilsalicilna kiselina (ASK)

Kratkotrajna ( $\leq 4$  dana) istovremena primena ASK sa cilostazolom ukazuje na povećanje inhibicije ADP (adenozin-difosfata) indukovane *ex vivo* agregacije trombocita za 23-25%, u poređenju sa primenom samo ASK.

Ne postoji jasna tendencija veće učestalosti hemoragijskih neželjenih dejstava kod pacijenata koji istovremeno uzimaju cilostazol i ASK u poređenju sa pacijentima koji uzimaju placebo i ekvivalentne doze ASK.

### Klopidogrel i drugi antitrombocitni lekovi

Istovremena primena cilostazola i klopidogrela nije imala nikakav uticaj na broj trombocita, protrombinsko vreme (engl. *prothrombin time*, PT) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT). Kod svih zdravih dobrovoljaca uključenih u studiju je bilo produženo vreme krvarenja pri primeni samo klopidogrela, a istovremena primena sa cilostazolom nije rezultovala značajnim dodatnim dejstvom na vreme krvarenja. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola sa bilo kojim drugim lekom koji inhibira agregaciju trombocita. Treba razmotriti praćenje vremena krvarenja u određenim vremenskim intervalima u toku terapije. Terapija cilostazolom je kontraindikovana kod pacijenata koji koriste dva ili više dodatnih antitrombocitnih/antikoagulantnih lekova (*videti odeljak 4.3*). CASTLE studija je pokazala veću učestalost krvarenja pri istovremenoj primeni klopidogrela, ASA i cilostazola.

### Antikoagulantni lekovi za oralnu upotrebu slični varfarinu

Klinička studija u kojoj je primenjivana samo jedna doza leka pokazala je da nema inhibicije metabolizma varfarina, niti dejstvo na parametre koagulacije (PT, aPTT, vreme krvarenja). Međutim, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola i nekog antikoagulantnog leka i potrebno je često praćenje ovih pacijenata kako bi se smanjila mogućnost krvarenja.

Terapija cilostazolom je kontraindikovana kod pacijenata koji istovremeno uzimaju dva ili više dodatna antitrombocitna/antikoagulantna leka (*videti odeljak 4.3*).

### Inhibitori enzimskog sistema citohroma P-450 (CYP)

Cilostazol se u velikoj meri metaboliše preko CYP enzimskog sistema, naročito preko enzima CYP3A4 i CYP2C19 i u manjoj meri preko enzima CYP1A2. Dehidro- metabolit, koji je 4-7 puta snažniji od cilostazola u inhibiciji agregacije trombocita, formira se prvenstveno preko enzima CYP3A4. Metabolit 4'-trans-hidroksi, čija aktivnost iznosi jednu petinu aktivnosti cilostazola, formira se prvenstveno preko enzima CYP2C19. Prema tome, lekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 (npr. neki makrolidi, antigljivični lekovi derivati azola, inhibitori proteaze) ili enzim CYP2C19 (poput inhibitora protonske pumpe) povećavaju ukupnu farmakološku aktivnost i mogu da potenciraju neželjena dejstva cilostazola. Zbog toga se kod pacijenata koji istovremeno koriste snažne inhibitore enzima CYP3A4 ili CYP2C19 preporučuje doza cilostazola od 50 mg dva puta dnevno (*videti odeljak 4.2*).

Primena cilostazola sa eritromicinom (inhibitor enzima CYP3A4) dovodi do povećanja površine ispod krive koncentracije leka u funkciji vremena (PIK) cilostazola za 72%, što je praćeno povećanjem vrednosti PIK dehidro metabolita za 6% i povećanjem vrednosti PIK 4'-trans-hidroksi metabolita za 119%.

Na osnovu vrednosti PIK, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava za 34% pri istovremenoj primeni sa eritromicinom. Na osnovu ovih podataka, pri istovremenoj primeni sa eritromicinom i sličnim lekovima (npr. klaritromicin) preporučuje se doza cilostazola od 50 mg dva puta na dan.

Istovremena primena ketokonazola (inhibitor enzima CYP3A4) i cilostazola dovodi do povećanja vrednosti PIK-a cilostazola za 117%, uz smanjenje vrednosti PIK-a dehidro metabolita za 15% i povećanje vrednosti PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita za 87%. Na osnovu vrednosti PIK-a, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava za 35% pri istovremenoj primeni sa ketokonazolom. Na osnovu ovih podataka, pri istovremenoj primeni sa ketokonazolom i sličnim lekovima (npr. itakonazol) preporučuje se doza cilostazola od 50 mg dva puta na dan.

