

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Flusso[®], tableta, 50 mg
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta

Flusso[®], tableta, 100 mg
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta

Proizvođač: HEMOFARM AD VRŠAC
Adresa: Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija
Podnosilac zahteva: HEMOFARM AD VRŠAC
Adresa: Beogradski put bb, Vršac

▼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[®], 50 mg, tablete
Flusso[®], 100 mg, tablete
INN: cilostazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flusso, tableta, 50 mg:
1 tableta sadrži 50 mg cilostazola

Flusso, tableta, 100 mg:
1 tableta sadrži 100 mg cilostazola

Za listu 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 povećanje maksimalne distance koju pacijenti sa intermitentnom klaudikacijom mogu da pređu bez bolova. Namenjen je pacijentima sa intermitentnim klaudikacijama koji nemaju bol u mirovanju i dokazanu nekrozu perifernih tkiva (periferna arterijska bolest, stadijum II po Fontaine-u).

Lek Flusso se koristi kao lek drugog izbora, 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 bi trebalo uzimati 30 minuta pre doručka i pre večere. Pokazalo se da uzimanje cilostazola sa hranom povećava maksimalnu koncentraciju cilostazola u plazmi (C_{max}), koja može biti povezana sa povećanjem učestalosti neželjenih reakcija.

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

Nakon 3 meseca terapije, potrebno je da lekar ponovo pregleda pacijenta sa ciljem da se terapija prekine kod pacijenata gde nije postignut zadovoljavajući efekat ili nije došlo do ublažavanja simptoma.

Pacijenti koji se leče cilostazolom treba da nastave sa započetim promenama životnih navika (prestanak pušenja i fizička aktivnost) i farmakološkim merama (kao što su snižavanje nivoa 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 antigljivični lekovi, inhibitori proteaze, ili lekovi koji su snažni inhibitori enzima CYP2C19, kao što je na primer omeprazol (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Starije osobe

Nema posebnih zahteva za doziranje ovog leka kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Nije potvrđena bezbednost i efikasnost ovog leka kod dece.

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem jetre. Budući da se cilostazol intenzivno metaboliše enzimima jetre, kontraindikovano je kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na cilostazol ili na neku od pomoćnih supstanci (*videti odeljak 6.1*)
- Teška bubrežna insuficijencija: klirens kreatinina ≤ 25 mL/min
- Umerena ili teška hepatična insuficijencija
- Kongestivna srčana insuficijencija

- Trudnoća
- Pacijenti sa bilo kojom poznatom predispozicijom za krvarenje (npr. aktivan peptički ulkus, skorašnji hemoragijski moždani udar (u poslednjih 6 meseci), proliferativna dijabetesna retinopatija, loše kontrolisana hipertenzija)
- Pacijenti sa ventrikularnom tahikardijom, ventrikularnom fibrilacijom ili multifokalnim ventrikularnim ektopijama u anamnezi, bez obzira da li su adekvatno lečeni ili ne, i pacijenti sa produženim QTc intervalom
- Pacijenti sa teškom tahiaritmijom u anamnezi
- Pacijenti koji se istovremeno leče sa dva ili više dodatna antitrombocitna ili antikoagulantna leka (npr. acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, heparin, varfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban)
- Pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris, infarktom miokarda koji je nastao u poslednjih 6 meseci, ili pacijenti 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 ukoliko se koristi istovremeno sa drugim opcijama lečenja, kao što je revaskularizacija.

Na osnovu mehanizma delovanja, cilostazol može izazvati tahikardiju, palpitacije, tahiaritmiju i/ili hipotenziju. Primena cilostazola ubrzava srčanu frekvencu za oko 5-7 otkucaja u minuti; i shodno tome, kod rizičnih pacijenata može da indukuje anginu 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 anamnezi (*videti odeljak 4.3*).

Potrebno je obratiti posebnu pažnju kada se cilostazol propisuje pacijentima sa aatrijalnom i ventrikularnom ektopijom i pacijentima sa aatrijalnom fibrilacijom ili flaterom.

Treba upozoriti pacijente da prijave bilo kakvu epizodu krvarenja ili 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 efekta cilostazola na agregaciju trombocita, postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se cilostazol koristi u kombinaciji sa hirurškom intervencijom (uključujući male invazivne intervencije poput vađenja zuba). Ako se pacijent podvrgava elektivnom hirurškom zahvatu, a anti-trombocitna terapija nije neophodna, primenu cilostazola treba obustaviti 5 dana pre operacije.

