

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti li fihom ketoconazole għall-użu orali (ara Anness I)

Ketoconazole għall-ewwel kien irregistrat bħala pilloli u suspensjoni orali f'Diċembru 1980. Dan kien segwit mir-registrazzjoni ta' forom farmaċewtiċi għal użu topiku bħal krema/ingwent/xampù. Il-forom topiċi ma kinux ikkunsidrati fir-reviżjoni preżenti.

Fl-Ewropa, il-formulazzjonijiet orali ta' ketoconazole attwalment huma approvati f'20 Stat Membru kif ukoll fl-Islanda u n-Norveġja. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ġew irtirati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq f'diversi Stati Membri għal raġunijiet kummerċjali u hija biss il-formulazzjoni tal-pillola ta' 200mg li għadha disponibbli fiż-ŻEE. Il-formulazzjonijiet ta' ketoconazole 20mg/ml suspensjoni orali u ketoconazole 100mg pillola ma għadhom awtorizzati fl-ebda Stat Membru taż-ŻEE.

Fi ħdan l-UE, l-indikazzjonijiet approvati għall-prodotti li fihom ketoconazole jvarjaw fost l-Istati Membri. L-indikazzjonijiet terapewtiċi inklużi fl-Iskeda tad-Dejta Ewlenija tal-Kumpanija (CCDS) tal-prodott originatur huma kif ġejjin:

Infezzjonijiet tal-ġilda, tax-xagħar, u tal-mukuża, ikkawżati minn dermatofiti u/jew ħmira li ma jkunux jistgħu jiġu kkurati b'mod topiku minħabba s-sit jew id-daqs tal-leżjoni jew infezzjoni fonda tal-ġilda.

- *Dermatofitosi*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculite*
- *Kandidożi tal-ġilda*
- *Kandidożi mukokutanja kronika*
- *Kandidożi orofaringali u esofagali*
- *Kandidożi vaġinali kronika rikorrenti*

Infezzjonijiet fungali sistemici.

Ketoconazole ma jippenetrax tajjeb fis-Sistema Nervuża Ċentrali. Għalhekk, meningite fungali m'għandhiex tiġi kkurata b'ketoconazole orali.

- *Paracoccidioidomycosis*
- *Istoplastomosi*
- *Coccidioidomycosis*
- *Blastomikożi*

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fl-adulti huma fil-biċċa l-kbira konsistenti madwar l-Istati Membri, b'doża ta' 200 mg kuljum li tista' tiżdied għal 400 mg f'każijiet fejn ma jkunx hemm rispons adegwat. Fit-tfal, ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-doża huma wkoll ġeneralment konsistenti, b'100 mg għat-tfal li jiżnu 15-30 kg u l-istess doża bħal tal-adulti fit-tfal li jiżnu aktar minn 30 kg.

It-tul tal-kura jvarja minn 5 ijiem konsekuttivi (kandidożi vaġinali) sa anki 6 xhur għal infezzjonijiet fungali sistemici bħall-paracoccidioidomycosis u l-istoplastomosi.

Fl-2011, valutazzjoni mwettqa mill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Franċiża kkonkludiet li r-rapporti spontanji u d-dejta mil-letteratura jindikaw li ketoconazole orali huwa assoċjat ma' livell għoli ta' tossiċità tal-fwied. Il-livell tar-riskju jidher li huwa ogħla minn dak osservat b'sustanzi antifungali oħra.

Mill-1985 sal-2010, kienu rrapportati madwar mitt każ ta' disturbi tal-fwied b'ketoconazole orali lin-network Franciż ta' Ċentri Reġjonali tal-Farmakoviġilanza, li kienu jinkludu epatite NOS, epatite tossika, epatite ċitolitika, epatite kolestatika, insuffiċjenza tal-fwied.

