

Aneks I

**Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc produktu
leczniczego weterynaryjnego, gatunki zwierząt i podmioty
odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie
do obrotu w państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt
Austria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Belgia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Czechy	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Dania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt
Francja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawiesina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Niemcy	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawiesina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Grecja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawiesina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Węgry	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawiesina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt
Irlandia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Włochy	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Polska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Portugalia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszina zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt
Słowacja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszona zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Hiszpania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszona zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Holandia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszona zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia
Wielka Brytania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISZPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A serotyp A1, wolna od inaktywowanych komórek zawieszona zawierająca leukotoksoid zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej Inaktywowany szczep Bailie <i>Histophilus somni</i>	Emulsja do wstrzykiwań	Bydło w wieku od 2. miesiąca życia

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zawieszenia pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSJA DO WSTRZYKIWAŃ DLA BYDŁA I NAZWY PRODUKTÓW ZWIĄZANYCH

1. Wstęp

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła to inaktywowana szczepionka stosowana w celu zmniejszenia objawów klinicznych i zmian chorobowych w płucach wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* serotyp A1 i *Histophilus somni* u cieląt w wieku od 2 miesięcy.

Od października 2010 r. wzrosła liczba zgłoszeń przypominających zdarzenia anafilaktyczne, z których część zakończyła się zgonem (z 12 do 24), szczególnie w 4 z 16 państw członkowskich Unii Europejskiej (UE), w których produkt jest dopuszczony do obrotu. Zgłoszenia te wzbudziły obawy dotyczące możliwego związku ze stosowaniem produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła. Chociaż nie było jasne, czy te zdarzenia to „prawdziwe” reakcje anafilaktyczne, czy też powstały na skutek podobnych objawów klinicznych wywołanych zdarzeniami anafilaktoidalnymi lub zdarzeniami związanymi z endotoksynami, w dalszej części tego tekstu jako określenie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych stosowany jest termin zdarzenia „typu anafilaktycznego”. Największą liczbę zdarzeń niepożądanych zgłoszono we Francji. Po pierwszym wprowadzeniu do obrotu we Francji w 2009 r. częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do ilości sprzedanego produktu oceniono na około jeden przypadek na 860 leczonych zwierząt (dziewięć zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących 69 zwierząt, z których 18 zdechło). Po ocenie zdarzeń niepożądanych właściwy organ we Francji uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu jest niekorzystny i zastosował środki ostrożności w postaci zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Francji do czasu wykrycia przyczyny zdarzeń niepożądanych i wdrożenia środków naprawczych.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dobrowolnie wstrzymał sprzedaż produktu w marcu 2011 r., najpierw we Francji, a następnie we wszystkich pozostałych państwach członkowskich UE. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Hiszpanii i we Włoszech zostały zawieszone przez właściwe organy krajowe, odpowiednio: w dniu 11 i 20 kwietnia 2011 r.

2. Omówienie dostępnych danych

W czterech państwach członkowskich UE zgłoszono zdarzenia niepożądane w postaci reakcji typu anafilaktycznego, z których część zakończyła się zgonem. W pozostałych 12 państwach członkowskich do dnia dzisiejszego nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych. Częstość zgłaszanych zdarzeń różni się w państwach członkowskich i nie wydaje się, że bezpośrednio odzwierciedla ilość sprzedanego produktu. Zdarzenia niepożądane typu anafilaktycznego zgłaszano najczęściej w 3 z 16 państw członkowskich, w których produkt jest zatwierdzony: w Belgii, we Francji i we Włoszech. Ponadto w Hiszpanii, gdzie notuje się około połowę całej sprzedaży szczepionki w UE, do dnia dzisiejszego zgłoszono dwa zdarzenia niepożądane. We Francji częstość występowania zdarzeń typu anafilaktycznego oceniono na 0,177% lub 1 przypadek na 560 leczonych zwierząt. W okresie od 1 kwietnia 2010 r. do 28 lutego 2011 r. ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w UE została oceniona na około 0,048% (lub „rzadko”), a częstość występowania przypadków śmiertelnych została oceniona na około 0,0087% lub (lub „bardzo rzadko”).

Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) uznał, że dane z badań prowadzonych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (zgłoszenia zdarzeń niepożądanych) wskazują, że częstość zgłaszanych zdarzeń reakcji typu anafilaktycznego na terenie UE była różna. Komitet wziął

pod uwagę możliwy wpływ dodatkowych czynników związanych ze zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, takich jak wpływy związane z jakością (serii), wpływy związane ze zwierzętami (np. rasa, wrażliwość związana z wiekiem); interakcje i czynniki geograficzne. Wzięto pod uwagę możliwy związek pomiędzy zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi i możliwymi wpływami endotoksyn związanych z produktem. Jednakże z ocenionych danych nie można było wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących tych hipotez. Po ocenie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uznano, że informacje są niewystarczające, aby określić mechanizm przyczynowy zdarzeń typu anafilaktycznego po podaniu produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła ani możliwych czynników, które mogą przyczynić się do powstania zdarzeń niepożądanych.

Komitety ponownie ocenił trwające aktualnie i planowane badania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w celu zbadania potencjalnego związku pomiędzy produktem HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła i zdarzeniami niepożądanymi typu anafilaktycznego. W jednym badaniu klinicznym badano możliwą rolę szczepionek zawierających wirus syncytium nabłonka oddechowego jako czynnika predysponującego do zdarzeń niepożądanych po stosowaniu szczepionki HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła. Uznano, że warunki, w których przeprowadzono badanie i ograniczona liczba uwzględnionych zwierząt były niewystarczające, aby wyciągnąć ostateczne wnioski w celu wyjaśnienia wzrostu liczby zdarzeń typu anafilaktycznego obserwowanych w terenie lub zalecenia środków umożliwiających zmniejszenie ryzyka powstania takich zdarzeń. Drugie badanie, w którym także oceniano potencjalny wpływ szczepionek zawierających bydlęcy wirus syncytium nabłonka oddechowego jako czynnika predysponującego nadal trwa i jego wyniki mają pojawić się pod koniec lipca 2011 r. Uznano, że, dążąc do zbadania roli zakażenia lub szczepienia bydlęcym wirusem syncytium nabłonka oddechowego, podmiot odpowiedzialny stara się wykluczyć inne czynniki ryzyka, które mogą mieć wpływ na występowanie zdarzeń niepożądanych. Zalecono, aby podmiot odpowiedzialny przeprowadził dalsze badania dotyczące wszystkich możliwych czynników przyczynowych.

Komitety rozpatrzył środki zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny w celu ograniczenia ryzyka zdarzeń typu anafilaktycznego po stosowaniu produktu. Wobec braku rozpoznanej przyczyny obserwowanych zdarzeń niepożądanych uznano, że zaproponowane zmiany w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i informacji o produkcie były ogólnie rzecz biorąc niewystarczające, aby zminimalizować ryzyko zdarzeń typu anafilaktycznego po podaniu produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła w zatwierdzonych warunkach stosowania. Pomimo przyznania, że poprawienie tekstu ChPL w celu dokładniejszego odzwierciedlenia częstości i nasilenia zgłaszanych zdarzeń niepożądanych może być przydatne w przyszłości, nie uznano, aby takie zmiany mogły stanowić odpowiedni sposób na rozwiązanie kwestii związanych ze zdarzeniami typu anafilaktycznego. Zwrócono uwagę, że od marca 2011 r. podmiot odpowiedzialny dobrowolnie wstrzymał sprzedaż produktu we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich UE, w których produkt był zatwierdzony.

Pomimo uznania ograniczeń danych pochodzących z obserwacji w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i ograniczonego rozmiaru badania klinicznego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny, Komitety ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP), po ocenie dostępnych danych, uznał, że wymienione powyżej odkrycia stanowią dowody wskazujące na związek pomiędzy obserwowanymi zdarzeniami typu anafilaktycznego i podaniem produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła. Należy wyjaśnić mechanizm przyczynowy i możliwe czynniki dodatkowe mające związek ze zdarzeniami. Obecnie trwa badanie laboratoryjne jednakże, aby ustalić przyczynę (przyczyny) zgłaszanych reakcji typu anafilaktycznego, potrzebne będą dalsze badania.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Preparat HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła jest obecnie jedyną szczepionką zatwierdzoną w UE zawierającą substancje czynne *Mannheimia haemolytica* i *Histophilus somni*. Rozszerza ona zakres dostępnych możliwości szczepień. Szczepionka ma przynieść poprawę zdrowia i dobrostanu zwierząt poprzez zmniejszenie objawów klinicznych i zmian chorobowych w płucach wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* serotyp A1 i *Histophilus somni* u bydła. Choć szczepienia przeciwko chorobom układu oddechowego u bydła mają uznany korzystny wpływ na zdrowie i dobrostan zwierząt oraz uznane korzyści ekonomiczne, produkt HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła nie jest najważniejszą szczepionką dla bydła. Istnieją zatwierdzone alternatywne metody leczenia i postępowania dostępne na rynkach UE w celu kontroli chorób wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Histophilus somni*.

