

Liite II

EMAn tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee oraaliseen käyttöön tarkoitettuja meprobamaattia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Meprobamaatti on karbamaattijohdannainen, joka toimii keskushermostoa lamauttavasti ja jolla on ahdistuneisuutta lievittävä, sedatiivinen ja lihaksia rentouttava vaikutus. Meprobamaatilla katsotaan olevan suhteellisen kapea terapeuttinen indeksi ja jyrkkä annosvasteikäyrä. Tämän seurauksena meprobamaatin käyttöön liittyy kasvanut tahattomien yliannostusten riski, joka voi johtaa vakaviin ja mahdollisesti kuolemaan johtaviin haittatapahtumiin mukaan lukien kooma, vakava hypotensio, hypotermia, hengityksen lamautuminen ja kardiogeeninen sokki. Meprobamaatti voi aiheuttaa fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä mahdollisesti hengenvaarallisia vieroitusoireita lääkityksen äkilliseen lopettamiseen liittyvine sekavuustiloineen, erityisesti pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkevalmisteen luonteesta johtuen näihin voi liittyä alkoholin ja barbituraattien käytön kanssa samankaltaisia lääkevaikutuksia myös normaaleilla annoksilla ja hoidon kestoilla. Suun kautta otettavat meprobamaattiformulaatiot on hyväksytty EU:ssa vain reseptivalmisteina. Meprobamaattia on saatavana valmisteiden ainoana vaikuttavana aineena tai yhdistettynä valmisteissa muiden vaikuttavien aineiden kanssa. Meprobamaatille on Euroopan alueella on hyväksytty monia käyttöaiheita, esimerkiksi tuki alkoholivieroituksessa, ahdistuneisuustilojen hoito, lihasjännityksen, tahdonalaisten lihasten kramppein tai spastisuuden hoito, ruoansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden oireenmukainen hoito, migreenikohtausten hoito ja ajoittaisen unettomuuden hoito. Meprobamaatti voi aiheuttaa yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia niille alttiilla käyttäjillä. Tämä saattaa olla varjopuoli alkoholivieroituksessa, jolle on luonteenomaista kouristusalttiuden lisääntyminen.

Useiden Ranskassa meprobamaatista tehtyjen kansallisten turvallisuuden ja tehokkuuden arviointien sekä lääkevalvonta-analyyseiden seurauksena Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen (Afssaps) otti käyttöön riskin minimointitoimenpiteitä meprobamaatin tunnistettujen riskien vähentämiseksi ja käynnisti kansallisia lääkevalvonta-analyysejä näiden toimenpiteiden vaikutuksen arvioimiseksi. Lillen CRPV:n (*Centre régional de pharmacovigilance*) hiljattain toteuttamissa ja vuonna 2011 päätökseen saatetuissa kahdessa spontaanien ilmoitusten lääkevalvonta-analyyseissä riskien toteutetuista minimointitoimenpiteiden ei havaittu vaikuttavan merkittävästi. Analyyseissä kiinnitettiin huomiota myös meprobamaattivalmisteen hyötyä arvioivan kliinisen tiedon puutteeseen. Lisäksi Afssaps oli erityisen huolestunut haittatapahtumista iäkkäillä potilailla. Tämän vuoksi Afssaps katsoi, että meprobamaattia sisältävien tuotteiden riski-hyötysuhde on epäedullinen ja ilmoitti 25. heinäkuuta 2011 Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja lääkevalmistekomitealle (CHMP) aikeestaan peruuttaa meprobamaattia sisältävien oraallilääkkeiden myyntiluvat Ranskassa tammikuusta 2012 lähtien. Tämän seurauksena käynnistyi automaattisesti Euroopan laajuinen, meprobamaattia sisältäviä oraallilääkevalmisteita koskeva, direktiivin 2011/83/EY artiklan 107 mukainen menettely.

