

Skrócona informacja o leku: CILOSTOP

CILOSTOP, 100 mg, tabletki: Każda tabletką zawiera 100 mg cylostazolu (*Cilostazol*).

Kod ATC: B01AC23

Wskazania do stosowania: Cilostop jest wskazany do stosowania w celu uzyskania poprawy w zakresie maksymalnego dystansu marszu bez wystąpienia bólu u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie stwierdza się obecności bólu w trakcie spoczynku ani dowodów martwicy tkanek obwodowych (II stadium choroby tętnic obwodowych wg Fontaine'a). Cilostop jest lekiem drugiego wyboru dla pacjentów, u których modyfikacje stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i [nadzorowane] programy ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje nie złagodziły w wystarczającym stopniu objawów chromania przestankowego.

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Zalecana dawka cylostazolu to 100 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Cylostazol należy zażywać 30 minut przed śniadaniem i kolacją. Wykazano, że przyjmowanie cylostazolu z posiłkiem zwiększa maksymalne stężenia cylostazolu w osoczu (C_{max}), co może wiązać się z większą częstością występowania reakcji niepożądanych. Leczenie cylostazolem powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w terapii chromania przestankowego. Lekarz powinien ponownie zbadać pacjenta po 3 miesiącach leczenia w celu ewentualnego przerwania leczenia cylostazolem, jeżeli nie obserwuje odpowiedniego efektu terapii lub złagodzenia objawów. Pacjenci leczeni cylostazolem powinni kontynuować modyfikację stylu życia (przerwanie palenia tytoniu i ćwiczenia) oraz interwencje farmakologiczne (takie jak leczenie zmniejszające stężenie lipidów i przeciwplatetkowe), aby zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Cylostazol nie zastępuje takich metod terapeutycznych. U pacjentów otrzymujących leki silnie hamujące CYP3A4, na przykład niektóre antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, inhibitory proteaz lub leki silnie hamujące CYP2C19, na przykład omeprazol, zaleca się zmniejszenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę. **Szczególne grupy pacjentów:** Osoby w podeszłym wieku: Nie istnieją szczególne wymagania w zakresie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci. Pacjenci z niewydolnością nerek: Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >25 ml/min. Stosowanie cylostazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤25 ml/min. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodną postacią choroby wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy wątrobowe, dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na cylostazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka niewydolność nerek: klirens kreatyniny ≤25 ml/min. Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby. Zastoinowa niewydolność serca. Cięża. Stwierdzona skłonność do krwawień (np. aktywne wrzody trawienne, niedawno przeżyty [w ciągu 6 miesięcy] udar krwotoczny, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, niedostatecznie opanowane nadciśnienie tętnicze). Częstoskurcz komorowy, migotanie komór, wieloogniskowa ekstrastylowa komorowa lub inna ciężka tachyarytmia stwierdzona w wywiadzie, bez względu na to, czy są odpowiednio leczeni. Wydłużony odstępn QTc. Jednoczesne stosowanie co najmniej dwóch dodatkowych leków przeciwplatetkowych lub przeciwzakrzepowych (np. kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, heparyna, warfaryna, acenokumarol, dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban). Niestabilna choroba wieńcowa, przeżyty zawał mięśnia sercowego w ostatnich 6 miesiącach lub interwencja w obrębie naczyń wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Należy starannie rozważyć zasadność leczenia cylostazolem w porównaniu z innymi metodami leczenia, takimi jak rewaskularyzacja. Z uwagi na mechanizm działania, cylostazol może wywołać tachykardię, kołatania serca, tachyarytmię i (lub) hipotensję. Częstotliwość rytmu serca zwiększa się przy leczeniu cylostazolem o około 5 do 7/min; u pacjentów z grupy ryzyka może to wywołać dusznicę bolesną. Pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych ze strony serca wskutek przyspieszenia rytmu serca, np. ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, należy starannie monitorować w trakcie leczenia cylostazolem. Natomiast stosowanie cylostazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną lub zawałem serca/interwencją na naczyniach wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach lub po przebyciu ciężkiej tachyarytmii. Należy zachować ostrożność zlecając cylostazol pacjentom z dodatkowymi skurczami pochodzenia przedsionkowego lub komorowego i pacjentom z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków. Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego epizodu krwawienia lub skłonności do powstawania sińców w trakcie leczenia. W razie wystąpienia krwawienia do siatekówki należy przerwać podawanie cylostazolu. Z uwagi na działanie hamujące agregację płytek przez cylostazol, możliwe jest wystąpienie podwyższonego ryzyka krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego (w tym niewielkich zabiegów inwazyjnych, takich jak ekstrakcja zęba). Jeśli pacjent ma zostać poddany planowanemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatetkowe nie jest konieczne, cylostazol należy odstawić 5 dni przed zabiegiem. Rzadko lub bardzo rzadko zgłaszano nieprawidłowości hematologiczne, w tym małopłytkowość, leukopenię, agranulocytozę, pancytopenię i niedokrwistość aplastyczną. Stan większości pacjentów powracał do normy po odstawieniu cylostazolu. Jednakże w niektórych przypadkach pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna były przyczyną zgonu. Poza zgłaszaniem epizodów krwawień i skłonności do powstawania sińców, pacjentów należy poinformować o konieczności bezzwłocznego zgłaszania wszelkich innych objawów przedmiotowych, które mogłyby również sugerować wczesny etap nieprawidłowości krwi, takich jak gorączka i ból gardła. W przypadku podejrzenia zakażenia lub obecności innych dowodów klinicznych nieprawidłowości krwi należy wykonać pełną morfologię krwi. Stosowanie cylostazolu należy bezzwłocznie przerwać, jeśli istnieją kliniczne lub laboratoryjne dowody nieprawidłowości hematologicznych. U pacjentów otrzymujących silne inhibitory cytochromów CYP3A4 i CYP2C19 wykazano zwiększone stężenie cylostazolu w osoczu. W takich przypadkach zaleca się cylostazol w dawce 50 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z dowolnym innym lekiem, który może obniżyć ciśnienie krwi, z uwagi na możliwość wystąpienia dodatkowego efektu hipotensyjnego z odruchowym częstoskurczem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cylostazolu z dowolnymi innymi lekami hamującymi agregację płytek krwi. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Leki hamujące agregację płytek krwi: Cylostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III) o działaniu przeciwplatetkowym. W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób cylostazol podawany w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez pięć dni nie spowodował wydłużenia czasu krwawienia. Kwas acetylosalicylowy (ASA): Krótkotrwałe (≤ 4 dni) jednoczesne podawanie ASA i cylostazolu sugerowało zwiększenie o 23-25% hamowania agregacji płytek krwi wywołanej przez ADP w warunkach ex vivo w porównaniu z samym ASA. Nie stwierdzono wyraźnych trendów w kierunku większej częstości występowania krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących cylostazol i ASA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo i równoważne dawki ASA. Kłopidogrel i inne leki przeciwplatetkowe: Jednoczesne podawanie cylostazolu i kłopidogrelu nie miało żadnego wpływu na liczbę płytek krwi, czas protrombinowy (PT) ani czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time, APTT). U wszystkich zdrowych uczestników badania stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia przy monoterapii kłopidogrelem, a jednoczesne podawanie kłopidogrelu z cylostazolem nie miało znaczącego dodatkowego wpływu na czas krwawienia. Zaleca się ostrożność przy równoległym stosowaniu cylostazolu z dowolnym lekiem hamującym agregację płytek krwi. Należy rozważyć okresowe monitorowanie czasu krwawienia. Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie otrzymujących co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatetkowe lub

