

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci nebo
případně pozastavení rozhodnutí o registraci s ohledem na schválené
indikace pro jednotlivé přípravky**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících dihydroergotamin (viz příloha I)

Dne 18. ledna 2012 zahájila Francie přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty: dihydroergokryptin/kofein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin a nicergolin. Po vnitrostátním farmakovigilančním přezkumu, který proběhl v roce 2011, byla zaznamenána nová spontánní hlášení v souvislosti s některými z těchto přípravků týkající se závažných případů fibrózy a ergotismu a Francie dospěla k závěru, že omezené důkazy o účinnosti toto bezpečnostní riziko nepřevažují. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl proto požádán o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty mají být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena v souvislosti s níže uvedenými indikacemi:

- symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
- pomocná léčba intermitentní klaudikace u symptomatické periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II),
- pomocná léčba Raynaudova syndromu,
- pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
- akutní retinopatie vaskulárního původu,
- profylaxe migrény,
- ortostatická hypotenze,
- symptomatická léčba veno-lymfatické nedostatečnosti.

Dihydroergotamin mesylát (dihydroergotamin - DHE) je semisyntetický derivát ergotaminu. Již dlouho se používá v rámci léčby migrény z důvodu své vazokonstrikční aktivity, která je slabší než u ergotaminu. Při preventivní léčbě migrény se dihydroergotamin podává dlouhodobě perorálně. Při akutní léčbě migrény se podává parenterálně nebo ve formě nosního spreje z důvodu nízké biologické dostupnosti nezměněného léčiva při podání perorální cestou.

Účinnost dihydroergotaminu při akutní léčbě záchvatu migrény přesahuje rámec tohoto přezkoumání a nebude probrána. Podobně přesahuje rámec tohoto přezkoumání a nebude probrána účinnost dihydroergotaminu podávaného v subkutánní intravaskulární nebo intravenózní injekci nebo intranazálním spreji.

Ze schválených indikací léčivých přípravků obsahujících dihydroergotamin jsou předmětem tohoto přezkoumání následující indikace, které jsou schváleny v alespoň jednom členském státě (konkrétní znění indikace se může mezi jednotlivými přípravky lišit):

- profylaxe migrény,
- ortostatická hypotenze,
- symptomatická léčba veno-lymfatické nedostatečnosti.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a observačních studií včetně údajů, které byly zpřístupněny od udělení výchozího rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili také své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení o fibrotických reakcích (srdečních reakcích s plicní arteriální hypertenzí či bez ní, plicních, pleurálních, peritoneálních, retroperitoneálních reakcích atd.) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Tam, kde to bylo možné, bylo poskytnuto přezkoumání veškerých dalších dostupných údajů (tj. údajů z literatury, předklinických údajů a dalších klinických údajů včetně údajů z epidemiologických studií), které byly významné pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti dihydroergotaminu.

Klinická účinnost

Pokud jde o účinnost v indikaci „*profylaxe migrény*“, pocházejí údaje z několika randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií nebo dvojitě zaslepených studií bez placebové kontroly a otevřených studií, přičemž většina z nich byla provedena až po udělení výchozího rozhodnutí o registraci.

Dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie byly staré a obecně nebyly provedeny pomocí současných moderních metod. Počet zahrnutých pacientů byl nízký a doba trvání léčby příliš krátká a použité klinické parametry účinnosti nebyly v souladu s evropskými pokyny pro klinický výzkum léčivých přípravků pro léčbu migrény.

V jediné nedávné rozsáhlé studii s vhodným designem (dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s 5měsíční léčbou) (studii PROMISE), která byla k dispozici po udělení výchozího rozhodnutí o registraci, nebyly důkazy o účinnosti dihydroergotaminu v rámci prevence migrény prokázány, protože nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi dihydroergotaminem a placebem. Celkem bylo dihydroergotaminem nebo placebem léčeno 363 pacientů v průběhu 4 měsíců po 1 měsíci „zabíhací fáze“ s placebem. Rozdíl ve frekvenci záchvatů migrény (primární kritérium účinnosti) nebyl statisticky významný (skupina užívající dihydroergotamin ($-1,84 \pm 1,55$) vs. skupina užívající placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p = 0,220$)). Statisticky významný nebyl ani rozdíl v procentu pacientů reagujících na léčbu (61,1 % ve skupině užívající dihydroergotamin vs. 55,9 % ve skupině užívající placebo).