Turvallisuus

Lääkevalmistekomitea arvioi saatavat, myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, mutta katsoi, että tämä niukka aineisto ei riittänyt meprobamaatin turvallisuutta koskevien päätelmien tekemiseen, ei myöskään tekemään päätelmiä käyttöön liittyvien riskien ennustettavuudesta. Arvioidakseen meprobamaatin turvallisuusprofiilia lääkevalmistekomitea tarkasteli näin ollen Lillen CRPV:n toteuttamia meprobamaatin turvallisuustietoja koskevia kahta lääkevalvonnan analyysejä, jotka olivat Afssaps:n näitä tuotteita koskevien myyntilupien peruuttamispäätöksen takana. Komitean huomion kohteena olivat etupäässä neurologiset ja psyykkiset haittatapahtumat, kuten lääkeriippuvuus ja vakavat vieroitusoireet nomaaleissa käyttöolosuhteissa, erityisesti iäkkäillä. Ensimmäinen analyysi käsitteli tuotteita, joissa meprobamaatti oli ainoa vaikuttava aine, joissa käyttöaihe oli alkoholiriippuvaisten apu vieroituksessa ja joissa hoidon kesto oli 1–3 viikkoa, korkeintaan 12 viikkoa. Analyyseissä arvioitiin vuonna 2009 toimeenpantujen riskien minimointitoimenpiteiden (käyttöaiheiden rajoittaminen, pakkauskoon pienentäminen ja tiedotteen (DHPC) jakaminen terveydenhuollon ammattilaisille) vaikutusta tuotteiden riskiprofiiliin. Tutkimusjakso määriteltiin kattamaan ajanjakso heinäkuusta 2009 maaliskuuhun 2011, ja saatua aineistoa verrattiin toukokuusta 2006 heinäkuuhun 2009 koottuun tietoon. Toinen analyysi käsitteli yhdistelmävalmistetta, jossa vaikuttavana aineena meprobamaatin lisäksi oli aseprometatsiini. Valmisteen käyttöaihe oli ajoittaisen unettomuuden hoito, ja hoidon kesto 2–5 päivää. Tässä analyysissä arvioitiin toimeenpantujen riskien minimointitoimenpiteiden (käyttöaiheiden ja annostuksen rajoittaminen ja pakkauskoon pienentäminen) vaikutusta tuotteen riskiprofiiliin. Tutkimusjaksoksi määriteltiin 1. lokakuuta 2005 – 30. syyskuuta 2010.

Mitä tulee vain meprobamaattia sisältäviin tuotteisiin, ensimmäisessä Lillen CRPV:n analyysissä tunnistettiin riskien minimoointitoimenpiteiden toimeenpanemisen jälkeen 119 lääketieteellisesti varmistettua tapausta. Tulos oli samankaltainen kuin ennen toimenpiteiden voimaan tuloa siitä huolimatta, että potilaslasketuksen määrän oletettiin myyntilukujen perusteella pienentyneen. Tutkimusjaksolla pääasialliset ilmoitetut haittatapahtumat havaittiin tavallisesti elinjärjestelmäluokista (SOC) hermostossa (29 %) ja luokassa vammat ja myrkytykset sekä toimenpidekomplikaatiot (12 %). Muita yleisiä elinjärjestelmäluokkia olivat psyykkiset häiriöt, iho ja ihonalainen kudus sekä veri ja imukudos (kukin 6–9 %). Useimmin havaitut vakavat haittatapahtumat olivat kooma (11 tapausta), tajunnan häiriöt (16 tapausta), sekavuustilat (15 tapausta) ja myrkytykset (33 tapausta, mukana tietoiset, tahattomat ja erittelemättömät). Raporteissa oli 6 inhalaatiosta johtuvan keuhkosairauden tapausta ja 3 riippuvuus/vieroitustapausta. CHMP totesi, että vaikka tuoreen tutkimusjakson aikana havaittiin 10 %:n vähenemä iäkkäiden potilaiden osuudessa, iäkkäät potilaat olivat yhä suurin haittatapahtumia kokenut ikäryhmä (potilaista 40 % oli yli 65-vuotiaita ja 32 % yli 75-vuotiaita). Tahattomia yliannostuksia (suositusta suurempia annoksia usean päivän ajan) tapahtui 9 %:lla potilaista. CHMP katsoi, että tietojen pohjalta oli tunnistettavissa lääkeriippuvuusriski. Tämä perustui lääkekorvaustietokannasta saatuihin käyttötietoihin, jotka osoittivat, että meprobamaattia käytetään pitkiä aikoja. Asia varmistui lääketurva-analyysissä, jossa tunnistettiin 9 riippuvuus/vieroitustapausta tutkimusjaksolla (joissa 3 vakavaa tapausta ja 6 ei-vakavaa tapausta). Tutkimusjaksolla ilmoitettiin seitsemästä meprobamaatin käyttöön liittyvästä kuolemantapauksesta (mukana 2 yliannostuksesta johtuvaa tapausta). Määrä on vertailukelpoinen ajanjaksolla toukokuu 2006 – heinäkuu 2009 ilmoitettuihin 15 kuolemantapaukseen nähden (joista 7 johtui yliannostuksesta). CHMP pani lopuksi merkille yhden kirroottisella potilaalla ilmoitetun, vakavasta maksan vajaatoiminnasta johtuneen koomatapauksen, joka ei johtanut kuolemaan. Lääkevalmistekomitea katsoi, että alkoholivieroituksessa olevilla potilailla on vakavien haittavaikutusten riski, koska vaikutukset maksan toimintaan ovat todennäköisimmät potilailla, joilla on kroonisia alkoholiongelmia.

