

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung  
der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Ketoconazol enthaltenden Arzneimitteln zur oralen Anwendung (siehe Anhang I)

Ketoconazol wurde zunächst im Dezember 1980 als Tabletten und als orale Suspension zugelassen. Darauf folgte die Zulassung topischer Darreichungsformen wie Cremes, Salben oder Shampoos. Topische Formen sind von dieser Überprüfung nicht betroffen.

In Europa sind orale Formulierungen von Ketoconazol zurzeit in 20 Mitgliedstaaten sowie in Island und Norwegen zugelassen. In einigen Mitgliedstaaten wurden Genehmigungen für das Inverkehrbringen vom Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aus kommerziellen Gründen zurückgenommen. Zurzeit sind im EWR nur noch 200 mg Tabletten als orale Formulierung erhältlich. Ketoconazol 20 mg/ml orale Suspension und Ketoconazol 100 mg Tabletten sind in keinem EWR-Mitgliedstaat mehr zugelassen. Innerhalb der EU unterscheiden sich die zugelassenen Indikationen für Ketoconazol enthaltende Arzneimittel zwischen den Mitgliedstaaten. Die in der aktuellen Version des Company Core Data Sheet (CCDS) für das Originalpräparat aufgeführten Anwendungsgebiete sind die folgenden:

*Infektionen der Haut, der Haare und der Schleimhäute, ausgelöst durch Dermatophyten und/oder Hefen, die aufgrund der Lokalisation oder des Ausmaßes der Läsion oder einer tiefen Infektion der Haut topisch nicht behandelt werden können*

- *Dermatophytose*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia-Follikulitis*
- *Kutane Candidose*
- *Chronische mukokutane Candidose*
- *Oropharyngeale und ösophageale Candidose*
- *Chronisch-rezidivierende vaginale Candidose*

#### *Systemische Pilzinfektionen*

*Ketoconazol gelangt nur schwer ins Zentralnervensystem.*

*Daher sollte eine Pilzmeningitis nicht mit oralem Ketoconazol behandelt werden.*

- *Südamerikanische Blastomykose*
- *Histoplasmose*
- *Kokzidioidomykose*
- *Blastomykose*

Die Dosierungsempfehlungen sind im Wesentlichen in allen Mitgliedstaaten dieselben: 200 mg pro Tag, die bei Ausbleiben eines adäquaten Ansprechens auf 400 mg erhöht werden können. Die Dosierungsempfehlungen für Kinder stimmen ebenfalls im Wesentlichen überein: 100 mg pro Tag für Kinder, die 15-30 kg wiegen, und dieselbe Dosis wie für Erwachsene bei Kindern, die mehr als 30 kg wiegen.

Die Behandlungsdauer reicht von 5 aufeinanderfolgenden Tagen (vaginale Candidose) bis zu 6 Monaten bei systemischen Pilzinfektionen wie südamerikanische Blastomykose und Histoplasmose.

Im Jahr 2011 wurden bei einer von der zuständigen nationalen Behörde Frankreichs durchgeführten Überprüfung von Spontanmeldungen und Literaturdaten Hinweise darauf gefunden, dass die orale

Verabreichung von Ketoconazol mit einer hochgradigen Lebertoxizität verbunden ist. Das Risiko scheint dabei höher zu sein als das mit anderen Antimykotika verbundene.

Von 1985 bis 2010 wurden beim französischen Netzwerk der regionalen Zentren für Pharmakovigilanz etwa hundert Fälle von Lebererkrankungen nach Verabreichung von oralem Ketoconazol gemeldet, darunter nicht näher spezifizierte Hepatitis, toxische Hepatitis, zytolytische Hepatitis, cholestatische Hepatitis und Leberinsuffizienz.