Główne zagrożenia związane z produktem wiążą się z możliwością wywołania zdarzeń typu anafilaktycznego u leczonych zwierząt, które niekiedy prowadzą do zgonów. We Francji częstość występowania zdarzeń typu anafilaktycznego oceniono na 0,177% lub 1 przypadek na 560 zwierząt leczonych. W okresie od 1 kwietnia 2010 r. do 28 lutego 2011 r. ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu została oceniona na 0,048% (lub „rzadko”), a częstość występowania zgonów wyniosła 0,0087% (lub „bardzo rzadko”). Częstość występowania zdarzeń typu anafilaktycznego zgłaszanych po stosowaniu produktu wzrosła znacząco od października 2010 r. w Belgii, we Francji i we Włoszech w porównaniu z innymi państwami członkowskimi, gdzie stosowano produkt. Dane dotyczące bezpieczeństwa z obserwacji po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wskazują na to, że produkt stwarza zagrożenie dla osoby, która go podaje, konsumenta i środowiska.

Ocenione dane wskazują na związek pomiędzy szczepieniem bydła za pomocą produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła i występowaniem zdarzeń typu anafilaktycznego, które w ostatnim czasie zwiększyło się w niektórych państwach członkowskich UE. Mechanizm przyczynowy zdarzeń obserwowanych i możliwe czynniki dodatkowe są obecnie nieznane i są one przedmiotem trwających badań. Ponieważ przyczyna (przyczyny) nie zostały jeszcze określone, nie można określić odpowiednich środków naprawczych w celu minimalizacji ryzyka takich zdarzeń niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny przyjął środki ostrożności w postaci wstrzymania sprzedaży produktu w UE.

Ponieważ w chwili obecnej nie można wprowadzić środków naprawczych, nie można wykluczyć, że poważne zdarzenia niepożądane zgłaszane w niektórych państwach członkowskich mogą także wystąpić w innych państwach, których na dzień dzisiejszy to nie dotyczy. Potencjalne ryzyko takich zdarzeń po zastosowaniu produktu zostało uznane za niedopuszczalne w porównaniu do korzyści wynikających z jego stosowania. CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu w zatwierdzonych warunkach stosowania jest niekorzystny.

Podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- zdarzenia niepożądane typu anafilaktycznego, z których część prowadziła do zgonu zgłoszone po zastosowaniu produktu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła wskazują na związek z produktem;
- dotychczas nie określono przyczyny obserwowanych zdarzeń niepożądanych i z tego powodu nie można zalecić specjalnych środków, aby zagwarantować, że związane ze stosowaniem produktu ryzyko zdarzeń typu anafilaktycznego niekiedy prowadzących do zgonu, jest dopuszczalne w zatwierdzonych warunkach stosowania;
- CVMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsja do wstrzykiwań dla bydła w zatwierdzonych warunkach stosowania jest niekorzystny;

w związku z powyższym, zgodnie z art. 83 ust. 1 lit. a) dyrektywy 2001/82/WE, CVMP zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I do opinii CVMP.

Warunki zniesienia zawieszenia

W gestii właściwych organów w poszczególnych państwach, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełnił następujące warunki:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zbadać charakter jakościowy obserwowanych zdarzeń niepożądanych, zbadać potencjalne czynniki, które mogą być przyczyną obserwowanych różnic regionalnych w występowaniu zdarzeń niepożądanych i zaproponować odpowiednie środki w celu ograniczenia ryzyka występowania takich zdarzeń niepożądanych, aby wykazać korzystny stosunek korzyści do ryzyka produktu stosowanego zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.