

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee suun kautta otettavia ketokonatsolia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Ketokonatsoli (tabletit ja oraalisuspensio) rekisteröitiin ensimmäisen kerran joulukuussa 1980. Tätä seurasi paikallisesti annosteltavien lääkemuotojen, kuten emulsiovoiteen / voiteen ja shampooon rekisteröiminen. Paikallisesti annosteltavia lääkemuotoja ei ole otettu huomioon tässä arvioinnissa.

Tällä hetkellä suun kautta otettavia ketokonatsolivalmisteita on hyväksytty Euroopassa 20 jäsenvaltiossa sekä lisäksi Islannissa ja Norjassa. Myyntiluvan haltija on luopunut myyntiluvista useissa jäsenvaltioissa kaupallisista syistä, ja ainoastaan 200 mg:n tablettivalmisteet ovat yhä saatavilla Euroopan talousalueella. Oraalisuspensiolla, joka sisältää 20 mg/ml ketokonatsolia, ja 100 mg:n tablettivalmisteella ei ole enää myyntilupaa missään Euroopan talousalueen jäsenvaltiossa.

Euroopan unionin alueella ketokonatsolia sisältävien valmisteiden hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat eri jäsenvaltioiden välillä. Alkuperäisvalmisteen nykyisiin perustietoihin (Company Core Data Sheet, CCDS) sisältyvät seuraavat käyttöaiheet:

Silsasienten ja / tai hiivasienten aiheuttamat ihon, hiusten ja limakalvojen infektiot, joita ei voida hoitaa paikallisesti vauriokohdan, vaurion laajuuden tai ihon syvän infektion takia.

- *Silsa*
- *Pityriasis versicolor (savipuoli)*
- *Malessezia-hiivasienten aiheuttama karvatuppitulehdus*
- *Ihon kandidoosi*
- *Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi*
- *Suunielun ja ruokatorven kandidoosi*
- *Krooninen, uusiutuva emättimen kandidoosi*

Systeemiset sieni-infektiot

Ketokonatsoli ei tunkeudu tehokkaasti keskushermostoon. Tästä syystä sieni-infektion aiheuttamaa aivokalvontulehdusta ei tule hoitaa suun kautta otettavalla ketokonatsolilla.

- *Parakoksidioidomykoosi*
- *Histoplasmoosi*
- *Koksidioidomykoosi*
- *Blastomykoosi*

Aikuisten annossuositukset ovat suurelta osin yhdenmukaiset eri jäsenvaltioissa. Suositeltu annos on 200 mg päivässä, mutta annosta voidaan nostaa 400 mg:aan tapauksissa, joissa ei saavuteta riittävää vastetta. Lasten annossuositukset ovat myös hyvin yhdenmukaiset: 15–30 kg:n painoisille lapsille 100 mg päivässä ja yli 30 kg:n painoisille lapsille sama annos kuin aikuisille.

Hoidon kesto vaihtelee viidestä peräkkäisestä päivästä (emättimen kandidoosi) jopa kuuteen kuukauteen systeemisisissä sieni-infektioissa, kuten parakoksidioidomykoosissa ja histoplasmoosissa.

Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen teki vuonna 2011 arvioinnin, jonka mukaan spontaanit ilmoitukset ja kirjallisuudesta saadut tiedot viittaavat siihen, että suun kautta otettavaan ketokonatsoliin liittyy huomattavaa maksatoksisuutta. Riski vaikuttaa olevan suurempi kuin muilla sienilääkkeillä.

Vuosina 1985–2010 Ranskan lääketurvatoiminnan paikalliskeskusverkostoon ilmoitettiin noin sata suun kautta otetun ketokonatsolin käytön aikana ilmennyttä maksan toimintahäiriötapausta, joita olivat esimerkiksi hepatiitti (muuten määrittämätön), sytolyytinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja maksan vajaatoiminta.

Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa mainittiin yli 100 julkaisua, jotka liittyivät ketokonatsolin maksatoksisuuteen. Akuuteissa toimintahäiriöissä oli useimmissa tapauksissa tyypillistä sytolyysi, ja ne voivat johtaa vakaviin seurauksiin, kuten maksansiirtoon. Joissakin tapauksissa havaittiin haittavaikutusten uusiutumista lääkkeen käytön uudelleenaloittamisen jälkeen. Kirjallisuuden mukaan akuuttien toimintahäiriöiden ilmaantuvuus vaihtelee: yksi kahdestatuhannesta – 12 prosenttia altistuneista.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella ketokonatsoli vaikutti lisäksi olevan ainoa sienilääke, johon liittyi kroonisen hepatiitin ja kirroosin kehittymisen mahdollisuus.