Darüber hinaus wurden bei einer Literaturrecherche mehr als 100 Publikationen gefunden, in denen über Lebertoxizität von Ketoconazol berichtet wird. Zu den Charakteristika akuter Erkrankungen gehörte v. a. Zytolyse, die zu schwerwiegenden Folgen wie z. B. der Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen kann. Bei manchen Fällen wurde eine positive Reprovokation beobachtet. In der Literatur variiert die Inzidenz akuter Erkrankungen und liegt im Bereich von 1 pro 2000 Patienten bis 12 %.

Darüber hinaus scheint der Literatur zufolge Ketoconazol das einzige Antimykotikum zu sein, das mit dem Auftreten von chronischer Hepatitis und Zirrhose verbunden ist.

Vor diesem Hintergrund gelangte die französische Arzneimittelbehörde im Juni 2011 zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für orales Ketoconazol negativ ist, setzte die geltenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Frankreich aus und informierte Ärzte und die Öffentlichkeit über ihre Schlussfolgerungen. Parallel dazu leitete Frankreich am 1. Juli 2011 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung ein. Der CHMP wurde um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Ketoconazol enthaltende Arzneimitteln zur oralen Anwendung und zugehörige Bezeichnungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

## **Sicherheit**

Zur Überprüfung der allgemeinen Sicherheit von Ketoconazol wurden relevante Informationen aus vorklinischen Studien, klinischen Studien, spontanen Fallberichten nach der Zulassung, pharmakoepidemiologischen Studien und der publizierten Literatur ausgewertet. Dem Problem der Hepatotoxizität wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Ergebnisse aus nicht-klinischen Toxizitätsstudien ergaben, dass die Leber und das endokrine System die primären Zielorgane sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte den Mechanismus der Hepatotoxizität ausführlich dar, im Wesentlichen gestützt auf Literaturdaten aus den Jahren 1986 bis 2007. Mehrere mögliche Mechanismen wurden identifiziert, es bestehen jedoch immer noch Unklarheiten.

Die klinische Sicherheit von oralem Ketoconazol wurde an 4 735 Probanden in 92 von Unternehmen in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen zu Ketoconazol-Tabletten (oder Suspension) geprüft, die zur Behandlung verschiedener Pilzinfektionen an Patienten oder an gesunde Probanden verabreicht wurden. Auf der Grundlage dieser Analyse ergab sich für das durch Punktschätzung errechnete Risiko, ausgedrückt in Form der allgemein gebrauchten Häufigkeitskategorien in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), „Häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) für jedes abnorme Ergebnis eines Leberfunktionstests und „Selten“ ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ) für Hepatitis und/oder Gelbsucht.

Eine kumulative Suche nach unerwünschten Ereignissen bis zum 15. Juli 2011, codiert entsprechend den bevorzugten Begriffen (*Preferred Terms*, PT) im MedDRA (Version 14.0), aufgeführt in den standardisierten MedDRA-Abfragen (*Standardised MedDRA Queries*, SMQ) mit Lebererkrankungen (breite Begriffe) als Suchwort ergab 1 512 Fälle, von denen 1 505 zu den arzneimittelbedingten

Lebererkrankungen (sub-SMQ) zählten (umfassende Suche unter Ausschluss von nicht arzneimittelbedingten Ereignissen wie kongenitale sowie durch Infektion, Alkohol und Schwangerschaft bedingte Ereignisse).

Von den 1 505 interessierenden Fällen wurden 880 (58 %) medizinisch als schwerwiegend eingestuft. Achtzehn davon waren lebensbedrohend und es lagen keine Störfaktoren vor, was auf eine ursächliche Rolle von Ketoconazol hinweist. Bei sieben Fällen, die tödlich verliefen bzw. lebensbedrohend waren, lag der Tag des Ereignisses nach 2006, d. h. nach der Aktualisierung des CCDS, bei der umfangreiche Änderungen im Hinblick auf Hepatotoxizität vorgenommen wurden.

Die Inzidenz symptomatischer hepatischer Reaktionen unter Behandlung mit oralem Ketoconazol wurde in einigen epidemiologischen Studien auf 1/10 000 bis 1/15 000 Patienten geschätzt.