Mitä tulee meprobamaatti/aseprometatsiini-yhdistelmävalmisteisiin, toisessa Lillen CRPV:n analyysissä tunnistettiin tutkimusjaksolta 365 lääketieteellisesti varmistettua tapausta, joista 277 (76 %) ilmoitettiin vakavina (vastaten 894 haittatapahtumaa) ja 88 ilmoitettiin ei-vakavina (vastaten 153 haittatapahtumaa). Vastaavasti ajanjaksolla vuodesta 2001 vuoteen 2006 ilmoitettiin 308 vakavaa ja ei-vakavaa tapausta. Analyysin päätelmänä oli, että meprobamaatti/aseprometatsiini-valmisteiden ilmoitusten suhteellinen määrä ei ole pienentynyt riskin minimoointitoimenpiteiden käyttöönoton jälkeen. Tutkimusjakson tärkeimmät haittatapahtumat tapahtuivat SOC-luokissa hermosto (34 %), luokassa vammat ja myrkytykset sekä toimenpidekomplikaatiot (8 %) ja yleisoreiden luokassa (8 %). Yleisimmin tavattu vakava haittatapahtuma oli kooma (75 tapausta). Myös tajunnanhäiriöistä (36 tapausta), kaatumisista (30 tapausta) hypotensiosta (26 tapausta) sekä sekavuudesta ja ajan ja paikan tajun hämärtymisestä (20 tapausta) oli ilmoituksia. Tutkimusjaksolla ilmoitettiin 30 kuolemaan johtaneesta tapauksesta. Näistä 27:ään liittyi psykotrooppisten lääkkeiden käyttöön ja 20 kirjattiin yliannostuksina. Seitsemän koomatapasta johti kuolemaan. Kaikissa tapauksissa yhteyttä meprobamaatti/aseprometatsiinin käyttöön pidettiin mahdollisena. CHMP oli huolissaan lääkeriippuvuuden havaitusta riskistä, jota liittyi myös lääkevalmisteiden normaaleihin käyttöolosuhteisiin, mihin viittasivat 17 ilmoitettua lääkeriippuvuus- ja vieroitusoiretapausta (13 vakavaa, 4 ei-vakavaa). Myös myyntiluvan haltijat tunnustivat vakavien vieroitusoireiden riskin suullisen selonteon aikana. Kaikista raporteista 22 % koski yli 65-vuotiaita ja vähintään 75-vuotiaita 13 %. Vaikka CHMP panikin merkille iäkkäiden potilaiden määrässä pienen laskun, se nosti huolenaiheeksi tuotetta käyttävien iäkkäiden potilaiden suuren osuuden. CHMP katsoi, että tunnistetut riskit eivät vähene käyttöönotetuista riskin minimoimistoimenpiteistä huolimatta etenkin yli 65-vuotiailla potilailla, joilla on suuri kaatumisten ja sekavuuden riski.