Barra minn hekk, reviżjoni tal-letteratura sabet aktar minn 100 pubblikazzjoni relatati mal-epatotossicità ta' ketoconazole. Il-karatteristiċi tal-korrimenti akuti kienu jinkludu prinċipalment ċitolisi u jistgħu jwasslu għal riżultati serji fosthom trapjant tal-fwied. F'xi każijiet kien innotat esponiment mill-ġdid pożittiv. Fil-letteratura, l-inciċenja ta' korrimenti akuti hija varjabbli u kienet tvarja minn 1/2000 pazjent espost sa 12%.

Barra minn hekk, fuq il-bażi tar-reviżjoni tal-letteratura, ketoconazole deher li kien l-unika sustanza antifungali assoċjata mal-iżvilupp ta' epatite kronika u ċirrozi.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, f'Ġunju 2011 l-Aġenzija ħasset li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ketoconazole orali kien wieħed negattiv, issospendiet l-awtorizzazzjonijiet eżistenti għat-tqegħid fis-suq fi Franza u infurmat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa u lill-pubbliku dwar il-konklużjonijiet tagħha. B'mod parallel, fl-1 ta' Lulju 2011, Franza bdiet riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom ketoconazole għall-użu orali, u ismijiet assoċjati għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

Sigurtà

Sabiex tiġi valutata s-sigurtà ġenerali ta' ketoconazole, kienet valutata informazzjoni rilevanti minn provi prekliniċi, provi kliniċi, rapporti ta' każijiet spontanji wara t-tqegħid fis-suq, studji farmako-epidemjoloġiċi u l-letteratura ppubblikata. Ingħatat attenzjoni partikolari lill-kwistjoni tal-epatotossicità.

Ir-riżultati minn studji mhux kliniċi dwar it-tossicità indikaw il-fwied u s-sistema endokrinarja bħala l-organi primarji fil-mira. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iddiskuta estensivament il-mekkaniżmu tal-epatotossicità, appoġġat b'mod estensiv b'dejta mil-letteratura mill-1986 sal-2007. Ġew identifikati diversi mekkaniżmi potenzjali għal din it-tossicità iżda għad baqa' d-dubji.

Is-sigurtà klinika ta' ketoconazole orali kienet evalwata f'4735 individwu fi 92 prova klinika sponsorjati mill-kumpanija, tal-pilloli ketoconazole (jew suspensjoni), mogħti jew għall-kura ta' varjetà ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti jew lil voluntiera b'saħħithom. Abbażi ta' din l-analiżi, l-istima tar-riskju, f'termini tal-Kategoriji ta' Frekwenza użati b'mod komuni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPCs), kienet "Komuni" ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) għal kwalunkwe riżultat ta' Test tal-Funzjoni tal-Fwied li jkun abnormali, u "Rari" ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) għall-Epatite u/jew is-Suffejra.

Tfittxija kumulattiva sal-15 ta' Lulju 2011 għal avvenimenti avversi kodifikati skont it-Termini Preferiti (PTs) fid-database MedDRA (verżjoni 14.0) elenkati fit-Tfittxijiet Standardizzati tal-MedDRA (SMQ) Disturbi epatiċi (termini ġenerali) sabet 1,512-il każ, li 1,505 minnhom kienu parti mis-sub-SMQ 'Disturbi epatiċi relatati mal-mediċina' (tfittxija komprensiva li teskludi avvenimenti mhux relatati mal-mediċina bħal avvenimenti kongenitali, ta' infezzjoni, alkohol u relatati mat-tqala).

Mill-1,505 każijiet ta' interess; 880 (58%) kienu medikament validati bħala serji li minnhom 18-il każ ta' periklu għall-ħajja ma pprezentaw l-ebda fattur ta' tfixkil u għalhekk jappoġġaw rwol kawżali ta' ketoconazole. Seba' każijiet fatali/ta' periklu għall-ħajja kienu rrapportati b'dati tal-avveniment wara l-2006, jiġifieri wara l-aġġornament tas-CCDS li kien fih revizzjonijiet sostanzjali relatati mal-epatotossicità.