Die Prüfung der Literatur und der nach der Zulassung erhaltenen Daten, die die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorlegten, zeigte,

- dass über Hepatotoxizität von Ketoconazol bei einer täglichen Dosis von 200 mg (Median) berichtet worden war, die der empfohlenen täglichen Dosis entspricht;
- dass die Inzidenz und der Schweregrad der mit der Anwendung von oralem Ketoconazol verbundenen Hepatotoxizität bei der Behandlung von oberflächlichen, subkutanen und systemischen Pilzinfektionen höher waren als bei Anwendung anderer Antimykotika, wobei Ketoconazol im Hinblick auf akute Lebererkrankungen eine höhere rohe Inzidenzrate pro 10 000 Patienten als andere Antimykotika aufwies und seine Anwendung mit dem Auftreten von chronischer Hepatitis und Zirrhose verbunden war (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);
- dass das Einsetzen der hepatotoxischen Effekte von Ketoconazol in der Regel zwischen 1 und 6 Monate nach Einleitung der Behandlung zu beobachten ist (bei 55 % der Fälle, bei denen die Zeit bis zum Einsetzen angegeben war), aber u. U. auch bereits einen Monat (oder einige Tage) nach Behandlungsbeginn erfolgen kann (bei 35 % der Fälle, bei denen die Zeit bis zum Einsetzen angegeben war).

Es wurde der Schluss gezogen, dass die Ergebnisse der aktuellen Auswertung aller potenziellen Fälle von Hepatotoxizität im Zusammenhang mit oralem Ketoconazol enthaltenden Arzneimittel das Vorliegen eines Risikos für schwerwiegende Hepatotoxizität infolge der Anwendung von oralem Ketoconazol bestätigen, wie dies am besten durch die Kausalitätsbewertung der tödlichen bzw. lebensbedrohenden Fälle von Hepatotoxizität illustriert wird.

## **Wirksamkeit**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen detaillierten Bericht vor, in dem die Wirksamkeit von oralem Ketoconazol nach zugelassenen Indikationen aufgeschlüsselt untersucht wird.

Im Allgemeinen war die Anzahl der klinischen Studien, mit denen die Wirksamkeit von oralem Ketoconazol belegt werden sollte, begrenzt, und sie waren nicht in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien durchgeführt worden. Dieses Problem wurde nicht gemildert, da Ketoconazol seit 2001 nicht als aktive Vergleichssubstanz für neuere Arzneimittel verwendet worden ist.

Wirksamkeitsstudien zu Ketoconazol bei *Malassezia*-Follikulitis, Pityriasis versicolor, Tinea capitis und Tinea barbae, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis und Tinea manuum sind selten.

Darüber hinaus liegen zu wenige Beweise vor, um einen Nutzen für ein beliebiges Antimykotikum bei der Behandlung von Candidose nachzuweisen oder zu widerlegen, und die Anzahl der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Studien zur Wirksamkeit von Ketoconazol bei Infektionen mit anderen *Candida* spp. war begrenzt.