Postoje retki ili veoma retki izveštaji o hematološkim abnormalnostima, uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu, pancitopeniju i aplastičnu anemiju (*videti odeljak 4.8*). Većina pacijenata se oporavila nakon prekida primene cilostazola. Međutim, u nekim slučajevima pancitopenija i aplastična anemija su imale fatalan ishod.

Pored prijavljivanja epizoda krvarenja i lakog nastajanja modrica, pacijente treba upozoriti da odmah prijave i bilo koje druge znake koji takođe može 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 abnormalnosti.

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

Potreban je oprez kada se cilostazol koristi istovremeno sa bilo kojim lekom za snižavanje krvnog pritiska, zbog toga što postoji mogućnost nastanka aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom. Videti i 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 tipa 3 (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 (ASA)

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

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

Klopidogrel i drugi antitrombocitni lekovi

Istovremena primena cilostazola i klopidogrela nije imala nikakav uticaj na broj trombocita, protrombinsko vreme (PT) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). Svi zdravi dobrovoljci u studiji su imali produženo vreme krvarenja pri primeni samo klopidogrela i istovremena primena sa cilostazolom nije rezultovala značajnim dodatnim efektom 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. Lečenje cilostazolom je kontraindikovano 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.

Oralni antikoagulantni lekovi slični varfarinu

Klinička studija u kojoj je primenjivana samo jedna doza leka pokazala je da nema inhibicije metabolizma varfarina niti efekta 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.

Lečenje cilostazolom je kontraindikovano kod pacijenata koji koriste dva ili više dodatnih antitrombocitnih/antikoagulantnih lekova (*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 manjem obimu 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 1/5 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 PIK dehidro-metabolita za 6% i povećanjem PIK 4'-trans-hidroksi metabolita za 119%.

Prema vrednostima PIK-a, 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 PIK-a cilostazola za 117%, uz smanjenje PIK-a dehidro- metabolita za 15% i povećanje PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita za 87%.

Na osnovu 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. itrakonazol) preporučuje se doza cilostazola od 50 mg dva puta na dan.

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

Na osnovu PIK-a, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava za 19% pri istovremenoj primeni sa diltiazemom. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno podešavanje doze.

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

Primena cilostazola sa omeprazolom (inhibitor enzima CYP2C19) dovodi do povećanja PIK-a cilostazola za 22%, uz povećanje PIK-a dehidro- metabolita za 68% i smanjenje PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita za 36%. Na osnovu PIK-a, 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 PIK lovastatina (osetljiv supstrat za enzim CYP3A4) i njegove β -hidroksi kiseline za 70%. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola sa supstratima za CYP3A4 koji imaju malu terapijsku širinu (npr. cisaprid, halofantrin, pimozid, 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. Antitrombotični efekat se teoretski 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 lekom za snižavanje krvnog pritiska, zbog toga što postoji mogućnost razvoja aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi 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 efekta na odojčice čije majke se leče cilostazolom, ne preporučuje se primena cilostazola za vreme dojenja.

Fertilitet

U ispitivanjima na životinjama cilostazol nije imao uticaj na fertilitet.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Cilostazol može uzrokovati vrtoglavicu i zato pacijente treba upozoriti da budu oprezni pre početka upravljanja motornim 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 ispod.

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način:

- veoma česta ($\geq 1/10$)
- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremena ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- veoma retka ($< 1/10\ 000$),
- učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nije poznato
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>		Ekhimoze	Anemija	Produženo vreme krvarenja, trombocitemija	Skлонost ka krvarenju, trombocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, pancitopenija, aplastična anemija
<i>Imunološki poremećaji</i>			Alergijska reakcija		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Edem (periferni, lica), anoreksija	Hiperglikemija, dijabetes melitus		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Anksioznost		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Vrtoglavica	Insomnija, neuobičajeni snovi		Pareza, hipoestezija
<i>Poremećaji na nivou oka</i>					Konjunktivitis



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>					Tinitus
<i>Kardiološki poremećaji</i>		Palpitacije, tahikardija, angina pectoris, aritmija, ventrikularne ekstrasistole	Infarkt miokarda, atrijalna fibrilacija, kongestivna srčana insuficijencija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa		
<i>Vaskularni poremećaji</i>			Krvarenje u oku, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, nespecifično krvarenje, ortostatska hipotenzija		Valunzi, hipertenzija, hipotenzija, cerebralno krvarenje, krvarenje u plućima, krvarenje u mišićima, krvarenje u respiratornom traktu, potkožno krvarenje
<i>Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji</i>		Rinitis, faringitis	Dispnea, pneumonija, kašalj		Intersticijalna pneumonija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja, neuobičajene stolice	Mučnina i povraćanje, dispepsija, nadimanje, abdominalni bol	Gastritis		
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>					Hepatitis, poremećaj funkcije jetre, žutica
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>		Osip, pruritis			Ekcem, erupcije na koži, Stevens-Johnsonov sindrom,