Istovremena primena cilostazola sa diltiazemom (slab inhibitor enzima CYP3A4) dovodi do povećanja vrednosti PIK- cilostazola za 44%, uz povećanje vrednosti PIK dehidro metabolita za 4% i povećanje vrednosti PIK 4'-trans-hidroksi metabolita za 43%.

Na osnovu vrednosti PIK, pri istovremenoj primeni sa diltiazemom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 19%. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze.

Primena pojedinačne doze od 100 mg cilostazola sa 240 mL soka od grejpfruta (inhibitor intestinalnog enzima CYP3A4) nema značajno dejstvo na farmakokinetiku cilostazola. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze. Klinički značajan uticaj na cilostazol je i dalje moguć pri primeni većih količina soka od grejpfruta.

Primena cilostazola sa omeprazolom (inhibitor enzima CYP2C19) dovodi do povećanja vrednosti PIK cilostazola za 22%, uz povećanje vrednosti PIK dehidro metabolita za 68% i smanjenje vrednosti PIK 4'-trans-hidroksi metabolita za 36%. Na osnovu vrednosti PIK, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava za 47% pri istovremenoj primeni sa omeprazolom. Na osnovu ovih podataka, pri istovremenoj upotrebi sa omeprazolom preporučuje se doza cilostazola od 50 mg dva puta na dan.

#### Supstrati enzimskog sistema citohroma P-450

Pokazalo se da cilostazol povećava vrednost PIK lovastatina (osetljiv supstrat za enzim CYP3A4) i njegove beta-hidroksi kiseline za 70%. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola sa supstratima za CYP3A4 koji imaju uski terapijski indeks (npr. cisaprid, halofantrin, pimoziđ, ergot derivati). Savetuje se oprez u slučaju istovremene primene cilostazola sa statinima koji se metabolišu preko CYP3A4, kao što su npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin.

#### Induktori enzimskog sistema citohroma P-450

Uticaj induktora enzima CYP3A4 i CYP2C19 (kao što su karbamazepin, fenitoin, rifampicin i kantaron) na farmakokinetiku cilostazola nije procenjivan. U teoriji, antitrombocitni uticaj se može promeniti te je zbog toga potrebno pažljivo pratiti pacijente koji istovremeno koriste cilostazol i induktore enzima CYP3A4 i CYP2C19.

Klinička ispitivanja su pokazala da pušenje (koje indukuje enzim CYP1A2) smanjuje koncentraciju cilostazola u plazmi za 18%.

#### Druge moguće interakcije

Potreban je oprez kada se cilostazol istovremeno koristi sa bilo kojim drugim lekom za snižavanje krvnog pritiska, zbog toga što postoji mogućnost razvoja aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni cilostazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*). Mogući rizik za ljude nije poznat. Lek Flusso se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće (*videti odeljak 4.3*).

#### Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se cilostazol izlučuje u majčino mleko. Nije poznato da li se cilostazol izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Zbog mogućeg štetnog uticaja na odojče čije majke su na terapiji cilostazolom, ne preporučuje se primena cilostazola tokom dojenja.

#### Plodnost

Cilostazol reverzibilno izaziva oštećenje plodnosti ženki miševa, ali ne i kod drugih vrsta životinja (*videti odeljak 5.3*). Klinički značaj nije poznat.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Cilostazol može uzrokovati vrtoglavicu i zato pacijente treba upozoriti da budu oprezni pre početka upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (kod > 30% slučajeva), dijareja i neuobičajene stolice (kod > 15% slučajeva u svakom). Ove reakcije su bile obično blagog do umerenog intenziteta i ponekad su bile ublažene smanjenjem primenjene doze.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i postmarketinškom periodu nalaze se u tabeli u nastavku.

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način:

- Veoma često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )
- Veoma retko ( $< 1/10000$ )
- Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost neželjenih reakcija, koje su zabeležene u postmarketinškom periodu, označena je kao nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