Seiner Wirksamkeit und mangelhaften Verteilung im Zentralnervensystem nach zu urteilen könnte die Anwendung von Ketoconazol bei systemischen Mykosen die Patienten einer suboptimalen Behandlung aussetzen, wie dies in den therapeutischen Leitlinien erwähnt ist.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Hepatotoxizität in der Regel nach längerer kumulativer Exposition gegenüber Ketoconazol beobachtet wurde, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, alle Indikationen zurückzunehmen, die eine langfristige Behandlung in höheren Dosierungen erfordern, z. B. systemische Mykosen, bei denen eine mindestens 6-monatige Behandlung nötig ist, und die Indikationen auf *Malassezia*-Follikulitis, *Tinea capitis* und chronische mukokutane Candidose bei Patienten zu beschränken, die andere orale und/oder i.v. antimykotische Therapien entweder nicht vertragen oder darauf nicht ansprechen. Um die Wirksamkeit von Ketoconazol in diesen Indikationen nachzuweisen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insgesamt 40 Fälle vor, wovon 19 im Rahmen von Klinikterminen von zwei Ärzten beobachtet wurden, die ein Register über solche Fälle führten, und 21 bei einer Literaturrecherche ermittelt wurden. Bei allen handelte es sich um chronische mukokutane Candidose (n = 16), ausgenommen 5 Fälle von *Tinea capitis* (kein Fall von *Malassezia*-Follikulitis). Darüber hinaus stammten diese Fälle aus alten Publikationen (aus den Jahren 1980 bis 1986), wobei erwartet werden kann, dass in mehr als 25 Jahren Veränderungen hinsichtlich der Behandlung von Patienten stattgefunden haben. Es ist zu beachten, dass Ketoconazol seit 1982 verfügbar ist, Fluconazol und Itraconazol jedoch erst seit den 1990er Jahren.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Das mögliche Auftreten von Hepatotoxizität ist ein Klasseneffekt von Azol-Antimykotika und für Ketoconazol aus zahlreichen nicht-klinischen und klinischen Publikationen seit Langem bekannt.

Die Ergebnisse der aktuellen Auswertung aller potenziellen Fälle von Hepatotoxizität im Zusammenhang mit oralem Ketoconazol enthaltenden Arzneimitteln bestätigen das Vorliegen eines Risikos für schwerwiegende Hepatotoxizität infolge der Anwendung von Ketoconazol, wie dies am besten durch die Kausalitätsbewertung der tödlichen bzw. lebensbedrohenden Fälle von Hepatotoxizität illustriert wird.

Die Auswertung zeigte außerdem, dass die Anwendung von oralem Ketoconazol im Vergleich zu anderen oralen Antimykotika mit der höchsten rohen Inzidenzrate von akuten Lebererkrankungen pro 10 000 Patienten sowie mit dem Auftreten von chronischer Hepatitis und Zirrhose verbunden war.

Hinsichtlich des Mechanismus der Lebertoxizität von Ketoconazol bestehen weiterhin Unklarheiten. Da keine weitere Studie vorgelegt wurde, konnte die Hypothese, dass hohe kumulative Dosen von Ketoconazol einen möglichen Risikofaktor für schwere Hepatotoxizität darstellen, zu diesem Zeitpunkt nicht belegt werden.

Generell sind, obwohl Hepatotoxizität ein Klasseneffekt von Azolen ist, die quantitativen und qualitativen Aspekte der Hepatotoxizität von Ketoconazol von besonderem Interesse.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat den Nutzen und die Risiken von oralem Ketoconazol bei Dermatophyten (*Tinea capitis*, *Tinea barbae*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* und *Tinea manuum*), *Pityriasis versicolor*, *Malassezia*-Follikulitis, Infektionen durch *Candida*-Spezies, kutaner Candidose, chronischer mukokutaner Candidose, oropharyngealer Candidose,

ösophagealer Candidose, chronisch-rezidivierender vulvovaginaler Candidose, systemischen Mykosen (südamerikanischer Blastomykose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Blastomykose) geprüft und ist zu dem Schluss gekommen, dass Ketoconazol ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist, wenn es in niedriger Dosierung und über kurze Zeiträume bei benignen Erkrankungen angewendet wird, und dass seine Anwendung in hoher Dosierung und über längere Zeiträume nur bei guter Wirksamkeit und nur dann gerechtfertigt ist, wenn Mortalität und schwerwiegende Morbidität der Erkrankung gegenüber dem Risiko der Hepatotoxizität überwiegen.