U dílčí skupiny pacientů ($n = 288$) s funkčním handicapem a snížením kvality života (definovaným podle kvality života specifické pro migrénu, MSQ (z angl. *Migraine Specific Quality of Life*) < 80) byla provedena *post-hoc* analýza. Po 4 měsících léčby klesla frekvence záchvatů při užívání dihydroergotaminu o $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0$ %) v porovnání s poklesem o $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ %) při užívání placeba ($p = 0,014$ pro relativní změny). U dílčí skupiny pacientů bez narušení kvality života nebylo pozorováno žádné významné zlepšení oproti placebu. Účinnost dihydroergotaminu v rámci prevence migrény nebyla v této studii prokázána, když vezmeme v úvahu, že mezi dihydroergotaminem a placebem nebyl u celkové populace žádný statisticky významný rozdíl z hlediska snížení frekvence záchvatů migrény (primárního kritéria účinnosti).

Údaje z literatury ukazují možnou účinnost perorálně podávaného dihydroergotaminu v rámci profylaxe migrény, ale jednoznačný vědecký důkaz je stále slabý. Dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie obsahují jen málo důkazů a navíc nepřinesly jednotný obraz o účinnosti perorálně podávaného ergotaminu v porovnání s placebem nebo jinými látkami v rámci prevence migrény, protože uvádějí jak příznivé, tak nepříznivé výsledky.

Závěrem lze říci, že studie, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, nebyly provedeny moderními metodami. Počet zařazených pacientů byl nízký a doba trvání léčby byla příliš krátká. V jediné nedávné rozsáhlé studii s vhodným designem (studii PROMISE) nebyl mezi dihydroergotaminem a placebem u celkové populace zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl z hlediska snížení frekvence záchvatů migrény (primárního kritéria účinnosti).

V prosinci 2012 byla navíc na požádání výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, v jejímž rámci odborníci prodiskutovali, zda na základě jejich klinických zkušeností hraje tato látka v rámci profylaxe migrény nějakou úlohu. Na základě klinických zkušeností došla skupina k názoru, že neexistuje speciální populace, pro niž by mohla být léčba touto léčivou látkou v rámci profylaxe migrény přínosná. Skupina byla proto toho mínění, že neexistuje jasně definovaná populace, která by neuspokojivě reagovala na standardní profylaxi migrény, kde by byla tato látka nutná jako alternativní léčba / léčba poslední linie.

U předložených studií u indikace „*ortostatické hypotenze*“ shledal výbor CHMP špatnou kvalitu použitých metod: jednalo se převážně o nekontrolované studie a pouze 1 dvojitě zaslepenou studii, ovšem s nízkým počtem pacientů. Některé ze studií hodnotily injekční podání nebo vyšší než doporučené dávky (až 42 mg denně namísto 10 mg denně). Populace pacientů byla heterogenní nebo zahrnovala pacienty s hypotenzí navozenou léčbou psychotropními léčivými. V těchto studiích se projevila určitá účinnost dihydroergotaminu pouze při injekčním podání nebo při vyšších než schválených dávkách. Zdá se, že schválené perorální dávky mají slabou nebo nulovou účinnost z důvodu nízké biologické dostupnosti léčiva.

Pouze jedna studie, Thulesius (1986), která byla k dispozici až po udělení výchozího rozhodnutí o registraci, prokázala významné snížení okamžitého poklesu krevního tlaku po přechodu do vzpřímené polohy při dávce 10 mg dihydroergotaminu denně v porovnání s placebem u pacientů s hypotenzí navozenou léčbou psychotropními léčivými. Výbor CHMP považoval design této studie (kontrolovaná, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie) za přijatelný, velikost studie však pokládal za malou ($n = 58$). Kromě toho byli pacienti zahrnuti, pokud vykázali snížení systolického krevního tlaku o více než 10 mm Hg, což neodpovídá zavedené definici ortostatické hypotenze (poklesu nejméně o 20 mm Hg oproti výchozí hodnotě). Systolický krevní tlak se mezi skupinou užívající placebo a skupinou užívající dihydroergotamin lišil již z hlediska výchozí hodnoty. Účinnost byla hodnocena porovnáním absolutního

krevního tlaku naměřeného po léčbě, nikoliv porovnáním rozdílů mezi tlakem v poloze vleže a vestoje, což nebylo považováno za přijatelné. Výbor CHMP rovněž konstatoval, že populace ve studii, kterou tvořili pouze pacienti s ortostatickou hypotenzí navozenou léčivý, není reprezentativní pro vyvození závěrů o účinnosti dihydroergotaminu u celkové populace pacientů s ortostatickou hypotenzí.

Výbor CHMP rovněž poukázal na stanovisko několika držitelů rozhodnutí o registraci, že neexistuje dostatek důkazů, které by podporovaly indikaci perorálně podávaného dihydroergotaminu u ortostatické hypotenze.