L-inċidenza tar-reazzjonijiet epatiċi sintomatiċi fl-ambitu tal-kura b'ketoconazole orali kienet stmata f'diversi studji epidemjoloġiċi bejn 1/10,000 u 1/15,000 pazjent.

Ir-reviżjoni tal-letteratura u d-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq ipprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq urew li

- l-epatotossicità b'ketoconazole kienet irrapportata b'doża ta' kuljum ta' 200 mg (medjan) li hija d-doża rakkomandata ta' kuljum;

- l-inċidenza u s-serjetà tal-epatotossicità assoċjata mal-użu ta' ketoconazole orali hija ogħla milli bl-użu ta' antifungali oħra fil-kura ta' infezzjonijiet fungali superfiċjali, taħt il-ġilda u sistemiċi, bl-ogħla rata ta' inċidenza mhux aġġustata għal kull 10 000 pazjent għal korriment akut tal-fwied fost antifungali orali oħra u bl-użu tiegħu assoċjat mal-iżvilupp ta' epatite kronika u ċirrozi (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);

- il-bidu tal-epatotossicità b'ketoconazole ġeneralment iseħħ bejn 1 u 6 xhur wara l-bidu tal-kura (55% tal-każijiet meta ġie dokumentat iż-żmien sal-bidu) iżda ġie rrapportat ukoll aktar kmieni minn xahar (inkluż ftit ġranet) wara l-bidu tal-kura (35% tal-każijiet meta ġie dokumentat iż-żmien sal-bidu);

Ġie konkluż li r-riżultati tal-analiżi attwali tal-każijiet kollha ta' epatotossicità potenzjali bi prodotti mediċinali li fihom ketoconazole orali jikkonfermaw ir-riskju ta' epatotossicità serja assoċjata mal-użu ta' ketoconazole orali, li ntweraw l-aħjar mill-valutazzjonijiet tal-kawżalità tal-każijiet ta' epatotossicità fatali/ta' periklu għall-ħajja.

Effikaċja

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdha rapport dettaljat li eżamina l-effikaċja ta' ketoconazole orali skont l-indikazzjoni approvata.

B'mod ġenerali, l-istudji kliniċi ppreżentati sabiex jappoġġaw l-effikaċja ta' ketoconazole orali kienu limitati u ma sarux skont il-linji gwida kurrenti. Din il-kwistjoni ma ġietx mitigata billi ketoconazole ma ntuzax bħala komparatur attiv għal mediċini aktar ġodda mill-2001 'l hawn.

L-istudji dwar l-effikaċja ta' ketoconazole fuq Malassezia folliculite, Pityriasis versicolor, Tinea Capitis u Tinea Barbae, Tinea Corporis, Tinea Cruris, Tinea Pedis, u Tinea Manuum kienu skarsi.

Kien hemm ukoll evidenza insuffiċjenti biex jiġi affermat jew miċhud benefiċċju għal kwalunkwe sustanza antifungali fil-kura ta' kandidijasi u l-istudji ppreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar l-effikaċja ta' ketoconazole fuq infezzjonijiet oħra ta' Candida spp. kienu limitati.

Minħabba l-livell tal-effikaċja tiegħu u d-distribuzzjoni fqira tiegħu fis-sistema nervuża ċentrali, l-użu ta' ketoconazole f'mikozi sistemika jista' jesponi lill-pazjenti għal ġestjoni subottimali, kif tradotta fil-linji gwida terapewtiċi.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippropona li jirtira l-indikazzjonijiet kollha li jeħtieġu kura fit-tul b'doži aktar għoljin, eż, mikozi sistemika li teħtieġ kura għal 6 xhur jew aktar meta wiehed jikkunsidra l-fatt li l-epatotossicità ġeneralment ġiet irrapportata wara esponiment kumulattiv estensiv għal ketoconazole u li jillimita l-indikazzjonijiet għall-Malassezia folliculite, Tinea capitis u kandidijasi mukokutanja kronika f'pazjenti li jew ikunu żviluppaw intolleranza jew ma rrispondewx għal terapija antifungali orali u/jew għal ġol-vini (IV) alternattiva. Biex juri l-effikaċja ta' ketoconazole f'dawn l-indikazzjonijiet, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdha total ta' 40 każ, 19-il każ ibbażati fuq il-viżti kliniċi ta' żewġ ġesturi ta' klinika li żammew registru ta' dawn il-pazjenti u 21 każ ibbażati fuq reviżjoni tal-letteratura. Il-każijiet kollha ħlief 5 tinea capitis (l-ebda każ ta'