Zur Minimierung der Risiken schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Hepatotoxizität in der Regel nach längerer kumulativer Exposition gegenüber Ketoconazol beobachtet wurde, vor, alle Indikationen zurückzunehmen, die eine langfristige Behandlung mit höheren Dosierungen erfordern, z. B. systemische Mykosen, bei denen eine mindestens 6-monatige Behandlung nötig ist, und die Indikationen auf Malassezia-Follikulitis, Tinea capitis und chronische mukokutane Candidose bei Patienten zu beschränken, die andere orale und/oder i.v. antimykotische Therapien entweder nicht vertragen oder darauf nicht ansprechen.

Neben anderen Maßnahmen zur Risikominimierung schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Verschreibung auf Ärzte zu beschränken, die Erfahrung in der Behandlung seltener Pilzkrankungen der Haut sowie seltener Unterarten von häufigen Pilzkrankungen haben, die Anwendung auf kurze Zeiträume und die Behandlung von Infektionen mit Ketoconazol-empfindlichen infektiösen Erregern (Candida) zu beschränken sowie eine intensivierete Kommunikation der Risiken vorzunehmen.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten war der CHMP der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung in Anbetracht der bereits eingeführten Einschränkungen und Warnungen, nicht ausreichen, das Risiko auf ein akzeptables Maß zu senken. Des Weiteren war der CHMP der Ansicht, dass keine der Einschränkungen ausreichend begründet werden konnte.

Auf Ersuchen des CHMP wurde am 3. September 2012 eine Sitzung der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Antiinfektiva (*Anti-Infective Scientific Advisory group, SAG-AI*) abgehalten. Die Sachverständigen wurden ersucht, eine eventuelle Einschränkung der Indikationen auf Erkrankungen, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Anbetracht des aktuellen Spektrums therapeutischer Möglichkeiten als positiv angesehen werden kann, und insbesondere die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene eingeschränkte Indikation zu diskutieren. Die Sachverständigen stellten einstimmig fest, dass es für die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Änderung der Indikation keine wissenschaftliche Grundlage gab.

Die wissenschaftliche Beratergruppe vertrat die Ansicht, dass keine Daten vorliegen, die die Wirksamkeit von Ketoconazol in Fällen belegen würden, in denen andere Behandlungen (einschließlich anderer Azole) versagt haben oder Resistenz beobachtet worden ist. Vielmehr war die SAG-AI der Auffassung, es sei zu erwarten, dass die Wirkung der neueren systemischen Antimykotika der von Ketoconazol überlegen ist. Des Weiteren argumentierten die Sachverständigen, dass es nicht einfach sei, eine Prognose zum Nutzen von Ketoconazol in Fällen abzugeben, bei denen Resistenz gegenüber einem Wirkstoff aus der Substanzklasse beobachtet wird, da Kreuzresistenz häufig ist und es an Daten mangelt, die eine potenzielle Empfindlichkeit gegenüber Ketoconazol in Fällen belegen würden, in denen Resistenz gegenüber anderen Azolen auftritt. Darüber hinaus sind im Handel keine Tests auf Empfindlichkeit gegen Ketoconazol erhältlich.

Weiterhin war die SAG-AI der Ansicht, dass das pharmakokinetische bzw. pharmakodynamische Profil von Ketoconazol mit ähnlichen Einschränkungen verbunden ist wie das von anderen systemischen Antimykotika (d. h. begrenzte Resorption und Verteilung) und dass das Profil der Arzneimittelwechselwirkungen sogar noch ungünstiger sein könnte.

Die Sachverständigen waren sich einig, dass das Sicherheitsprofil von Ketoconazol dem Sicherheitsprofil anderer systemischer Antimykotika unterlegen war und dass es keine Hinweise darauf gab, dass Ketoconazol eine Option in solchen Fällen ist, in denen andere Azole nicht vertragen werden. Schließlich räumte die SAG-AI ein, dass Ketoconazol u. U. als letzte Behandlungsoption in einigen sehr seltenen Fällen eingesetzt werden könnte. Die Experten waren jedoch der einhelligen Meinung, dass entsprechende Fälle als anekdotisch zu betrachten seien und dass es für eine solche Annahme keine wissenschaftliche Begründung gibt. Darüber hinaus wäre in diesen Fällen wahrscheinlich eine langfristige oder wiederholte Behandlung mit Ketoconazol erforderlich, was die SAG-AI angesichts des Hepatotoxizitätsprofils dieser stofflichen Verbindung für bedenklich hielt.