Broj rešenja: 515-01-03406-14-001 od 18.06.2015. za lek Flusso[®], tablete, 30 x (50mg)

Broj rešenja: 515-01-03407-14-001 od 18.06.2015. za lek Flusso[®], tablete, 30 x (100mg)

					toksična epidermalna nekroliza, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>			Mialgija		
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i>				Oštećenje bubrega, bubrežna insuficijencija	Hematurija, polakiurija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		Bol u grudima, astenija	Drhtavica, slabost		Pireksija, bol
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>					Porast nivoa mokraćne kiseline, porast ureje u krvi, porast 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 koji boluju od dijabetesa.

Dijareja i palpitacije se češće javljaju 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
e-mail: 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 kod: B01AC23

Podaci dobijeni na osnovu devet placebo-kontrolisanih studija (gde je 1634 pacijenta bilo izloženo cilostazolu) pokazali su da cilostazol poboljšava sposobnost vežbanja pri čemu su procenjivane promene u apsolutnoj klaukacionoj razdaljini (*eng. Absolute Claudication Distance -ACD* ili maksimalna distanca koju pacijent pređe) i inicijalnoj klaukacionoj razdaljini (*eng. Initial Claudication Distance -ICD* ili distanca koju pacijent pređe bez bola), prilikom testiranja na pokretnoj traci. Nakon 24 nedelje lečenja, pri primeni cilostazola od 100 mg dva puta dnevno, povećanje srednje ACD vrednosti je u proseku iznosilo 60,4 -129,1 metara, dok je povećanje srednje ICD vrednosti u proseku iznosilo 47,3 - 93,6 metara.

Meta analize zasnovane na procenjenim srednjim vrednostima razlika primećenim u devet studija ukazale su na značajno sveobuhvatno poboljšanje u odnosu na početno stanje, od 42 m u maksimalnoj distanci koju pacijent pređe (ACD) pri primeni cilostazola u dozi od 100 mg dva puta dnevno, u odnosu na poboljšanje viđeno pri primeni placeba. Ovo odgovara relativnom poboljšanju od 100% u odnosu na placebo. Ovaj efekat je manje izražen kod dijabetičara nego kod pacijenata koji nisu dijabetičari.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da cilostazol ima vazodilatatorni efekat, a kod ljudi je ovaj efekat demonstriran u maloj studiji sprovedenoj na muškarcima kod kojih je meren protok krvi kroz članak okluzivnom venskom pletizmografijom. Takođe, cilostazol inhibira proliferaciju glatkih mišićnih ćelija kod pacova i glatke mišićne ćelije čoveka *in vitro*, i inhibira reakciju oslobađanja trombocita kod faktora rasta koji potiče od trombocita i PF-4 u humanim trombocitima.

Studije rađene na životinjama i na čoveku (*in vivo i ex vivo*) pokazale su da cilostazol dovodi do reverzibilne inhibicije agregacije trombocita. Inhibicija je efikasna prema nizu agregatornih faktora (uključujući trenje, arahidonsku kiselinu, kolagen, ADP i adrenalin); kod ljudi inhibicija traje i do 12 sati, a pri prestanku upotrebe cilostazola do obnavljanja agregacije dolazi unutar 48-96 sati, bez povratne hiperagregabilnosti. Kod pacijenata koji su uzimali cilostazol ispitan je efekat 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 nivoa triglicerida za 0,33 mmol/L (15%) i povećanja HDL-holesterola za 0,10 mmol/L (10%).

Randomizovana, duplo-slepa, placebo kontrolisana studija faze IV, sprovedena je u cilju procene dugoročnog efekta cilostazola sa fokusom na mortalitet i bezbednost. Ukupno 1439 pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom i bez srčane insuficijencije lečeno je cilostazolom ili placebo u trajanju do 3 godine. U odnosu na mortalitet, Kaplan-Meier-ova učestalost događaja sa smrtnim ishodom u toku praćenja od 36 meseci, sa srednjim vremenom uzimanja 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. Dugotrajna primena cilostazola nije ukazala na povećanu zabrinutost u pogledu njegove bezbednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon višestrukih doza cilostazola od 100 mg dva puta dnevno, kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću, ravnotežno stanje se postiže u roku od 4 dana.

Povećanje C_{max} cilostazola i njegovih primarnih cirkulišućih metabolita raste manje od proporcionalnog sa povećanjem doza. Međutim, povećanje PIK cilostazola i njegovih metabolita je približno proporcionalno dozi.