Yhteenvedon CHMP huomioi näissä kahdessa ranskalaisessa lääkevalvonnan analyysissä 52 kuolemaan johtanutta tapausta (joista 30 yliannostusta), joiden liittymistä meprobamaatin käyttöön pidettiin mahdollisena. CHMP totesi myös muun samanaikaisesti käytetyn lääkityksen aiheuttaman mahdollisen harhauttavan vaikutuksen, sillä lähes kaikki potilaat käyttivät muitakin lääkkeitä, erityisesti psykotrooppisia valmisteita. CHMP oli kuitenkin sitä mieltä, että tämä oli saattanut lisätä meprobamaatin haittatapahtumien riskiä lääkeaineiden yhteisvaikutusten kautta, ja siksi meprobamaatin mahdollista osuutta haittareaktioissa ei voida sulkea pois. Tämä on erityinen huolenaihe ikääntyneessä väestössä.

CHMP tarkasteli myös Eudravigilance-tietokannan kautta jätettyjä ilmoituksia ja tunnisti 18 tahattoman yliannoksen tapausta, joista 17 johti kuolemaan. Huomioon ottaen meprobamaatin suhteellisen kapean terapeuttilinjan ja jyrkän annos-vastekäyrän, CHMP katsoi, että tahattomat yliannokset ovat vakava riski meprobamaattia käytettäessä. CHMP huomioi samassa Eudravigilance-aineistossa myös 11 vieroitusoiretapausta, joista yksi johti kuolemaan. Näin ollen CHMP katsoi, että meprobamaatti voi

pitempään käytettäessä johtaa lääkeriippuvuuteen, mistä seuraa vakavien, mahdollisesti kuolemaan johtavien vieroitusoireiden riski. Lopuksi CHMP huomioi myös Kovacsin ym., 2002, epidemiologisen tutkimuksen, jossa raportoitiin 25 tahatonta yliannostustapausta meprobamaattia käytettäessä.

Riskien minimointitoimenpiteet

CHMP totesi, että suurin osa myyntiluvan haltijoista vastasi pitävän tuotteidensa riski-hyötysuhdetta positiivisena ja että rutiininomaiset lääkevalvontatoimet olisivat riittäviä vastaamaan tunnistettuihin turvallisuutta koskeviin huolenaiheisiin. Tästä syystä he katsoivat lisätoimien riskien minimoimiseksi olevan tarpeettomia. Jotkin myyntiluvan haltijat ehdottivat kuitenkin pieniä muutoksia tuotetietoihin, erityisesti hoidon kestoa koskeviin kohtiin. Yksi myyntiluvan haltija ehdotti, että hoidon pituutta rajoittavien muutosten lisäksi, jotka oli jo toteutettu Ranskassa, ainoa tapa vähentää tahallisia yliannostuksia olisi rajoittaa tuotteen käyttö sairaaloihin. Yksi myyntiluvan haltija katsoi meprobamaatin riski-hyötysuhteen olevan negatiivinen alkoholivieroituksen käyttöaiheessa, ja ehdotti tämän käyttöaiheen poistamista niissä maissa, joissa se oli hyväksytty. CHMP käsitteli myyntiluvan haltijoiden ehdotukset, mutta piti niitä riittämättöminä vähentämään meprobamaatin tunnistettuja riskejä. Erityisesti sairaalakäyttöön rajoittamista ei pidetty käytännöllisenä, kun otetaan huomioon käyttöaiheiden luonne ja hoitojen kesto.

CHMP huomioi myös lääkevalvonta-analysit, joissa seurattiin riskien minimointitoimenpiteiden vaikutusta meprobamaatilla ja perobamaatti/aseprometatsiiniyhdistelmällä Ranskassa. Toimenpiteet eivät johtaneet merkitsevään eivätkä riittävään laskuun meprobamaatin käyttöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydessä. Erityisesti käyttö ikääntyneessä väestöosassa pysyi huomattavan yleisenä. Toimenpiteet eivät myöskään vastanneet riittävästi lääkeriippuvuuden ja vakavien vieroitusoireiden riskiin. Yhteenvetona CHMP katsoi, että sellaisia riskin minimointitoimenpiteitä ei ollut pystytty tunnistamaan, joilla voitaisiin riittävästi pienentää meprobamaatin käyttöön liittyviä riskejä niin, että ne saavuttaisivat kliinisesti hyväksyttävän tason normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Tehokkuus