Malassezia folliculite) kienu jikkorrispondu għal Kandidijasi Mukokutanja Kronika (n=16). Barra minn hekk, dawn il-każijiet kienu derivati minn pubblikazzjonijiet antiki (mill-1980 sal-1986) filwaqt li wieħed jista' jistenna bidliet fil-ġestjoni tal-pazjenti fuq perjodu ta' aktar minn 25 sena. Ta' min jinnota li, filwaqt li ketoconazole ilu disponibbli mill-1982, fluconazole u itraconazole saru disponibbli aktar tard fl-1990s.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Il-potenzjal ta' epatotossicità huwa effett tal-kategorija tal-antifungali azole u ilu rrapportat għal ketoconazole f'bosta referenzi mhux kliniċi u kliniċi.

Ir-riżultati tal-analiżi preżenti tal-każijiet kollha ta' epatotossicità potenzjali bi prodotti mediċinali li fihom ketoconazole orali kkonfermaw ir-riskju ta' epatotossicità serja assoċjata mal-użu ta' ketoconazole orali, li ntwera l-aħjar mill-valutazzjonijiet tal-kawżalità tal-każijiet ta' epatotossicità fatali/ta' periklu għall-ħajja.

L-analiżi wriet ukoll li l-użu ta' ketoconazole orali kien assoċjat mal-ogħla rata ta' incidenza mhux aġġustata għal kull 10 000 pazjent għal korrimment akut fil-fwied fost sustanzi antifungali oħra kif ukoll mal-iżvilupp ta' epatite kronika u ċirrozi.

Għad baqa' d-dubji dwar il-mekkanizmu ta' ketoconazole li jwassal għal tossicità tal-fwied. Billi ma kien ipprovdut l-ebda studju addizzjonali, l-ipoteżi li doża kumulattiva għolja ta' ketoconazole hija fattur ta' riskju possibbli għall-iżvilupp ta' epatotossicità serja, ma setgħetx tiġi appoġġata f'dan l-istadju.

B'mod ġenerali, għalkemm l-epatotossicità hija effett tal-kategorija tal-azoles, l-aspetti kwantitattivi u kwalitattivi tal-epatotossicità ta' ketoconazole huma ta' thassib partikolari.

Il-benefiċċji u r-riskji ta' ketoconazole orali f'dermatofitosi (Tinea Capitis, Tinea Barbae, Tinea Corporis, Tinea Cruris, Tinea Pedis, u Tinea Manuum) Pityriasis Versicolor, Malassezia folliculite, Infezzjonijiet minħabba Speċijiet ta' Candida, Kandidijasi tal-ġilda, Kandidozi Mukokutanja Kronika, Kandidozi Orofaringali, Kandidozi Esofagali, Kandidozi Vulvovaginali Kronika Rikorrenti, Mikozi sistemika (Paracoccidioidomycosis, Istoplasmosi, Coccidioidomycosis, Blastomikozi) kienu valutati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li kkonkluda li ketoconazole kellu profil tas-sigurtà aċċettabbli meta jintuża f'doża baxxa għal perjodi qosra f'mard beninn, iżda li l-użu tiegħu f'doži għoljin għal perjodi estiżi seta' jiġi appoġġat biss fejn kien hemm effikaċja tajba u r-riskji ta' epatotossicità kienu meġħluba mill-mortalità u l-morbidità serja tal-marda.

