

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Sól sodowa enoksaparyny jest heparyną drobnocząsteczkową wprowadzoną do obrotu pod nazwą handlową Lovenox i nazwami produktów związanych. Ten lek przeciwkrzepliwy stosowany jest w leczeniu i profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Podaje się go we wstrzyknięciach podskórnych lub dożylnych. Produkt Lovenox i nazwy produktów związanych zostały dopuszczone do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE, a także w Norwegii i Islandii.

Do głównych właściwości farmakologicznych enoksaparyny zalicza się działanie hamujące aktywność czynnika Xa i czynnika IIa (antytrombinowe), które jest zależne od jej powinowactwa wiązania z antytrombiną. Lovenox i nazwy produktów związanych, roztwór do wstrzykiwań, jest obecnie dopuszczony do obrotu w ponad 140 krajach na całym świecie, w tym we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, a także w Norwegii i Islandii. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznano we Francji 3 kwietnia 1987 roku.

Produkt jest obecnie zarejestrowany w UE w stężeniu wynoszącym 100 mg/ml (co odpowiada 10 000 j.m. aktywności anty-Xa/ml) w fabrycznie napełnionych ampułkostrzykawkach, fiolkach wielodawkowych, ampułkach oraz w stężeniu wynoszącym 150 mg/ml (co odpowiada 15 000 j.m. aktywności anty-Xa/ml) w fabrycznie napełnionych ampułkostrzykawkach. Dopuszczono także do obrotu fiolki zawierające produkt o stężeniu 100 mg/10 ml oraz wstrzykiwacz zawierający dawkę 10 x 40 mg (co odpowiada 10 x 4 000 j.m. aktywności anty-Xa).

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionego produktu i nazw produktów związanych, Francja powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji druków informacyjnych dla wymienionego wyżej produktu i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Druki informacyjne podzielono w sposób przedstawiony poniżej według wskazań leczniczych zatwierdzonych dla poszczególnych produktów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotka dołączona do opakowania fiolek, ampułek i fabrycznie napełnionych ampułkostrzykawków uwzględnia wszystkie zatwierdzone wskazania,
- roztwór do wstrzykiwań zawierający 10 000 j.m. (100 mg)/10 ml stosowany jest wyłącznie podczas dializy pozaustrojowej, dlatego tylko to wskazanie uwzględnione zostało w punkcie 4.1,
- wstrzykiwacz (10 x 4 000 j.m. (10 x 40 mg)) stosowany jest we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach, z wyjątkiem dializy pozaustrojowej.

Punkt 1 – Nazwa produktu leczniczego i punkt 2 – Skład jakościowy i ilościowy

Moc produktu wyrażono odmiennie w różnych państwach członkowskich - w mg lub w jednostkach międzynarodowych aktywności inhibitora czynnika Xa (anty-Xa).

Z jednej strony wyrażenie mocy i dawki w mg jest zgodne z treścią pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w większości państw UE i pozwala zarówno na identyfikację, jak i na odróżnienie poszczególnych postaci leku, a jednocześnie ułatwia przepisywanie, dawkowanie, wydawanie i

podawanie leku. Z drugiej strony, moc innych heparyn drobnocząsteczkowych (ang. low molecular weight heparins, LMWH) w większości europejskich państw członkowskich jest przeważnie wyrażana w jednostkach międzynarodowych (j.m.) aktywności anty-Xa, a nie w mg, co jest zgodne z treścią Farmakopei Europejskiej (wersja 8.1 z 2014 r.), w której moc heparyn (w tym także LMWH) wyrażana jest w j.m. aktywności anty-Xa. Ujednolicenie sposobu wyrażania mocy do jednej z możliwych opcji spowodowałoby zmianę ustalonej praktyki w kilku państwach, co mogłoby zwiększyć prawdopodobieństwo błędu w farmakoterapii, prowadząc do podwyższenia ryzyka zakrzepicy lub poważnego krwawienia, dlatego zmieniono sformułowanie z uwzględnieniem obydwu sposobów wyrażenia mocy (w j.m. aktywności anty-Xa/ml i odpowiednio w mg/ml) na opakowaniu zewnętrznym i opakowaniu bezpośrednim (strzykawce) oraz w punktach 1, 2 i 4.2.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Punkt ten ujednolicono z uwzględnieniem różnic w sformułowaniu dotyczącym wskazań do stosowania w profilaktyce i leczeniu w jego dokładnym brzmieniu. Ponadto wskazania nie były takie same w zależności od mocy produktu, czym również zajęto się w ramach procedury arbitrażowej.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów operowanych