|                                   |                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Često<br>Povremeno<br>Retko<br>Nepoznato       | Ekhimoze<br>Anemija<br>Produženo vreme krvarenja, trombocitemija<br>Sklonost ka krvarenju, trombocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, pancitopenija, aplastična anemija                                     |
| Poremećaji imunskog sistema       | Povremeno                                      | Alergijska reakcija                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji metabolizma i ishrane  | Često<br>Povremeno                             | Edem (periferni, lica), anoreksija<br>Hiperglikemija, dijabetes melitus                                                                                                                                                            |
| Psihijatrijski poremećaji         | Povremeno                                      | Anksioznost                                                                                                                                                                                                                        |
| Poremećaji nervnog sistema        | Veoma često<br>Često<br>Povremeno<br>Nepoznato | Glavobolja<br>Vrtoglavica<br>Insomnija, neuobičajeni snovi<br>Pareza, hipoestezija                                                                                                                                                 |
| Poremećaji oka                    | Nepoznato                                      | Konjunktivitis                                                                                                                                                                                                                     |
| Poremećaji uha i labirinta        | Nepoznato                                      | Tinitus                                                                                                                                                                                                                            |
| Kardiološki poremećaji            | Često<br>Povremeno                             | Palpitacije, tahikardija, angina pectoris, aritmija, ventrikularne ekstrasistole<br>Infarkt miokarda, atrijska fibrilacija, kongestivna srčana insuficijencija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa |
| Vaskularni poremećaji             | Povremeno                                      | Krvarenje u oku, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, nespecifično krvarenje, ortostatska hipotenzija                                                                                                                          |

|                                                      |             |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | Nepoznato   | Naleti vrućine, hipertenzija, hipotenzija, cerebralno krvarenje, krvarenje u plućima, krvarenje u mišićima, krvarenje u respiratornom traktu, potkožno krvarenje |
| Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji   | Često       | Rinitis, faringitis                                                                                                                                              |
|                                                      | Povremeno   | Dispneja, prenumonija, kašalj                                                                                                                                    |
|                                                      | Nepoznato   | Intersticijalna pneumonija                                                                                                                                       |
| Gastrointestinalni poremećaji                        | Veoma često | Dijareja, neuobičajene stolice                                                                                                                                   |
|                                                      | Često       | Mučnina i povraćanje, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu                                                                                                   |
|                                                      | Povremeno   | Gastritis                                                                                                                                                        |
| Hepatobilijarni poremećaji                           | Nepoznato   | Hepatitis, poremećaj funkcije jetre, žutica                                                                                                                      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Često       | Osip, pruritus                                                                                                                                                   |
|                                                      | Nepoznato   | Ekcem, erupcije na koži, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija                                                           |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Povremeno   | Mialgija                                                                                                                                                         |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               | Retko       | Insuficijencija bubrega, oštećenje funkcije bubrega                                                                                                              |
|                                                      | Nepoznato   | Hematurija, polakiurija                                                                                                                                          |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         | Često       | Bol u grudima, astenija                                                                                                                                          |
|                                                      | Povremeno   | Drhtavica, slabost                                                                                                                                               |
|                                                      | Nepoznato   | Pireksija, bol                                                                                                                                                   |
| Ispitivanja                                          | Nepoznato   | Povećana koncentracija mokraćne kiseline, povećana koncentracija ureje u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi                                          |

Zabeležen je porast učestalosti palpitacija i perifernih edema kada se cilostazol kombinuje sa drugim vazodilatatorima koji uzrokuju refleksnu tahikardiju (npr. blokatori kalcijumskih kanala iz grupe dihidropiridina).

Glavobolja je bila jedino neželjeno dejstvo zbog kojeg je kod  $\geq 3\%$  lečenih pacijenata terapija bila prekinuta. Drugi češći uzroci prekida terapije bili su palpitacije i dijareja (ukupno 1,1%).

Cilostazol sam po sebi može doprineti povećanju rizika od krvarenja, a ovaj rizik može da se poveća kod istovremene primene cilostazola sa drugim lekom koji ima takav potencijal.

Rizik od intraokularnog krvarenja može biti veći kod pacijenata sa dijabetesom.

Dijareja i palpitacije povećane učestalosti su zabeležene kod pacijenata starijih od 70 godina.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Podaci o akutnom predoziranju kod ljudi su ograničeni. Znaci i simptomi koji bi se mogli očekivati su teška glavobolja, dijareja, tahikardija i eventualno srčane aritmije.

Pacijente treba posmatrati i preduzeti suportivne mere. Po potrebi, želudac treba isprazniti izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavažom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotička sredstva (antikoagulansi), inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin.

**ATC šifra:** B01AC23

Na osnovu podataka dobijenih iz devet placebo-kontrolisanih studija (u kojima je 1634 pacijenata bilo izloženo cilostazolu) pokazano je da cilostazol poboljšava sposobnost fizičke aktivnosti (vežbanja), pri čemu su procenjene promene u apsolutnoj kludikacionoj razdaljini (eng. *Absolute Claudication Distance -ACD* ili maksimalna dužina pešačenja) i inicijalnoj kludikacionoj razdaljini (eng. *Initial Claudication Distance -ICD* ili razdaljina koja se prepešači bez bola), prilikom testiranja na pokretnoj traci. Nakon 24 nedelje terapije, cilostazol primenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećava srednju ACD vrednost u rasponu 60,4 - 129,1 metara, dok se srednja ICD vrednost povećava u rasponu 47,3 - 93,6 metara.