przeciwwskrzepowe. W badaniu CASTLE obserwowano zwiększoną częstość krwotoków w trakcie jednoczesnego leczenia kłopidogrelem, ASA i cylostazolem. **Doustne leki przeciwwskrzepowe, takie jak warfaryna:** W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki cylostazolu nie zaobserwowano hamowania metabolizmu warfaryny lub wpływu na parametry krzepliwości (PT, APTT, czas krwawienia). Niemniej jednak zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie cylostazol i dowolny inny lek przeciwwskrzepowy. W celu ograniczenia możliwości krwawienia wymagane jest częste monitorowanie. Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie otrzymujących co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatekcyjne lub przeciwwskrzepowe. **Inhibitory enzymów cytochromu P-450 (CYP):** Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy CYP, szczególnie CYP3A4 i CYP2C19 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2. Wydaje się, że dehydrometabolit, który wykazuje 4- do 7-krotnie większą siłę działania niż cylostazol w zakresie hamowania agregacji płytek, powstaje głównie w wyniku działania enzymu CYP3A4. Wydaje się, że 4'-trans-hydroksymetabolit, wykazujący się jedną piątą siły działania cylostazolu, powstaje głównie za pośrednictwem enzymu CYP2C19. Z tego względu leki hamujące CYP3A4 (np. niektóre makrolidy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy) lub CYP2C19 (takie jak inhibitory pompy protonowej, IPP) zwiększają całkowitą aktywność farmakologiczną i potencjalnie mogą nasilać działania niepożądane cylostazolu. Z tego powodu, u pacjentów jednocześnie otrzymujących silne inhibitory CYP3A4 lub CYP2C19 zaleca się dawkę 50 mg dwa razy na dobę. Podawanie cylostazolu z erytromycyną (inhibitor CYP3A4) prowadziło do zwiększenia AUC cylostazolu o 72%, czemu towarzyszyło zwiększenie o 6% wartości AUC dehydrometabolitu i zwiększenie o 119% AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z erytromycyną zwiększa się o 34%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia erytromycyną i podobnymi lekami (np. klarytromycyna), zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4) i cylostazolu prowadziło do wzrostu o 117% wartości AUC cylostazolu, czemu towarzyszyło zmniejszenie o 15% AUC dehydrometabolitu oraz zwiększenie o 87% wartości AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z ketokonazolem zwiększa się o 35%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia erytromycyną i podobnymi lekami (np. klarytromycyna), zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę. Podawanie cylostazolu z diltiazemem (słaby inhibitor CYP3A4) prowadziło do wzrostu AUC cylostazolu o 44%, czemu towarzyszyło zwiększenie o 4% AUC dehydrometabolitu i zwiększenie o 43% wartość AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z diltiazemem zwiększa się o 19%. Zgodnie z tymi danymi nie ma konieczności modyfikacji dawki. Podanie pojedynczej dawki 100 mg cylostazolu z 240 ml soku grejpfrutowego (inhibitor enzymu jelitowego CYP3A4) nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę cylostazolu. Zgodnie z tymi danymi nie ma konieczności modyfikacji dawki. Możliwe jest jednak, że większe ilości soku grejpfrutowego będą miały klinicznie istotny wpływ na cylostazol. Podanie cylostazolu z omeprazolem (inhibitor CYP2C19) zwiększyło AUC cylostazolu o 22%, czemu towarzyszyły wzrost o 68% wartości AUC dehydrometabolitu i zmniejszenie o 36% wartości AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z omeprazolem zwiększa się o 47%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia omeprazolem, zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę. **Substraty układu enzymów cytochromu P-450:** Wykazano, iż cylostazol zwiększa AUC lowastatyny (czuły substrat dla CYP3A4) i jej β -hydroksykwasy o 70%. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania cylostazolu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyzapryd, halofantryna, pimozyd, pochodne sporyszu). Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania statyn metabolizowanych przez CYP3A4, na przykład symwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny. **Induktory układu enzymów cytochromu P-450:** Nie oceniono wpływu induktorów CYP3A4 i CYP2C19 (takich jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca) na farmakokinetykę cylostazolu. Teoretycznie może nastąpić zmiana działania przeciwplatekowego, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie podczas równoległego stosowania cylostazolu z induktorami CYP3A4 i CYP2C19.