CHMP totesi, että saatavilla olevat meprobamaatin tehoa koskevat tiedot ovat tietyissä käyttöaiheissa rajoittuneita ja joissain käyttöaiheissa niitä ei ole lainkaan. Kaikki olemassa oleva tieto on vanhentunutta eikä vastaa tämän päivän metodologisia vaatimuksia. Yhteenvetona todetaan, että vaikka meprobamaatin teho on pysynyt suurelta osin muuttumattomana alkuperäisten myyntilupien myöntämisestä lähtien, CHMP katsoi, että saatavilla oleva aineisto osoitti vain hyvin rajallisen kliinisen tehon meprobamaatille sen hyväksytyissä hoitodikaatioissa. CHMP totesi myös, että saatavilla olevissa ahdistuneisuushäiriön, alkoholivieroituksen ja migreenin hoitosuosituksissa ei suositella meprobamaattia.

Kokonaisriskin ja -hyödyn arviointi

Yhteenvetona todetaan, että CHMP arvioi kaiken saatavilla olevan aineiston, johon kuuluivat myyntiluvan haltijoiden luovuttamat kirjalliset vastaukset, heidän antamansa suulliset selonteot sekä Ranskassa kansallisesti tehdyt lääkevalvonta-analysit.

Turvallisuuden suhteen CHMP katsoi, että meprobamaatin käytössä on ilmoitettu joukko vakavia neurologisia (kooma, tajunnan menetys) ja psyykkisiä (lääkeriippuvuus ja vieroitusoireet) haittatapahtumia, jotka voivat olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia. Näitä ilmoituksia on saatu normaaleissakin käyttöolosuhteissa. Huomattava osan potilaista on ikääntyneitä. Lääkevalmisteen käyttö tässä potilasryhmässä onkin huolenaihe, varsinkin kun haittatapahtumien riski kasvaa muuta samanaikaista lääkitystä käytettäessä. CHMP totesi, että meprobamaatilla on suhteellisen kapea terapeuttilinen indeksi ja jyrkkä annos-vastekäyrä, mitä tukee saatavilla oleva aineisto, jossa on tunnistettu monia, usein vakavia ja jopa kuolemaan johtavia tahattomia yliannostuksia. Tämän vuoksi CHMP katsoi, että tahattomat yliannostukset ovat vakava riski meprobamaatin käytössä. CHMP katsoi myös, että meprobamaatti voi pidempään käytettynä johtaa lääkeriippuvuuteen, mistä seuraa vakavien, mahdollisesti kuolemaan johtavien vieroitusoireiden riski. Lopuksi CHMP katsoi, että alkoholivieroituksessa meprobamaatilla hoidetuilla potilailla on mahdollisten heikentyneestä maksan toiminnasta johtuvien vakavien haittareaktioiden riski.

Mitä tulee riskin minimointitoimenpiteisiin, CHMP arvioi lääketurva-analysit, joissa tarkasteltiin Ranskassa toteutettujen meprobamaatin ja meprobamaatti/aseprometatsiinin riskien minimointitoimenpiteiden vaikutusta, sekä muiden myyntiluvan haltijoiden riskien minimoimiseksi ehdottamia rajoitettuja lisätoimia. CHMP katsoi, että sellaisia riskin minimointitoimenpiteitä ei voitu

tunnistaa, jotka vähentäisivät meprobamaatin käyttöön liittyvät tunnistetut riskit kliinisesti hyväksyttävälle tasolle, erityisesti iäkkäiden potilaiden ja lääkeriippuvuuden suhteen.

