

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény megnevezéseinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségének, az állatfajoknak és a
forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak listája a
tagállamokban**

EU/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj
Ausztria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Belgium	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Cseh Köztársaság	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Dánia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól

EU/EGT- tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj
Franciaország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Németország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Görögország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Magyarország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól

EU/EGT- tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj
Írország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Olaszország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Lengyelország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Portugália	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie- törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól

EU/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj
Szlovákia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Spanyolország	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Hollandia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól
Egyesült Királyság	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANYOLORSZÁG	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	A biotípusú, A1 szerotípusú <i>Mannheimia haemolytica</i> inaktivált, sejtmentes szuszpenziója, amely a Ph. Eur. szerint inaktivált <i>Histophilus somni</i> Bailie-törzséből származó leukotoxoidot tartalmaz	Emulziós injekció	Szarvasmarha, 2 hónapos életkortól

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) felfüggesztésének indokolása

A HIPRABOVIS PNEUMOS EMULZIÓS INJEKCIÓ SZARVASMARHÁKNAK ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés

A HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarhák számára egy olyan inaktivált vakcina, amely az A1 szerotípusú *Mannheimia haemolytica* és a *Histophilus somni* által okozott klinikai tünetek és tüdőelváltozások mérséklésére szolgál szarvasmarhák esetében, azok két hónapos életkorától.

Az anafilaxiás reakcióra hasonló, néhány esetben végzetes eseményekkel kapcsolatos jelentések száma 2010 októbere óta megnövekedett (12-ről 24-re), főként négy országban azon 16 európai uniós (EU) tagállam közül, amelyekben a készítmény engedélyezett. Ezek a jelentések aggodalmat keltettek, miszerint összefüggés lehetséges ezen esetek és a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarhák nevű készítmény alkalmazása között. Bár az nem tisztázott, hogy ezek az események vajon „valódi” anafilaxiás reakcióknak feleltek-e meg, vagy hasonló klinikai tünetekkel járó, de anafilaktoid típusú reakciók, illetve endotoxinnal kapcsolatos események következményei voltak-e. Az alábbiakban az „anafilaxiás típusú” kifejezést használjuk a jelentett nemkívánatos események jellemzésére. Legnagyobb számban Franciaországban jelentettek nemkívánatos eseményeket. A készítmény forgalmazásának 2009-es, franciaországi megkezdése után, a jelentett nemkívánatos események gyakoriságát az értékesített készítmények mennyiségéhez viszonyítva úgy becsülték, hogy 860 kezelt állatból hozzávetőlegesen 1-nél fordult elő (9 nemkívánatos eseménnyel kapcsolatos jelentés 69 érintett állatról, amelyek közül 18 elpusztult). A nemkívánatos események értékelése után a francia illetékes hatóság a készítmény előny-kockázat profilját kedvezőtlennek ítélte, és elővigyázatossági intézkedésként Franciaországban felfüggesztette a készítmény forgalomba hozatali engedélyét mindaddig, amíg a nemkívánatos eseményeket nem tudják azonosítani és helyesbítő intézkedéseket nem tudnak fogantatni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2011 márciusában először Franciaországban, majd ezután az összes érintett uniós tagállamban önként leállította a készítmény értékesítését. A nemzeti illetékes hatóságok Spanyolországban 2011. április 11-én, Olaszországban 2011. április 20-án függesztették fel a készítmény forgalomba hozatali engedélyét.

2. A rendelkezésre álló adatok megvitatása

A néhány esetben végzetes kimenetelű, anafilaxiás típusú reakciókkal kapcsolatos nemkívánatos eseményeket négy uniós tagállamból jelentették. A fennmaradó 12 érintett tagállamból ez idáig nem jelentettek nemkívánatos eseményeket. A jelentett események gyakorisága változó az egyes tagállamok között, és úgy tűnik, hogy a gyakoriság nincs közvetlen összefüggésben a készítmény értékesített mennyiségével. Anafilaxiás típusú nemkívánatos eseményeket a 16 tagállam közül, ahol a készítmény engedéllyel rendelkezik, leggyakrabban háromból, Belgiumból, Franciaországból és Olaszországból jelentettek. Továbbá eddig két nemkívánatos eseményt jelentettek Spanyolországból, ahol a nyilvántartás szerint a készítmény teljes uniós értékesítésének fele zajlott. A jelentések alapján az anafilaxiás típusú események előfordulását Franciaországban 0,177%-ra vagy 560 kezelt állatból 1 érintett állatra becsülték. Becslések szerint 2010. április 1. és 2011. február 28. között az EU-ban észlelt nemkívánatos események összesített előfordulása hozzávetőlegesen 0,048% (vagy „ritka”), míg az elhullások előfordulása hozzávetőlegesen 0,0087% (vagy „nagyon ritka”) volt.