Kromě toho byla v prosinci 2012 na žádost výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, na které odborníci na základě svých klinických zkušeností diskutovali o tom, zda tato látka hraje v rámci léčby ortostatické hypotenze nějakou roli. Na základě klinických zkušeností se skupina domnívala, že dihydroergotamin byl podáván v rámci léčby ortostatické hypotenze pouze vzácně bez zjevného přínosu pro pacienty. Lék byl navíc používán v intravenózní, a nikoliv v perorální formě, která spadá do rámce tohoto postupu přezkoumání. Skupina proto dospěla k názoru, že na základě dostupných důkazů není tato látka potřebná, protože neexistuje jednoznačná dílčí skupina pacientů, pro kterou by byla přínosná.

U indikace „*symptomatické léčby veno-lymfatické nedostatečnosti*“ bylo provedeno jen velmi málo studií. Otevřená studie (Wenzel-E a kol., 1989), která byla k dispozici po udělení výchozího rozhodnutí o registraci, rozebírá podávání dihydroergotaminu u žilní nedostatečnosti. 12 pacientů s periferní žilní nedostatečností bylo léčeno nejprve intravenózně podávaným dihydroergotaminem a poté dihydroergotaminem podávaným perorálně po dobu jednoho týdne. I když bylo prokázáno významné snížení žilní kapacity, kapilárního průtoku erytrocytů a vrcholového průtoku při reaktivní hyperemii, výbor CHMP nemohl z důvodu velmi malé skupiny pacientů zařazených do studie, designu nezahrnujícího kontrolu a dalších metodických nedostatků vyvodit ohledně účinnosti dihydroergotaminu žádné závěry.

Předložené studie jsou staré a kvalita použité metodiky je nízká: studie jsou nekontrolované a otevřené a zahrnují nízký počet pacientů ($n = 12$ v nejnovější studii Wenzel, 1989). Některé z nich byly provedeny při intravenózním podávání, které nespadá do rámce tohoto postupu přezkoumání dihydroergotaminu. Choroba pacientů ani sledované parametry účinnosti nejsou dobře definovány. Relevance klinických sledovaných parametrů je sporná. Výbor CHMP poukázal na stanovisko několika držitelů rozhodnutí o registraci, že neexistuje dostatek důkazů na podporu indikace perorálně podávaného dihydroergotaminu v rámci symptomatické léčby veno-lymfatické nedostatečnosti, a domníval se, že na základě výsledků těchto studií nelze ohledně účinnosti dihydroergotaminu vyvodit žádné vědecké závěry.

Klinická bezpečnost

Námelové deriváty jsou považovány za látky schopné navodit fibrózu, zejména fibrózu srdečních chlopní. V literatuře je obšírně popsán vztah mezi fibrózou a aktivací serotoninergních receptorů, zejména receptorů 5-HT_{2B}, pomocí námelových derivátů. Agonismus k receptorům 5-HT_{2B} navozuje proliferační reakci a mitogenicitu buněk exprimujících tento receptor, což vede k fibrogenézi. Celkově lze říci, že různá afinita serotoninergních receptorů k různým námelovým derivátům a různá použitá terapeutická dávka mohou vysvětlovat různou pozorovanou frekvenci hlášení fibrotických reakcí. A proto, ačkoli je z farmakologického hlediska vysoce pravděpodobné, že námelové deriváty působící jako agonisté receptorů 5-HT_{2B} mohou navozovat „serotoninergní“ onemocnění chlopní podobně jako u karcinoidních nádorů nebo fibrotických lézí jiných tkání, je nutné mít na paměti, že některé námelové deriváty nejsou agonisté receptorů 5-HT_{2B}. Nelze proto vyloučit další mechanismy navozující fibrózu, což naznačuje kauzální vztah mezi fibrózou a agonismem receptorů 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a také pravděpodobný účinek na serotoninový transportér.

S ohledem na hlášené případy poukázal výbor CHMP na problém nedostatečného hlášení u tohoto léku vzhledem k době, po kterou je na trhu. Na nedostatečné hlášení lze mít podezření vzhledem k tomu, že:

- nežádoucí účinky léčivého přípravku, který obsahuje látku, jež je na trhu dlouhou dobu, jsou obecně méně hlášeny,
- fibróza je uvedena v několika aktuálních evropských souhrnech údajů o přípravku a očekávané reakce jsou často hlášeny nedostatečně,
- fibróza je také zákeřnou reakcí, která se objevuje až po dlouhém období léčby, a její diagnóza je tudíž často opožděná.