Meta analize zasnovane na procenjenim srednjim vrednostima razlika primećenim u devet studija ukazale su na značajno, apsolutno, ukupno poboljšanje u odnosu na početno stanje, od 42 m u maksimalnoj dužini pešačenja (ACD), kada je primenjivan cilostazol u dozi od 100 mg dva puta dnevno, u odnosu na poboljšanje zapaženo pri primeni placeba. Ovo odgovara relativnom poboljšanju od 100% u odnosu na placebo. Izgleda da je ovaj uticaj manje izražen kod pacijenata sa dijabetesom nego kod pacijenata koji nemaju dijabetes.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da cilostazol ispoljava vazodilatatorna dejstva; takođe ovo dejstvo je pokazano i u ispitivanjima na malom broju ljudi, kod kojih je meren protok krvi kroz članak okluzivnom venskom pletizmografijom. Takođe, cilostazol inhibira proliferaciju glatkih mišićnih ćelija kod pacova i glatkih mišićnih ćelija čoveka *in vitro*, i inhibira reakciju oslobađanja trombocitnog faktora rasta (engl. *platelet-derived growth factor, PDGF*) i trombocitnog faktora 4 (PF-4) iz humanih trombocita.

Studije sprovedene na životinjama i na ljudima (*in vivo* i *ex vivo*) pokazale su da cilostazol dovodi do reverzibilne inhibicije agregacije trombocita. Inhibicija je efikasna prema nizu aktivatora agregacije (uključujući hemodinamski stress (eng. *shear stress*), arahidonsku kiselinu, kolagen, ADP i adrenalin). Kod ljudi inhibicija traje i do 12 sati, a nakon prestanka upotrebe cilostazola do obnavljanja agregacije dolazi unutar 48-96 sati, bez povratnog odgovora u vidu hiperagregacija. Kod pacijenata koji su uzimali cilostazol ispitan je uticaj leka na cirkulišuće lipide u plazmi. Nakon 12 nedelja, u poređenju sa placebom, primena cilostazola u



dozi od 100 mg dva puta dnevno, dovela je do smanjenja koncentracije triglicerida za 0,33 mmol/L (15%) i povećanja HDL-holesterola za 0,10 mmol/L (10%).

Randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija faze IV, sprovedena je u cilju procene dugoročnih dejstava cilostazola sa fokusom na mortalitet i bezbednost. Ukupno 1439 pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom i bez srčane insuficijencije primali su cilostazol ili placebo u trajanju do 3 godine. Što se tiče mortaliteta, stopa događaja sa smrtnim ishodom uočena *Kaplan-Meier*-ovom metodom tokom 36 meseci praćenja pacijenata u ispitivanju, sa medijanom vremena primene leka od 18 meseci iznosila je 5,6% (95% CI; 2,8% do 8,4%) za cilostazol i 6,8% (95% CI; 1,9% do 11,5%) za placebo. Dugoročna primena cilostazola nije ukazala na povećanu zabrinutost u pogledu bezbednosti.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene ponovljenih doza cilostazola od 100 mg dva puta dnevno, kod pacijenata koji imaju perifernu vaskularnu bolest, stanje ravnoteže se postiže u roku od 4 dana.

Sa povećanjem doza, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) cilostazola i njegovih primarnih cirkulišućih metabolita povećava se manje nego proporcionalno. Međutim, vrednost PIK cilostazola i njegovih metabolita raste približno proporcionalno primenjenoj dozi.

Prividno poluvreme eliminacije cilostazola je 10,5 sati. Postoje dva glavna metabolita: dehidro-cilostazol i 4'-trans-hidroksi cilostazol, pri čemu oba imaju slična prividna poluvremena eliminacije. Dehidro- metabolit je 4-7 puta aktivniji od cilostazola u inhibiciji agregacije trombocita, dok aktivnost 4'-trans-hidroksi metabolita iznosi jednu petinu od aktivnosti cilostazola. Koncentracije u plazmi (mereno preko vrednosti PIK) dehidro- i 4'-trans-hidroksi metabolita su ~41% i ~12% od koncentracije cilostazola.

Cilostazol se pretežno eliminiše metabolizmom, a zatim ekskrecijom metabolita putem urina. Glavni izoenzimi uključeni u metabolizam su citohrom P-450 CYP3A4, u manjoj meri CYP2C19 i u još manjoj meri CYP1A2.