Edellä kuvatun perusteella Ranskan virasto totesi vuonna 2011, että suun kautta otettavan ketokonatsolin hyöty-riskisuhde oli kielteinen, peruutti voimassa olevat myyntiluvat Ranskassa ja ilmoitti terveydenhuollon ammattilaisille ja yleisölle johtopäätöksistään. Samanaikaisesti Ranska pani 1. heinäkuuta 2011 vireille lausuntomenettelyn direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisesti. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto siitä, tulisiko ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden ja muiden kauppanimien myyntiluvat säilyttää tai tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Turvallisuus

Ketokonatsolin yleisen turvallisuuden arvioimiseksi tarkasteltiin oleellisia prekliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, markkinoille tulon jälkeisiä spontaaneja tapausselostuksia, farmakoepidemiologisia tutkimuksia ja julkaistua kirjallisuutta. Erityistä huomiota kiinnitettiin maksatoksisuuteen.

Ei-kliinisten toksisuustutkimusten tulokset viittasivat siihen, että maksa ja umpieritysjärjestelmä ovat pääasiallisia kohde-elimiä. Myyntiluvan haltija kuvasi laajasti maksatoksisuuden mekanismeja ja esitti tietojen tueksi runsaasti kirjallisuustietoja vuosilta 1986–2007. Useiden mahdollisten mekanismien on todettu olevan yhteydessä maksatoksisuuteen, mutta varmuutta asiasta ei kaikilta osin ole.

Suun kautta annetun ketokonatsolin kliinistä turvallisuutta arvioitiin yhtiön rahoittamissa 92 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 4 735 tutkimushenkilöä. Tutkimuksissa ketokonatsolitabletteja (tai suspensiota) annettiin potilaille erilaisten sieni-infektioiden hoitoon tai terveille vapaaehtoisille. Tämän analyysin perusteella piste-estimoitu riski valmisteyhteenvedoissa yleisesti käytetyn esiintymistiheysluokittelun mukaisesti oli ”yleinen” ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), kun kyseessä oli mikä tahansa maksan vajaatoimintatestin epänormaali tulos ja ”harvinainen” ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), kun kyseessä oli hepatiitti ja/tai keltatauti.

MedDRA (versio 14.0) -termitietokantaan tehtiin kumulatiivinen haku 15. heinäkuuta 2011 mennessä koodatuista haittatapahtumista, jotka oli mainittu standardoidussa MedDRA-terminologian mukaisessa maksan toimintahäiriöiden kyselyssä (laajat termit). Haun tuloksena oli 1 512 tapausta, joista 1 505 sisältyi standardoidun MedDRA-terminologian mukaiseen lääkkeisiin liittyvien maksan toimintahäiriöiden alakyselyyn (kattava haku, jossa suljettiin pois muut kuin lääkkeisiin liittyvät tapahtumat, kuten synnynnäiset sekä infektioiden, alkoholiin ja raskauteen liittyvät tapahtumat).

Näistä 1 505 tapauksesta 880:n (58 %) arvioitiin olevan lääketieteellisesti vakavia, ja näistä 18 tapauksessa potilaan tila arvioitiin hengenvaaralliseksi, eikä muita mahdollisia aiheuttavia tekijöitä

todettu. Tapaukset tukevat näin ketokonatsolin ja maksan toimintahäiriön välistä syy-yhteyttä. Seitsemän kuolemaan johtanutta / henkeä uhkaavaa tapausta ilmoitettiin. Nämä tapaukset olivat sattuneet vuoden 2006 jälkeen, ts. CCDS-päivityksen jälkeen, joka sisälsi huomattavia maksatoksisuuteen liittyviä tarkistuksia.

Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on arvioitu, että sekundaaristen maksareaktioiden ilmaantuvuus suun kautta otettavan ketokonatsoliin hoidon aikana on 1/10 000–1/15 000.