Navíc jsou údaje o bezpečnosti, které poskytli někteří držitelé rozhodnutí o registraci, neúplné (velký rozdíl mezi obdobím zkoumání a obdobím, kdy je přípravek na trhu) a nelze vyloučit, že některé případy hlášené u jejich přípravků scházejí.

K dihydroergotaminu se potenciálně vztahuje celkem 8 případů nežádoucích fibrotických reakcí z francouzského průzkumu provedeného v roce 2011 a 50 ze 75 případů hlášených držiteli rozhodnutí o registraci, včetně 24 případů bez zavádějícího faktoru. U jednoho případu byla zavádějícím faktorem anamnéza a u 25 případů bylo hlášeno podezření, že fibrózu způsobila další podávaná léčiva: benfluorex (4 případy), dexflénfuramin (4 případy), pergolid (1 případ), betablokátory (9 případů), fenofibrát (2 případy) a léčivo s námelovým derivátem (8 případů). O těchto souběžně podezíraných léčivech je známo, že vyvolávají fibrózu. Výbor CHMP ovšem uvedl, že betablokátory nejsou za příčinu fibrózy obecně považovány. Některé publikované práce je dávají do etiologické souvislosti s retroperitoneální fibrózou (*P. Meier a kol., La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, s. 173–180.*

V hlášených případech je dihydroergotamin indikován většinou u migrény nebo bolestí hlavy (30 pacientů) a používán v doporučeném denním dávkování. Jak lze předpokládat, k fibróze došlo převážně u žen (68 %) po dlouhé době léčby dihydroergotaminem (průměrně 9,1 roku) a nejčastěji hlášeným typem fibrotické reakce byla retroperitoneální fibróza (36 %), poté srdeční (30 %) a pleurální (18 %) fibróza.

Téměř všechny případy byly závažné (závažnost byla hlášena u 93 % případů) a v 91 % případů (u nichž jsou informace k dispozici) byla léčba dihydroergotaminem vysazena. U 57 % těchto případů bylo hlášeno výsledné zlepšení nebo návrat do původního stavu. Výbor CHMP nicméně uvedl, že u většiny těchto pacientů byly zlepšení nebo návrat do původního stavu pozorovány po léčbě kortikosteroidy nebo po chirurgickém zákroku (náhradě chlopně) a ve většině případů bylo zlepšení konstatováno na základě klinických příznaků (nikoliv zobrazovací metody).

Závěrem lze říci, že vzhledem k tomu, že u hlášených případů je obtížné reakci časně diagnostikovat (pozdní nástup příznaků) a reakce jsou pravděpodobně nedostatečně hlášeny, vzhledem k použití léčiva ve schváleném dávkování a navíc i k pravděpodobnému farmakologickému profilu se má za to, že dihydroergotamin úzce souvisí s rizikem fibrotických reakcí. Poměr přínosů a rizik těchto přípravků rovněž ovlivňuje skutečnost, že fibróza je závažná, život ohrožující reakce, pozorovaná po dlouhotrvající léčbě dihydroergotaminem (léčivem používaným v indikacích vyžadujících dlouhodobou léčbu). Kromě toho z 8 nových spontánních hlášení z francouzského průzkumu provedeného v roce 2011 vyplývá, že v současnosti uplatňovaná opatření k minimalizaci rizik nejsou v rámci prevence rizika fibrotických reakcí dostačující.

Z hlediska rizika ergotismu nebyl přehled případů předložený držiteli rozhodnutí o registraci úplný a metody použité ke zjištění případů ergotismu byly u většiny držitelů rozhodnutí o registraci nejasné. Některé příznaky spojené s ergotismem mohou být zaměňovány s příznaky migrény, a proto nejsou hlášeny jako nežádoucí účinek léčivého přípravku. Držitelé rozhodnutí o registraci nicméně nahlásili celkem 134 případů ergotismu nebo příznaků, které s ergotismem potenciálně souvisejí.

Ergotismus je závažná reakce, která ve vzácných hlášených případech vede k závažným důsledkům, např. amputaci nebo resekci tlustého střeva. Tato reakce se objevila u mladých pacientů (průměrný věk u hlášených případů: 41 let) s krátkou dobou vzniku od zahájení podávání dihydroergotaminu (méně než 2 měsíce, průměr: 2 dny). Je zdůrazněna závažnost takových nežádoucích účinků a jejich možné fatální následky.