Az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) úgy ítélte meg, hogy a farmakovigilanciái adatok (nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos jelentések) azt jelzik, hogy az anafilaxiás típusú reakciókkal

kapcsolatban jelentett események gyakorisága EU-szerte ingadozó. A bizottság mérlegelte a jelentett nemkívánatos események kialakulásához hozzájáruló további tényezők lehetséges szerepét, úgymint a minőséggel (gyártási tétellel) kapcsolatos hatásokat, állatokkal kapcsolatos hatásokat (pl. fajta, életkor, érzékenység); gyógyszerkölsönhatásokat; és/vagy földrajzi tényezőket. Mérlegelték a jelentett nemkívánatos események és a készítménnyel összefüggésbe hozható lehetséges endotoxinhatások közötti potenciális kapcsolatot. Az értékelt adatok alapján azonban nem lehetett határozott következtetéseket levonni e hipotézisekre vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok értékelése után úgy ítélték meg, hogy nem áll rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy azonosítsák a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak elnevezésű készítmény alkalmazása után jelentkező anafilaxiás típusú események kiváltásáért felelős mechanizmust, illetve azon potenciális tényezőket, amelyek hozzájárulhatnak az ilyen események előfordulásához.

A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által támogatott, folyamatban lévő és tervezett vizsgálatokat, amelyek a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekciós szarvasmarháknak készítmény és az anafilaxiás típusú nemkívánatos események közötti lehetséges kapcsolat felderítését szolgálják. Egy klinikai vizsgálat a szarvasmarhák légúti óriássejtes vírusa elleni vakcina lehetséges szerepét vizsgálta, hogy hajlamosító tényező lehet-e a nemkívánatos események kialakulásával kapcsolatban a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak elnevezésű készítmény alkalmazása után. Úgy ítélték meg, hogy a vizsgálat lefolytatásának körülményei és a bevont állatok korlátozott száma nem megfelelőek ahhoz, hogy egyértelmű következtetéseket lehessen levonni az anafilaxiás típusú események terepen tapasztalt, megnövekedett számával kapcsolatban, illetve ahhoz, hogy olyan intézkedéseket javasoljanak, amelyek csökkentik az ilyen események kockázatát. Folyamatban van egy másik vizsgálat is, amely szintén a szarvasmarhák légúti óriássejtes vírusa elleni vakcina mint hajlamosító tényező lehetséges szerepének feltárására irányul, és az eredményeket 2011. július végére várják. Azzal kapcsolatban, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja a szarvasmarhák légúti óriássejtes vírusa által okozott fertőzés vagy vakcinázás szerepének vizsgálatára helyezte a hangsúlyt, úgy vélték, hogy ezzel kizár más olyan lehetséges kockázati tényezőket, amelyek hozzájárulhatnak a nemkívánatos események előfordulásához. Javasolták, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja az összes lehetséges hozzájáruló tényezőt mélyebben tárja fel.

A bizottság megvizsgálta a készítmény alkalmazása után fellépő, anafilaxiás típusú események kockázatának mérséklésére szolgáló azon intézkedéseket, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolt. Mivel a nemkívánatos események kiváltó okát ekkor még nem azonosították, a termékjellemzők összefoglalásában és a termékről szóló szakirodalomban javasolt módosításokat összességében nem tartották elégségesnek a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak elnevezésű készítmény engedélyezett alkalmazási feltételek mellett történő használata után fellépő, anafilaxiás típusú reakciók kockázatának minimalizálására. Bár úgy vélték, hogy hasznos lehet a termékjellemzők összefoglalásának jövőbeni felülvizsgálata azért, hogy az pontosabban tükrözze a jelentett nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát és súlyosságát, de egy ilyen jellegű módosítást nem tartottak megfelelő intézkedésnek az anafilaxiás típusú eseményekkel kapcsolatos problémák kezelésére. Tudomásul vették, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja 2011 márciusa óta önként leállította a készítmény értékesítését az EU összes olyan érintett tagállamában, ahol a készítmény engedélyezett.

Miközben tudomásul vették azt, hogy a farmakovigilanciái adatok eleve korlátozottak, valamint azt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által folytatott klinikai vizsgálat mérete korlátozott volt, a rendelkezésre álló adatok értékelése után a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fenti eredmények bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy összefüggést tételezzenek fel a megfigyelt anafilaxiás típusú események és a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak elnevezésű készítmény alkalmazása között. A kiváltásért felelős mechanizmust és az eseményekhez

esetlegesen hozzájáruló tényezőket még fel kell deríteni. Egy laboratóriumi vizsgálat jelenleg is zajlik, azonban a jelentett anafilaxiás típusú események kiváltó okának/okainak meghatározásához további vizsgálatokra lesz szükség.