Poluvreme eliminacije cilostazola je 10,5 sati. Postoje dva glavna metabolita: dehidro-cilostazol i 4'-trans-hidroksi cilostazol koji imaju slično poluvreme eliminacije. Dehidro- metabolit je 4-7 puta jači od cilostazola u inhibiciji agregacije trombocita, a jačina 4'-trans-hidroksi metabolita iznosi 1/5 od cilostazola. Konecentracije u plazmi (mereno pomoću PIK-a) dehidro- i 4'-trans-hidroksi metabolita su ~41% i ~12% od koncentracije cilostazola.

Cilostazol se prvenstveno eliminiše metabolizmom, a zatim urinarnom ekskrecijom metabolita. Glavni izoenzimi uključeni u metabolizam su citohrom P-450 CYP3A4, u manjem obimu CYP2C19 i u još manjem obimu CYP1A2.

Primarni put eliminacije je urinom (74%), a ostatak se izlučuje fecesom. Nemerljive količine nepromenjenog cilostazola se izlučuju 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 iznosi 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.

Starost i pol u zdravoj populaciji uzrasta od 50 – 80 godina ne utiču značajno na farmakokinetiku cilostazola i njegovih metabolita.

Kod osoba sa teškom bubrežnom insuficijencijom, slobodna frakcija cilostazola bila je viša za 27%, a C_{max} i PIK bili su niži za 29%, odnosno 39% u odnosu na osobe sa normalnom renalnom funkcijom. C_{max} i PIK dehidro- metabolita bili su za 41%, odnosno 47% niži kod osoba sa teškom renalnom insuficijencijom u odnosu na osobe sa normalnom renalnom funkcijom. C_{max} i PIK 4'-trans-hidroksi cilostazola bili su za 173% odnosno 209% viši kod osoba sa teškom renalnom insuficijencijom. Lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 25 mL/min (*videti odeljak 4.3*).

Nema podataka kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem jetre i budući da se cilostazol u velikoj meri metaboliše od strane enzima jetre, kontraindikovana je primena kod ovih pacijenata (*videti odeljak 4.3*).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Cilostazol i nekoliko njegovih metabolita su inhibitori fosfodiesteraze III koji suprimiraju degradaciju cAMP-a, dovodeći do povećanja cAMP-a u različitim tkivima, uključujući trombocite i krvne sudove. Kao i drugi lekovi koji imaju pozitivan inotropni i vazodilatatorni efekat, cilostazol izaziva kardiovaskularno oštećenje kod pasa. Ovakva oštećenja nisu zabeležena kod pacova ili majmuna i smatra se da su ona specifična za vrstu. Ispitivanje QTc intervala kod pasa i majmuna pokazalo je da ne postoji produženje QTc intervala nakon upotrebe cilostazola ili njegovih metabolita.

Studije mutagenosti su bile negativne u testu genske mutacije na bakterijama, reparaciji bakterijske DNK, testu genske mutacije na ćelijama sisara i hromozomskim aberacijama koštane srži kod miševa *in vivo*. U *in vitro* testovima na jajnim ćelijama kineskog hrčka cilostazol je doveo do slabog, ali značajnog porasta učestalosti hromozomske aberacije. Nije došlo do pojave neobičnih neoplazija u dvogodišnjim studijama kancerogenosti pri oralno primenjenim dozama do 500mg/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, kod primene velikih doza zabeležen je porast broja fetusa sa spoljašnjim, visceralnim i skeletnim abnormalnostima. Pri primeni manjih doza zabeleženo je usporeno okoštavanje (retardacija osifikacije). Izloženost leku u kasnom graviditetu dovela je do povećane učestalosti mrtvorodenih i nižom telesnom masom ploda. Povećana učestalost usporenog okoštavanja sternuma zabeležena je kod kunića.

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

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba primenjivati posle datuma isteka na pakovanju.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Flusso, tableta, 50 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC/Al blister sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

Flusso, tableta, 100 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC/Al blister sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 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 PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Flusso, tablete, 50 mg: 515-01-03406-14-001

Flusso, tablete, 100 mg: 515-01-03407-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Flusso, tablete, 50 mg: 18.06.2015.

Flusso, tablete, 100 mg: 18.06.2015.

Broj rešenja: 515-01-03406-14-001 od 18.06.2015. za lek Flusso[®], tablete, 30 x (50mg)

Broj rešenja: 515-01-03407-14-001 od 18.06.2015. za lek Flusso[®], tablete, 30 x (100mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2015.