Seznam příznaků ergotismu je uveden v bodech 4.8 a 4.9 všech souhrnů údajů o přípravku a ergotismus se v bodě 4.4 uvádí jako důsledek dlouhodobého užívání nebo vysokých dávek dihydroergotaminu. U všech přípravků je kontraindikováno souběžné užívání inhibitorů CYP3A při užívání dihydroergotaminu (bod 4.5) a u ostatních je kontraindikováno také souběžné užívání vazokonstrikčních látek. Více než polovina hlášených případů ergotismu byla nicméně popsána mimo souvislost s předávkováním nebo bez užívání kontraindikovaného léčiva. Navíc počet hlášených případů se souběžným užíváním kontraindikovaných léčiv odhalil, že informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku nejsou dostatečné k tomu, aby zabránily vystavení pacienta závažnému riziku ergotismu.

Závěrem lze říci, že ergotismus je nežádoucí reakce na léčiva obsahující námelové deriváty, přičemž je dobře známo, že se objevuje v souvislosti s předávkováním nebo interakcí. Vzhledem k počtu hlášených případů při užívání dihydroergotaminu s příznaky souvisejícími s ergotismem (i při pravděpodobném neúplném výčtu případů) dokonce i při podávání dihydroergotaminu podle doporučení (bez předávkování, bez kontraindikovaných léků a krátkodobě), k vysoké farmakologické věrohodnosti a

odpovídající chronologii u většiny případů se má nicméně za to, že pacienti jsou při léčbě dihydroergotaminem vystaveni vysokému riziku ergotismu. Navíc vzhledem k závažnosti ergotismu a jeho důsledků (nutných chirurgických zákroků, amputací), nízkému věku pacientů s příznaky ergotismu a krátké době do vzniku reakce je bezpečnostní profil dihydroergotaminu velmi sporný.

Výbor CHMP zvážil návrhy držitelů rozhodnutí o registraci na opatření k minimalizaci rizik, která zahrnují omezení terapeutických indikací, doporučení pečlivého sledování pacientů a vydání přímých sdělení zdravotnickým pracovníkům (DHPC). I když by některá z navrhovaných opatření mohla pomoci při časně identifikaci pacientů s fibrózou, mohlo by to být příliš pozdě, protože tyto reakce jsou někdy nevratné. Výbor proto zdůraznil, že navrhovaná opatření nejsou dostatečná k tomu, aby u některých pacientů předešla vzniku fibrózy a ergotismu v průběhu léčby.

Celkově byl výbor CHMP toho názoru, že vzhledem k velmi omezenému množství údajů o účinnosti nemůže žádná situace ospravedlnit vystavení pacienta riziku fibrózy a ergotismu.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků pro perorální užití obsahujících dihydroergotamin není podle článku 116 směrnice 2001/83/ES u profylaxe migrény, ortostatické hypotenze a symptomatické léčby veno-lymfatické nedostatečnosti příznivý.

Zdůvodnění pozastavení / změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty v dotčených indikacích,
- výbor vzal v úvahu veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci i závěry vědecké poradní skupiny,
- výbor byl toho názoru, že nelze vyloučit možnou příčinnou souvislost mezi fibrotickými reakcemi nebo ergotismem a perorálně podávaným dihydroergotaminem. Dostupné údaje ve skutečnosti takový kauzální vztah naznačují. Je zdůrazněna závažnost takových nežádoucích účinků a jejich možné fatální následky,
- výbor je toho názoru, že důkazy o klinicky významné účinnosti perorálně podávaného dihydroergotaminu v indikacích, které jsou v současnosti posuzovány, jsou velice omezené, a případné přínosy pro pacienty v těchto indikacích jsou proto převýšeny výše uvedenými riziky,
- výbor se domníval, že poměr přínosů a rizik perorálních přípravků obsahujících dihydroergotamin:
 - není příznivý u profylaxe migrény,
 - není příznivý u ortostatické hypotenze,
 - není příznivý u symptomatické léčby veno-lymfatické nedostatečnosti,

proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES výbor CHMP doporučuje:

- změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dihydroergotamin uvedené v příloze I, a jsou-li v rámci rozhodnutí o registraci schváleny další terapeutické indikace, odstranění níže uvedených indikací (specifické znění indikace se může u jednotlivých přípravků a v jednotlivých zemích lišit) i všech odpovídajících odkazů na tyto indikace z informací o přípravku:
 - profylaxe migrény,
 - ortostatická hypotenze,
 - symptomatická léčba veno-lymfatické nedostatečnosti,

- pozastavení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dihydroergotamin uvedené v příloze I v případě, že v rámci rozhodnutí o registraci nejsou schváleny další indikace. Aby bylo možné toto pozastavení zrušit, musí držitelé rozhodnutí o registraci určit konkrétní populaci pacientů, u níž přínosy přípravku převyšují identifikované riziko.