3. Az előny-kockázat értékelése

A HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak az egyetlen olyan jelenleg engedélyezett vakcina az EU-ban, amely hatóanyagként a *Mannheimia haemolytica* és a *Histophilus somni* kombinációját tartalmazza. A készítmény szélesíti a rendelkezésre álló vakcinázási lehetőségek palettáját. A várakozások szerint a vakcina előnyösen befolyásolja a csorda egészségi állapotát és jólétét azáltal, hogy mérsékli a *Mannheimia haemolytica* A1 szerotípusa és a *Histophilus somni* által okozott klinikai tüneteket és tüdőelváltozásokat a szarvasmarhák esetében. Míg a szarvasmarhák légúti betegsége elleni vakcinázás előnyei állategészségügyi és -jóléti, valamint gazdasági szempontból elismertek, a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak nem nélkülözhetetlen oltás a szarvasmarhák számára. Az uniós piacon rendelkezésre állnak törvényes alternatív terápiás és kezelési lehetőségek a *Mannheimia haemolytica* és a *Histophilus somni* által okozott betegségek kontrollálására.

A készítménnyel összefüggő legfontosabb kockázatok a kezelt állatokban fellépő, némely esetben végzetes kimenetelű, anafilaxiás típusú események lehetőségével kapcsolatosak. A jelentések alapján az anafilaxiás típusú események előfordulását Franciaországban 0,177%-ra vagy 560 kezelt állatból 1 érintett állatra becsülték. Becslések szerint 2010. április 1. és 2011. február 28. között a készítmény alkalmazását követően az EU-ban észlelt nemkívánatos események összesített előfordulása 0,048% (vagy „ritka”), míg az elhullások előfordulása 0,0087% (vagy „nagyon ritka”) volt. A készítmény alkalmazását követően előforduló anafilaxiás típusú események jelentett gyakorisága 2010 októbere óta a többi érintett tagállamhoz képest jelentősen emelkedett Belgiumban, Franciaországban és Olaszországban. Az engedélyezés utáni biztonságossági adatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy a készítmény kockázatot jelentene a felhasználókra, a fogyasztókra vagy a környezetre nézve.

Az értékelt adatok azt jelzik, hogy összefüggés áll fenn a szarvasmarhák HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarháknak elnevezésű készítménnyel történő vakcinázása és az anafilaxiás típusú események előfordulása között, amelyek gyakorisága az utóbbi időben bizonyos uniós tagállamokban emelkedett. Az észlelt események kiváltásáért felelős mechanizmusok és a lehetséges hozzájáruló tényezők jelenleg nem ismertek, és folyamatban lévő kutatás tárgyát képezik. Mivel a kiváltó okot/okokat nem határozták meg, nem lehet azonosítani azon megfelelő helyesbítő intézkedéseket, amelyekkel minimalizálható lenne az ilyen nemkívánatos események kockázata. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elővigyázatossági intézkedésként leállította a készítmény értékesítését az EU-ban.

Mivel helyesbítő intézkedéseket jelenleg nem lehet végrehajtani, nem zárható ki, hogy a néhány tagállamból jelentett súlyos, nemkívánatos események más, eddig nem érintett tagállamokban is előfordulnak. A készítmény alkalmazása után fellépő, szóban forgó események potenciális kockázatát az alkalmazásból fakadó előnyökhöz képest nem tartották elfogadhatónak. A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett a készítmény átfogó előny-kockázat profilja nem kedvező.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indokolása

Mivel:

- a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarhák alkalmazását követően jelentett, bizonyos esetben végzetes kimenetelű, nemkívánatos események összefüggést mutatnak a készítménnyel;
- az észlelt nemkívánatos események kiváltásáért felelős okokat még nem határozták meg, ennél fogva nem lehet célzott intézkedéseket javasolni annak biztosítására, hogy az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett a készítményhez ne társuljon az anafilaxiás típusú reakciók elfogadhatatlan kockázata;
- a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett a HIPRABOVIS PNEUMOS emulziós injekció szarvasmarhák készítmény előny-kockázat profilja nem kedvező;

ezért a 2001/82/EK irányelv 83. cikke (1) bekezdése a) pontjának megfelelően a CVMP javasolja a CVMP véleményének I. mellékletében hivatkozott állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését.

A felfüggesztés feloldásának feltételei

A referencia-tagállam által koordinált illetékes nemzeti hatóságoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja eleget tesz a következő feltételeknek:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának fel kell tárnia az észlelt nemkívánatos események minőségi sajátosságait; meg kell vizsgálnia azon lehetséges tényezőket, amelyek magyarázatot adhatnak a nemkívánatos események előfordulásának regionális különbségeire; megfelelő intézkedéseket kell javasolnia az ilyen nemkívánatos események előfordulási kockázatának mérséklésére, ezzel bizonyítva azt, hogy ha a készítményt a termékjellemzők összefoglalásában szereplő ajánlásoknak megfelelően alkalmazzák, akkor annak előny-kockázat profilja kedvező.