Primarni put eliminacije je urinom (74%), dok se ostatak izlučuje fecesom. Nemerljive količine nepromenjenog cilostazola izlučuju se urinom, a manje od 2% doze leka se izlučuje kao metabolit dehidro-cilostazol. Približno 30% doze leka izlučuje se urinom kao 4'-trans-hidroksi metabolit. Preostala količina se izlučuje u obliku metabolita od kojih nijedan ne prelazi više od 5% od ukupno izlučene količine.

Cilostazol se 95-98% vezuje za proteine plazme, prvenstveno za albumin. Procenat vezivanja metabolita za proteine je 97,4% za dehidro-metabolit i 66% za 4'-trans-hidroksi metabolit.

Nema dokaza o tome da cilostazol indukuje mikrozomalne enzime jetre.

Kod zdravih ispitanika životnog doba između 50 – 80 godina, životno doba ili pol nisu pokazali značajni uticaj na farmakokinetiku cilostazola i njegovih metabolita.

Kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, slobodna frakcija cilostazola bila je veća za 27%, dok je vrednost  $C_{max}$  bila 29% manja, odnosno vrednost PIK 39% smanjena u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom bubrega. Vrednosti  $C_{max}$  i PIK dehidro- metabolita bile su za 41%, odnosno 47% manje kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom bubrega. Vrednosti  $C_{max}$  i PIK 4'-trans-hidroksi cilostazola bile su za 173% odnosno 209% veće kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 25 mL/min (*videti odeljak 4.3*).

Nema podataka za pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, a s obzirom na to da se cilostazol u velikoj meri metaboliše enzimima jetre, lek se kod ovih pacijenata ne sme primenjivati (*videti odeljak 4.3*).

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Cilostazol i nekoliko njegovih metabolita su inhibitori fosfodiesteraze III, čime suprimiraju degradaciju cikličnog AMP-a, dovodeći do povećanja cAMP-a u različitim tkivima, uključujući trombocite i krvne sudove. Kao i drugi lekovi koji imaju pozitivan inotropni i vazodilatatorni uticaj, cilostazol je doveo do kardiovaskularnih lezija kod pasa. Takve lezije nisu zabeležene kod pacova i majmuna i smatra se da su one specifične za vrstu. Ispitivanje QTc intervala kod pasa i majmuna nije pokazalo produženje QTc intervala nakon primene cilostazola ili njegovih metabolita.

Ispitivanja mutagenosti bila su negativna u testu genske mutacije na bakterijama, reparaciji bakterijske DNK, kao i u testu genske mutacije na ćelijama sisara i hromozomske aberacije koštane srži kod miševa *in vivo*. U *in vitro* testovima na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka cilostazol je doveo do slabog, ali značajnog povećanja učestalosti hromozomske aberacije. Nisu zabeleženi neuobičajeni neoplastični nalazi u dvogodišnjim studijama karcinogenosti uz oralnu primenu (kroz hranu) doza do 500 mg/kg/dan kod pacova i do 1000 mg/kg/dan kod miševa.

Kod pacova, primena leka tokom graviditeta dovela je do smanjenja telesne mase fetusa. Pored toga, prilikom primene velikih doza zabeležen je porast broja fetusa sa spoljašnjim, visceralnim i skeletnim malformacijama. Pri primeni manjih doza zabeleženo je usporeno okoštavanje (retardacija osifikacije). Izloženost leku u kasnom graviditetu dovela je do povećane učestalosti mrtvorodenih i mladunaca sa manjom telesnom masom. Povećana učestalost usporenog okoštavanja sternuma zabeležena je kod kunića.

Cilostazol inhibira *in vitro* sazrevanje oocita, a kod ženki miševa izazvao je reverzibilno smanjenje plodnosti. Nisu primećeni uticaji na plodnost kod pacova i nehumanih primata. Relevantnost za ljude nije poznata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Flusso, tableta, 50 mg:*

- Skrob, kukuruzni;
- Celuloza, mikrokristalna 101;
- Hipromeloza E5;
- Karmeloza-kalcijum;
- Celuloza, mikrokristalna 12;
- Magnezijum-stearat.

*Flusso, tableta, 100 mg:*

- Skrob, kukuruzni;
- Celuloza, mikrokristalna 101;
- Hipromeloza E5;
- Karmeloza-kalcijum;
- Magnezijum-stearat.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

*Flusso, tableta, 50 mg:*

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC-PVdC, Alu folija) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

*Flusso, tableta, 100 mg:*

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC-PVdC, Alu folija) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC,  
Beogradski put bb, Vršac

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Flusso, tablete, 30 x (50 mg):* 515-01-05109-19-001

*Flusso, tablete, 30 x (100 mg):* 515-01-05110-19-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 18.06.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.11.2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2020.