Sabiex inaqqas ir-riskji, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippropona li jelimina l-indikazzjonijiet kollha li jeħtieġu kura fit-tul f'doži ogħla, eż. mikozi sistemika li teħtieġ kura għal 6 xhur jew aktar, meta jitqies li l-epatotossicità ġeneralment giet irrapportata wara esponiment kumulattiv estensiv għal ketoconazole, u li jillimita l-indikazzjonijiet għall-Malassezia folliculite, Tinea capitis u kandidijasi mukokutanja kronika f'pazjenti li jew ikunu żviluppaw intolleranza jew ma rrispondewx għal terapija antifungali orali u/jew fil-vini (IV) alternattiva.

Fost attivitajiet oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kien hemm ir-restrizzjoni tal-preskrizzjoni minn tobba bl-esperjenza fil-kura ta' mard fungali rari tal-ġilda u sottosettijiet rari ta' mard fungali komuni, il-limitazzjoni tal-użu: perjodi qosra ta' kura u l-kura ta' patoġeni infettivi suxxettibbli biss (Candida) u komunikazzjoni aħjar dwar ir-riskji.

Is-CHMP, wara li kkunsidra d-dejta ppreżentata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kien tal-opinjoni li l-attivitajiet proposti għall-minimizzazzjoni tar-riskju ma kinux adatti sabiex ir-riskji jitnaqqsu għal livell aċċettabbli meta jitqiesu r-restrizzjonijiet u t-twissijiet li diġà hemm fis-seħħ. Tqies ukoll li l-ebda użu restrittiv ma seta' jiġi ssostanzjat b'mod adegwat.

Fuq talba tas-CHMP, fit-3 ta' Settembru 2012 saret laqgħa tal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku dwar l-Anti-Infettivi. L-esperti kienu mitluba jiddiskutu kwalunkwe indikazzjoni ristretta fejn il-benefiċċju/riskju seta' jitqies bħala pożittiv fl-armamentarju preżenti, u b'mod partikolari l-indikazzjoni ristretta proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. L-esperti qablu b'mod unanimu li ma kien hemm ebda evidenza xjentifika li tappoġġa l-proposta tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal indikazzjoni riveduta.

L-SAG kien tal-opinjoni li ma kien hemm l-ebda dejta li tappoġġa l-effikaċja ta' ketoconazole meta trattamenti oħra (inklużi azoles oħra) ma jkunux ħadmu jew tkun instabet reżistenza. Fil-fatt, l-SAG qies li l-attività tal-antifungali sistemici ġodda hija mistennija li tkun superjuri għal ketoconazole. Barra minn hekk, l-esperti mhux se jipprevedu faċilment l-użu ta' ketoconazole meta tinstab reżistenza għal sustanza(i) oħra tal-kategorija billi r-reżistenza inkroċjata hija frekwenti u hemm nuqqas ta' evidenza dwar is-suxxettibbiltà potenzjali għal ketoconazole meta sseħħ reżistenza għal azoles oħra. Barra minn hekk, mhumiex kummerċjalment disponibbli testijiet dwar is-suxxettibbiltà għal ketoconazole.

L-SAG kien tal-opinjoni wkoll li l-profil farmakokinetiku / farmakodinamiku ta' ketoconazole jippreżenta limitazzjonijiet simili għat-tipi ta' kura antifungali sistemici l-oħra (jiġifieri assorbiment, distribuzzjoni limitati) u l-profil tal-interazzjoni bejn il-medicini jista' jkun saħansitra aġġar.

L-esperti kollha qablu wkoll li l-profil tas-sigurtà ta' ketoconazole kien aġġar mit-tipi ta' kura antifungali sistemici l-oħra, u ma hemm l-ebda evidenza li jista' jirrappreżenta opzjoni meta azoles oħra ma jkunux ittollerati. Fl-aħħar nett, l-SAG irrikonoxxa li ketoconazole jista' potenzjalment jintuża bħala l-aħħar opzjoni ta' kura f'xi każijiet rari ħafna. Madankollu, l-esperti qablu b'mod unanimu li dawn il-każijiet kienu aneddotali u li ma kien hemm l-ebda evidenza xjentifika disponibbli sabiex tappoġġa din l-affermazzjoni. Barra minn hekk, l-użu ta' ketoconazole f'dawk il-każijiet x'aktarx ikun jeħtieġ kura fit-tul jew ripetuta li tkun ta' tħassib għall-SAG minħabba l-profil ta' epatotossicità tal-kompost.