Odnosnie do profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) u pacjentów operowanych CHMP uznał, że właściwe byłoby oznakowanie wskazań w zależności od poziomu ryzyka zakrzepicy u pacjentów zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Farmacji Klinicznej (ang. American College of Clinical Pharmacy, ACCP). W związku z tym ujednolicono treść wskazań określa stosowanie w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów operowanych należących do grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka, a zwłaszcza u osób, u których zaplanowano operację ortopedyczną lub ogólną, w tym chirurgiczne leczenie choroby nowotworowej.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych zachowawczo

Terminologia użyta w przypadku wskazania do stosowania w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych zachowawczo różniła się w poszczególnych państwach członkowskich. W przypadku tego wskazania CHMP odwołał się również do istniejących wytycznych ACCP, a dodatkowo preferował sformułowanie bardziej odpowiadające przedstawionym w literaturze aktualnym zaleceniom dotyczącym profilaktyki zakrzepicy u pacjentów w ostrych stanach chorobowych. Zatem obecnie w treści wskazań leczniczych do stosowania w tej populacji chorych uwzględniono leczonych zachowawczo pacjentów w ostrych stanach chorobowych (takich jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ostre zakażenia lub choroby reumatyczne), u których ruchomość jest ograniczona, a ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zwiększone.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich dokładne sformułowanie różni się w poszczególnych państwach członkowskich, a CHMP rozważył harmonizację treści wskazania z uwzględnieniem leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego, poza zatorem płucnym wymagającym prawdopodobnie leczenia trombolitycznego lub operacyjnego. Wskazanie lecznicze zharmonizowano w oparciu o wytyczne dotyczące leczenia (Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ang. European Society of Cardiology, ESC] i ACCP), a także dane z badań klinicznych i piśmiennictwa przedstawione przez podmiot odpowiedzialny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

Wskazania do stosowania w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI nie zatwierdzono we wszystkich państwach członkowskich przed ukończeniem tej procedury arbitrażowej.

W kontekście tego wskazania leczniczego CHMP zwrócił uwagę na dokument zawierający uzgodnione stanowisko połączonej komisji ESC/ACC w sprawie ponownego sformułowania definicji zawału mięśnia sercowego, który doprowadził do zmiany definicji ostrych zespołów wieńcowych obejmującej UA i NSTEMI. CHMP zgodził się na użycie tej definicji w oznakowaniu enoksaparyny, a treść wskazania zharmonizowano z uwzględnieniem stosowania w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI jednocześnie z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.

Leczenie ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Odnosnie do leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST CHMP zauważył, że badanie główne (ExTRACT-TIMI 25) przeprowadzono z udziałem pacjentów ze STEMI spełniających następujące kryteria:

- pacjenci leczeni zachowawczo (u których nie wykonano w pierwszym rzędzie procedury inwazyjnej, takiej jak przezskórna interwencja wieńcowa [ang. percutaneous coronary intervention, PCI] lub pomostowanie aortalno-wieńcowe [ang. coronary bypass artery surgery, CABG]);

Pacjenci, u których można byłoby wykonać PCI w dowolnym terminie z powodu nieudanej fibrynolizy lub w trybie pilnym w przypadku nawrotu niedokrwienia/zawału mięśnia sercowego, ale zabieg musiał być odłożony w innych sytuacjach co najmniej na 48 godzin.

CHMP przyjął sformułowanie zgodne z danymi klinicznymi i wytycznymi dotyczącymi leczenia (klasa zaleceń IIbB w wytycznych ESC z 2012 r., wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ang. American Heart Association, AHA] z 2011 r.).

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy

Wskazanie do stosowania w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy znajdowało się w drukach informacyjnych we wszystkich państwach członkowskich z wyjątkiem Holandii, w której dane dotyczące stosowania schematu dawkowania zaproponowanego w momencie wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zostały uznane za wystarczające. Nie ma jednak żadnych dodatkowych istotnych różnic dotyczących wskazania do stosowania podczas hemodializy w treści ChPL zatwierdzonej na szczeblu krajowym w państwach członkowskich UE. CHMP rozważył ujednoczenie treści tego wskazania zgodnie z najczęstszymi sformułowaniami przyjętymi w tych państwach.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Na ogół podpunkty dotyczące dawkowania i sposobu podawania uzgodniono z ujednoczonymi wskazaniami do stosowania enoksaparyny.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Odnosnie do tego wskazania do stosowania u pacjentów operowanych należących do grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka CHMP uznał, że treść ChPL powinna uwzględniać możliwość oszacowania indywidualnego ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów na podstawie zatwierdzonego modelu stratyfikacji ryzyka. Ujednoczono dawkowanie w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych zachowawczo zgodnie z wytycznymi ACCP.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego

Odnosnie do leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego, na podstawie przedstawionych danych i dostępnych wytycznych dotyczących leczenia CHMP uznał, że ujednoczone sformułowanie powinno uwzględniać podawanie we wstrzyknięciach raz na dobę w dawce 150 j.m./kg (1,5 mg/kg) lub dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg (1 mg/kg) u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorem płucnym. CHMP uznał także, że schemat dawkowania powinien wybrać lekarz na podstawie

oceny indywidualnej z uwzględnieniem oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka krwawienia.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów podczas hemodializy

Jeśli chodzi o dawkowanie w tym wskazaniu, w większości państw określono dawkę enoksaparyny wynoszącą 1 mg/kg, a w nielicznych państwach dawkę niższą. W badaniach oceniano dawki wahające się w przedziale wynoszącym od 0,5 mg/kg do 1,25 mg/kg. Treść ChPL dostosowano tak, by określić zalecaną dawkę jako przyjętą w większości państw dawkę wynoszącą 1 mg/kg, co odpowiada danym klinicznym i zaleceniom przedstawionym w wytycznych dotyczących leczenia.

Wskazania do stosowania w niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI

Schemat dawkowania enoksaparyny (1 mg/kg co 12 godzin we wstrzyknięciach podskórnych) w tych wskazaniach nie różni się w poszczególnych państwach. CHMP uznał jednak, że w ChPL należy zalecić stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce wynoszącej od 75 mg do 325 mg, zgodnie z danymi klinicznymi i praktyką kliniczną.

Leczenie ostrego STEMI

Stwierdzono pewne dodatkowe rozbieżności dotyczące czasu podawania enoksaparyny w tym wskazaniu, które uzgodniono w ramach tej procedury. CHMP zauważył, że w aktualnych wytycznych ESC zaleca się podawanie kwasu acetylosalicylowego w początkowej doustnej dawce uderzeniowej wynoszącej 150–300 mg (u chorych niestosujących wcześniej kwasu acetylosalicylowego) i długotrwale w dawce podtrzymującej wynoszącej 75–100 mg na dobę u wszystkich pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań, niezależnie od przyjętej strategii leczenia. W przypadku STEMI należy wspomnieć o wyższej dawce podawanej w pierwszym dniu, tak jak w badaniu ExTRACT-TIMI 25.

Inne populacje

Ze względu na odmienne informacje w poszczególnych państwach członkowskich zaktualizowano również treść dodatkowych podpunktów z uwzględnieniem populacji pediatrycznej, osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, zgodnie z uzgodnionymi wskazaniami i w oparciu o dostępne dane dotyczące tych populacji. Dodano dodatkowe podpunkty zawierające informacje dotyczące zmiany leczenia enoksaparyną sodu na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i odwrotnie, a także zalecenia dotyczące podawania w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Ze względu na to, że w całej UE nie wymieniano wszystkich poniższych przeciwwskazań albo używano zróżnicowanej terminologii, treść tego punktu zharmonizowano z ich uwzględnieniem w jednolitej formie:

- nadwrażliwość na enoksaparynę sodu, heparynę lub jej pochodne, w tym także inne heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność złośliwego nowotworu z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyta niedawno operacja mózgu, kręgosłupa lub gałki ocznej, stwierdzenie lub podejrzenie żyłaków przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki lub poważne nieprawidłowe zmiany naczyń krwionośnych w mózgu lub rdzeniu kręgowym;
- małopłytkowość indukowana heparyną (ang. heparin-induced thrombocytopenia, HIT) o podłożu immunologicznym stwierdzona w okresie ostatnich 100 dni lub w obecności krążących przeciwciał (patrz także punkt 4.4);

- znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe albo znieczulenie lokoregionalne, gdy w leczeniu stosowana była enoksaparyna sodu w okresie poprzednich 24 godzin (z odnośnikiem do punktu 4.4);
- stosowanie fiolek wielodawkowych zawierających alkohol benzylowy u noworodków lub wcześniaków ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu śmiertelnych zaburzeń oddechowych (ang. gasping syndrome) w tej populacji pacjentów.

W niektórych państwach członkowskich uwzględniono przeciwwskazanie do stosowania produktu ze wskazań leczniczych w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens <30 ml/min.), które zostało usunięte w ramach procedury arbitrażowej na podstawie dostępnych danych dotyczących stosowania w tej populacji pacjentów. Usunięto także istniejące wcześniej przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w tej populacji chorych uzasadniających przeciwwskazanie; jednak stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane, co zostało określone poniżej.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wprowadzono poprawki w tym punkcie, dodając ryzyko ostrego infekcyjnego zapalenia wsierdza. Zatwierdzono spójne sformułowanie dotyczące kontrolowania liczby płytek krwi z uwzględnieniem aktualnych wytycznych międzynarodowych w celu uniknięcia niepotrzebnych kontroli u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia HIT jest niskie. Wprowadzono inne zmiany w celu uzupełnienia informacji zawartych w pozostałych częściach druków informacyjnych:

- zmniejszenie dawki u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych enoksaparyną z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI);
- zwiększenie ryzyka upośledzenia czynności wątroby;
- staranne monitorowanie parametrów biologicznych na podstawie oznaczania aktywności anty-Xa u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek;
- nie zaleca się stosowania enoksaparyny u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek ze względu na brak danych dotyczących tej grupy chorych, z wyjątkiem zapobiegania powstawaniu zakrzepów u pacjentów dializowanych;
- zaleca się modyfikację dawki stosowanej w leczeniu i profilaktyce u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min) ze względu na istotne zwiększenie ekspozycji ustrojowej na enoksaparynę sodu;
- zwiększenie prawdopodobieństwa krwawienia;
- należy zachować wyjątkową ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości (> 100 dni wcześniej) stwierdzono małopłytkowość indukowaną heparynę bez krążących przeciwciał;
- nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w czasie leczenia enoksaparyną;
- w przypadku stwierdzenia martwicy skóry i zapalenia naczyń skóry należy przerwać leczenie.

Dodano także sformułowanie zachęcające do identyfikacji biologicznych produktów leczniczych. Uwzględniono także inne punkty, takie jak „hiperpotasemia”, których treść nie była jednolicie sformułowana we wszystkich państwach członkowskich.

Inne punkty ChPL

W celu uwzględnienia istotnych dostępnych informacji lub poprawienia sformułowań zgodnie z najnowszym szablonem wzorcowym oceny dokumentów (QRD) ujednolicono punkty 4.5 do 6. Zmiany te miały w większości charakter techniczny i dlatego nie zostały tu szczegółowo omówione.

Oznakowanie opakowań

Zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego zostały w stosownych przypadkach systematycznie odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże niektóre punkty pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Ulotka dołączona do opakowania

Ulotka dołączona do opakowania została ujednolicona po uwzględnieniu wszystkich zmian w ChPL, które mają znaczenie w odniesieniu do niej.

Bezpośredni komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego (DHPC)

Biorąc pod uwagę ryzyko błędów w farmakoterapii oraz doprecyzowanie treści wskazań i przeciwwskazań do stosowania produktu, CHMP uzgodnił poniższe przesłania o kluczowym znaczeniu jako przeznaczone do użycia w bezpośrednich komunikatach skierowanych do fachowego personelu medycznego – lekarzy POZ, ortopedów, internistów, kardiologów, hematologów, chirurgów, farmaceutów, pielęgniarek (lub innych osób, zależnie od organizacji krajowego systemu ochrony zdrowia):

- Moc enoksaparyny będzie obecnie wyrażona zarówno w jednostkach międzynarodowych (j.m.) aktywności anty-Xa, jak i w miligramach (mg): jeden miligram enoksaparyny sodu odpowiada 100 j.m. aktywności anty-Xa.

Na przykład w przypadku fabrycznie napełnionych ampułkostrzykawkę o pojemności 0,4 ml moc wyrażona będzie w sposób następujący:

<Lokalna nazwa handlowa> 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań.

- Dawkowanie w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego doprecyzowano w sposób następujący:

Enoksaparynę sodu można podawać podskórnie:

- we wstrzyknięciach raz na dobę w dawce wynoszącej 150 j.m./kg (1,5 mg/kg): u pacjentów bez powikłań, u których ryzyko nawrotu żylną chorobą zakrzepowo-zatorową jest niskie,
- lub we wstrzyknięciach dwa razy na dobę w dawce wynoszącej 100 j.m./kg (1 mg/kg): u wszystkich pozostałych pacjentów, takich jak osoby z otyłością, objawowym zatorem płucnym, chorobą nowotworową, nawracającą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Schemat dawkowania powinien wybrać lekarz na podstawie oceny indywidualnej z uwzględnieniem oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka krwawienia.

- Z druku informacyjnego usunięto przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) istniejące w niektórych państwach członkowskich UE, jednak stosowanie u pacjentów z krańcową niewydolnością

nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) nie jest zalecane poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepu u pacjentów dializowanych.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- celem procedury arbitrażowej było ujednoczenie informacji o produkcie;
- informacja o produkcie zaproponowana przez podmioty odpowiedzialne została oceniona na podstawie dołączonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu;
- Komitet rozpatrzył wnioski o wydanie opinii zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Lovenox (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach druków informacyjnych;
- Komitet przeanalizował całość danych uzasadniających zaproponowane ujednoczenie druków informacyjnych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny;
- Komitet zaakceptował ujednoczoną informację o produkcie dla produktu Lovenox (i nazw produktów związanych).

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Lovenox i nazw produktów związanych (patrz aneks I), dla którego druki informacyjne przedstawiono w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Lovenox i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych i zastrzeżeń w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.