Lisäksi, vaikka meprobamaatin teho on pysynyt suurelta osin muuttumattomana alkuperäisten myyntilupien myöntämisestä lähtien, CHMP katsoi, että saatavilla oleva aineisto osoitti vain hyvin rajallisen kliinisen tehon meprobamaatille sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Yhteenvetona todetaan, että ottaen huomioon meprobamaatin käyttöön liittyvät, myös normaaleissa käyttöolosuhteissa havaitut, vakavat neurologiset ja psyykkiset haittatapahtumat, tahattoman yliannostuksen ja lääkeriippuvuuden riski, joista jälkimmäiseen liittyvät vieroitusoireet, meprobamaatin hyvin niukka kliininen todistusaineisto sekä käyttöön otettujen ja ehdotettujen riskien minimointitoimenpiteiden tehottomuus, CHMP katsoo, että meprobamaattia sisältävien, oraaliseen käyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei normaaleissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen. CHMP antoi vieroitusoireiden vakavalle riskille sen vaatiman huomion, ja suositti, että meprobamaatti tulisi vetää markkinoilta 15 kuukauden siirtymäajan puitteissa niin, että potilaille taataan turvallinen meprobamaattihoidon lopettaminen tai siirtäminen muuhun lääkitykseen. Siirtymävaiheen aikana meprobamaattihoidoa ei pidä aloittaa uusilla potilailla.

Myyntiluvan peruuttamisen perusteet

Ottaen huomioon, että

- CHMP katsoi, että meprobamaatin käytössä on ilmoitettu joukko neurologisia ja psyykkisiä haittatapahtumia, jotka voivat olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia ja että näitä ilmoituksia on saatu normaaleissakin käyttöolosuhteissa.
- komitea nosti huolenaiheeksi iäkkäiden potilaiden huomattavan osuuden meprobamaatin käyttäjissä, erityisesti lääkeaineiden yhteisvaikutusten johdosta kasvavan haittatapahtumien riskin vuoksi, kun useita lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.
- komitea totesi, että meprobamaatilla on suhteellisen kapea terapeuttinen indeksi ja katsoi siksi, että tahattomat yliannostukset, jotka ovat usein vakavia ja voivat johtaa kuolemaan, ovat vakava riski meprobamaattia käytettäessä.
- CHMP katsoi, että meprobamaatti voi mahdollisesti aiheuttaa lääkeriippuvuutta normaaleissa käyttöolosuhteissa ja että tämän seurauksena meprobamaatin käyttöön liittyy myös vakavien vieroitusoireiden riski.
- CHMP katsoi, että alkoholivieroituksessa meprobamaatilla hoidetuilla potilailla on mahdollisten heikentyneestä maksan toiminnasta johtuvien vakavien haittatapahtumien riski.
- Ranskassa toteutettujen, riskien minimointitoimenpiteiden aikaansaamien vaikutusten arvioinnin ja myyntiluvan haltijoiden riskien minimoimiseksi ehdottamien rajoitettujen lisätoimien arvioinnin perusteella CHMP katsoi, että sellaisia riskin minimointitoimenpiteitä ei voitu tunnistaa, jotka vähentäisivät meprobamaatin käyttöön liittyviä tunnistettuja riskejä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.
- CHMP katsoi, että käytettävissä olevat tiedot antoivat vain hyvin niukalti näyttöä meprobamaatin tehosta sen hyväksytyissä hoitoindikaatioissa.
- näin ollen komitea katsoi, että normaaleissa käyttöolosuhteissa meprobamaattia sisältävien, oraaliseen käyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole positiivinen.

Tämän seurauksena CHMP suositteli Euroopan komissiolle lausunnon liitteessä I lueteltujen, meprobamaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista kaikissa asianosaisissa jäsenvaltioissa 15 kuukauden kuluessa Euroopan komission päätöksen voimaantulosta, niin että potilaille taataan turvallinen meprobamaattihoidon lopettaminen tai siirtäminen muuhun lääkitykseen. Siirtymävaiheen aikana meprobamaattihoidoa ei pidä aloittaa uusilla potilailla.

Myyntiluvan palauttamiseksi myyntiluvan haltijoiden tulisi toimittaa vakuuttavaa aineistoa sen potilasryhmän tunnistamiseksi, jossa meprobamaatin hyödyt ovat selkeästi sen tunnistettuja riskejä suuremmat (ks. lausunnon liite III).