Għalkemm l-isforzi tal-kumpanija sabiex tissostanzja l-użu ta' ketoconazole f'terapija ta' salvataġġ ta' azoles oħra f'infazzjonijiet fungali superficjali kienu rikonoxxuti, is-sensiliet tal-każijiet kienu limitati u ma setgħux jaċċertaw b'mod adegwat il-benefiċċju tal-medicina f'terapija ta' salvataġġ kif affermat mill-kumpanija.

Barra minn hekk, l-indikazzjonijiet imsemmija jirrigwardaw infazzjonijiet fungali superficjali limitati prinċipalment għall-involviment tal-ġilda (anki l-membrani mukużi għas-CMC), u filwaqt li mhuwiex miċħud il-piż/inkonvenjent soċjali ta' dawn it-tipi ta' infazzjonijiet, il-fatt li fil-biċċa l-kbira dawn huma beninni għandu fih innifsu jiġi bbilanċjat mal-livell ta' epatotossicità tal-medicina.

Wara li kkunsidra dan kollu ta' hawn fuq, is-CHMP ma seta' jidentifika l-ebda sitwazzjoni li tista' tiġġustifika l-esponiment ta' pazjent għal-livell ta' epatotossicità ta' ketoconazole għall-użu orali.

Konkluzjoni ġenerali

Il-Kumitat ma setax jidentifika infazzjoni fungali fejn il-livell ta' epatotossicità tal-medicina jista' jiġi bbilanċjat minn benefiċċju ssostanzjat b'mod adegwat u għalhekk ikkonkluda li l-benefiċċji ta' ketoconazole orali fil-kura tal-indikazzjonijiet antifungali kollha elenkati aktar 'il fuq ma jegħlbu ir-riskji.

Fuq il-bażi ta' dawn il-konkluzjonijiet, il-Kumitat irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti kollha li fihom ketoconazole għall-użu orali.

Pożizzjonijiet diverġenti huma ppreżentati f'Appendiċi III.

Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti li fihom ketoconazole għall-użu orali;
- Il-Kumitat ivvaluta d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-medicini li fihom ketoconazole għall-użu orali, b'mod partikolari d-dejta fir-rigward tar-riskju ta' epatotossicità li għet ipprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u fl-ispejgazzjonijiet orali;
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-dejta disponibbli minn studji prekliniċi, provi kliniċi, rapporti ta' każijiet spontanji wara t-tqegħid fis-suq, studji farmako-epidemjoloġiċi u l-letteratura ppubblikata, uriet li l-użu ta' prodotti li fihom ketoconazole orali huwa assoċjat ma' riskju għoli ta' epatotossicità serja, li ntwerja l-aħjar mill-valutazzjonijiet tal-kawżalità ta' każijiet ta' epatotossicità fatali/ta' periklu għal-ħajja;
- Il-Kumitat ma setax jidentifika infezzjoni fungali fejn il-livell ta' epatotossicità tal-medicina seta' jiġi bbilanċjat minn benefiċċju ssostanzjat b'mod adegwat; il-Kumitat innota li attwalment hemm alternattivi disponibbli għall-kura tal-infezzjonijiet fungali;
- Il-Kumitat ma seta' jidentifika l-ebda miżura adegwata oħra sabiex ir-riskji ta' ketoconazole għall-użu orali bħala kura antifungali jitnaqqsu għal livell aċċettabbli.

Il-Kumitat għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom ketoconazole għall-użu orali mhuwiex favorevoli fil-kura tal-infezzjonijiet fungali.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I.

Il-kondizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq huma stabbiliti fl-Anness III.