Die Anstrengungen des Unternehmens, den Einsatz von Ketoconazol als Notfalltherapie im Rahmen einer Behandlung von oberflächlichen Pilzinfektionen mit anderen Azolen zu rechtfertigen, wurden zwar anerkannt, jedoch war die Anzahl der Fälle begrenzt und konnte den vom Unternehmen behaupteten Nutzen des Arzneimittels als Notfallmedikation nicht untermauern.

Des Weiteren betreffen die beantragten Indikationen oberflächliche Pilzinfektionen, die hauptsächlich auf die Haut begrenzt sind (sowie die Schleimhäute bei CMC). Obwohl die sozialen Belastungen und Unannehmlichkeiten durch diese Art von Infektionen nicht zu leugnen sind, muss die Tatsache, dass es sich überwiegend um benigne Erkrankungen handelt, ebenfalls zum Grad der Hepatotoxizität des Arzneimittels im Verhältnis stehen.

In Anbetracht des oben Ausgeführten konnte der CHMP keine Situation erkennen, die es rechtfertigen würde, einen Patienten dem Risiko der Hepatotoxizität in dem mit Ketoconazol zur oralen Anwendung verbundenen Ausmaß auszusetzen.

### **Schlussfolgerung**

Der Ausschuss konnte keine Pilzinfektion identifizieren, bei der der Grad der Hepatotoxizität des Arzneimittels in einem adäquaten Verhältnis zu einem ausreichend belegten Nutzen steht, und gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von oralem Ketoconazol gegenüber den Risiken bei der Behandlung aller oben genannten antimykotischen Indikationen nicht überwiegt.

Auf der Grundlage dieser Schlussfolgerungen empfiehlt der Ausschuss die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle Ketoconazol enthaltenden Arzneimittel zur oralen Anwendung.

Abweichende Positionen sind in Anhang III dargestellt.

### **Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss nahm das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ketoconazol enthaltende Arzneimittel zur oralen Anwendung zur Kenntnis;
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ketoconazol enthaltenden Arzneimittel zur oralen Anwendung, insbesondere Daten zum Risiko der Hepatotoxizität, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörungen vorgelegt wurden;
- Der Ausschuss vertrat die Ansicht, dass die vorliegenden Daten aus vorklinischen Studien, klinischen Prüfungen, spontanen Fallberichten nach der Zulassung, pharmakoepidemiologischen Studien und der publizierten Literatur gezeigt haben, dass die Anwendung von oralem Ketoconazol enthaltenden Arzneimitteln mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Hepatotoxizität verbunden

ist, wie dies am besten durch die Kausalitätsbewertung der tödlichen/lebensbedrohenden Fälle von Hepatotoxizität illustriert wird;

- Der Ausschuss konnte keine Pilzinfektion identifizieren, bei der der Grad der Hepatotoxizität des Arzneimittels in einem adäquaten Verhältnis zu einem ausreichend belegten Nutzen steht, und stellte darüber hinaus fest, dass zur Behandlung von Pilzinfektionen zurzeit alternative Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind;
- Der Ausschuss konnte keine weiteren geeigneten Maßnahmen ermitteln, mit denen das Risiko, das mit der oralen Anwendung von Ketoconazol als antimykotische Behandlung verbunden ist, auf ein akzeptables Ausmaß gesenkt werden könnte;

gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Ketoconazol enthaltende Arzneimittel zur oralen Anwendung bei der Behandlung von Pilzinfektionen nicht günstig ist.

Daher empfiehlt der CHMP gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I erwähnten Arzneimittel.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen sind in Anhang III dargelegt.