W badaniach klinicznych palenie tytoniu (które indukuje CYP1A2) zmniejszało stężenie cylostazolu w osoczu krwi o 18%. **Inne potencjalne interakcje:** Zaleca się ostrożność podczas stosowania cylostazolu z jakimkolwiek innym lekiem, który może obniżyć ciśnienie tętnicze z uwagi na ryzyko addytywnego działania hipotensyjnego z odruchową tachykardią. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cylostazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznane. Produktu Cilostop nie wolno stosować w czasie ciąży. **Karmienie piersią:** W badaniach na zwierzętach donoszono o przenikaniu cylostazolu do mleka. Nie wiadomo, czy cylostazol przenika do pokarmu kobiecego. Z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie u nowonarodzonego dziecka karmionego piersią przez matkę poddawaną leczeniu, nie zaleca się stosowania produktu Cilostop w okresie karmienia piersią. **Płodność:** Cylostazol w sposób odwracalny wpływał na płodność samic myszy, ale nie wpływał na płodność u żadnych innych gatunków zwierząt. Znaczenie kliniczne takiego działania jest nieznane. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Cylostazol może wywoływać zawroty głowy, dlatego pacjentów należy powiadomić o konieczności zachowania ostrożności przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn. **Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: ból głowy (u >30% pacjentów), biegunka i nieprawidłowe stolce (każde z objawów u >15% pacjentów). Reakcje te zwykle miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, niekiedy ulegały ograniczeniu po zmniejszeniu dawki. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zawarte są w poniższej tabeli. Częstość występowania jest określona w sposób następujący: Bardzo często ($\geq 1/10$). Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$). Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$). Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$). Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$). Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu uważa się za nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Wybroczyny
	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Wydłużenie czasu krwawienia, trombocytoza
	Częstość nieznana	Sklonności do krwawień, małopłytkowość, granulocytopenia, agranulocytoza, leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obrzęk (obwodowy, twarzy), brak łaknienia

	Niezbyt często	Hiperglikemia, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Stany lękowe
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Bezsenna, koszmary senne
	Częstość nieznana	Niedowład, niedoczulica
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, częstoskurcz, dławica piersiowa, arytmia, ekstrasystolia komorowa
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Krwawienie w gałce ocznej, krwawienie z nosa, krwotok w przewodzie pokarmowym, krwotok nieokreślony, hipotonia ortostatyczna
	Częstość nieznana	Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, hipotensja, krwotok w mózgu, krwotok w płucach, krwotok w mięśniach, krwotok w drogach oddechowych, krwotok w tkance podskórnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Nieżyt nosa, zapalenie gardła
	Niezbyt często	Duszność, zapalenie płuc, kaszel
	Częstość nieznana	Śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nieprawidłowe stolce
	Często	Nudności i wymioty, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem gazów, ból brzucha
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Wyprysk, wykwity skórne, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
	Częstość nieznana	Krwiomocz, częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, astenia
	Niezbyt często	Dreszcze, złe samopoczucie
	Częstość nieznana	Gorączka, ból
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi, podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

Wzrost częstości występowania kołatania serca i obrzęków obwodowych zaobserwowano po połączeniu cylostazolu z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, które wywołują częstoskurcz odruchowy, np. dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego. Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych cylostazolem był ból głowy. Inne częste przyczyny odstawienia leku obejmowały kołatanie serca i biegunkę (oba objawy u 1,1% pacjentów). Cylostazol *per se* może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a ryzyko to może nasilać równoległe stosowanie z innym lekiem o takim potencjale działania. Ryzyko krwawienia do gałki ocznej może być większe u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów powyżej 70 roku życia obserwowano zwiększenie częstości występowania biegunki i kołatania serca. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie**: Dane na temat ostrego przedawkowania u ludzi są ograniczone. Można spodziewać się takich objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak silne bóle głowy, biegunka, częstoskurcz i potencjalnie zaburzenia rytmu serca. Pacjentów należy objąć obserwacją i zapewnić im leczenie podtrzymujące. Należy opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka, odpowiednio do sytuacji. **Podmiot odpowiedzialny**: Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. 061 66 51 500. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** (wydane przez URPL, WM i PB): 21780 **Rp** - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza; **Dostępne opakowania**: 28, 56 tabl. Odpłatność 100%.