Kirjallisuuskatsaus ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat markkinoilletulon jälkeiset tiedot osoittivat, että

- maksatoksisuutta on raportoitu ketokonatsolin käytön yhteydessä käytettäessä suositeltua päiväannosta 200 mg (mediaani)

- suun kautta otettavaan ketokonatsoliin liittyy useammin maksatoksisuutta kuin käytettäessä muita sienilääkkeitä pinnallisten, ihonalaisten ja systeemisten sieni-infektioiden hoidossa. Suurimmat akuutin maksavaurion vakioimattomat ilmaantuvuusluvut 10 000 potilasta kohden liittyivät ketokonatsolin käyttöön, ja sen käyttöön liittyi myös kroonisen hepatiitin ja kirroosin kehittymisen riski (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999)

- maksatoksinen vaikutus alkaa ketokonatsolin käytön aikana yleensä 1–6 kuukauden kuluessa hoidon alusta (55 prosenttia tapauksista, kun aika maksatoksisen vaikutuksen alkuun oli dokumentoitu). On myös tapauksia, joissa maksatoksisen vaikutuksen on ilmoitettu alkaneen tätä aiemmin, jopa vain muutamia päiviä hoidon alusta (35 prosenttia tapauksista, kun aika maksatoksisen vaikutuksen alkuun oli dokumentoitu).

Johtopäätös oli, että suun kautta otettavaa ketokonatsolia sisältävän lääkevalmisteen käytön aikana ilmenneistä mahdollisista maksatoksisuustapauksista tehdyn analyysin tulokset vahvistavat, että suun kautta otettavaan ketokonatsoliin liittyy vaikean maksatoksisuuden riski. Parhaiten riskin osoittavat kuolemaan johtaneiden / henkeä uhkaavien maksatoksisuustapausten syy-seuraussuhdetta koskevat arvioinnit.

Teho

Myyntiluvan haltija toimitti yksityiskohtaisen raportin, jossa arvioitiin suun kautta otettavan ketokonatsolin tehoa hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksia, jotka toimitettiin suun kautta otettavan ketokonatsolin tehon tueksi, oli liian vähän, eikä niitä ollut tehty voimassa olevien ohjeiden mukaisesti. Asian merkityksellisyys ei ole millään muotoa vähentynyt, koska ketokonatsolia ei ole käytetty uusien lääkevalmisteiden aktiivisena vertailulääkkeenä vuoden 2001 jälkeen.

Tutkimuksia ketokonatsolin tehosta Malassezia-hiivasienten aiheuttaman karvatuppitulehduksen, savipuolen, pälvisilsan ja partasilsan, vartalosilsan, nivussilsan, jalkasilsan ja käsisilsan hoidossa oli vain vähän.

Esitetty näyttö ei myöskään riittänyt osoittamaan tai kumoamaan minkään tietyn sienilääkkeen etuja kandidiaasin hoidossa, ja myyntiluvan haltijan esittämiä tietoja, jotka koskivat ketokonatsolin tehoa eri Candida-lajien aiheuttamien infektioiden hoidossa, oli liian vähän.

Kun otetaan huomioon ketokonatsolin teho ja vähäinen jakautuminen keskushermostossa, ketokonatsolin käyttö systeemisten sienitautien hoidossa saattaisi johtaa hoitosuosituksiin nähden suboptimaaliseen hoitovasteeseen.

Myyntiluvan haltija ehdotti, että peruutetaan kokonaan kaikki ne käyttöaiheet, jotka vaativat pitkään jatkuvaa hoitoa suurilla annoksilla (esimerkiksi systeemiset sienitaudit edellyttävät kuusi kuukautta tai pitempään kestävä hoitoa, ja on huomioitava, että maksatoksisuutta on yleensä raportoitu huomattavan, kumulatiivisen ketokonatsolialtistuksen jälkeen). Myyntiluvan haltija ehdotti myös, että käyttöaiheiksi rajoitetaan Malassezia-hiivasienten aiheuttama karvatuppitulehdus, pälvisilja ja krooninen ihon ja limakalvojen kandidiaasi niiden potilaiden hoidossa, joille on joko kehittynyt intoleranssi tai jotka eivät ole reagoineet muuhun suun kautta otettavaan tai suonensisäiseen sienilääkehoitoon. Osoittaakseen ketokonatsolin tehon näissä käyttöaiheissa myyntiluvan haltija toimitti tiedot yhteensä 40 potilastapauksesta. Tapauksista 19 oli kahden lääkärin klinikkakäynteihin perustuvia, heidän pitämäänsä rekisteriin kuuluvia potilaita, ja 21 tapausta perustui kirjallisuuskatsaukseen. Kaikki tapaukset, paitsi viisi pälvisiljatapausta (ei yhtään Malessezia-hiivasienten aiheuttamaa karvatuppitulehdustapausta), edustivat kroonista ihon ja limakalvojen kandidiaasia (n=16). Tämän lisäksi kyseiset potilastapaukset olivat peräisin vanhoista julkaisuista (vuosilta 1980–1986), vaikka potilaiden hoidossa voidaan olettaa tapahtuneen muutoksia yli 25 vuoden aikana. On huomionarvoista, että ketokonatsoli tuli markkinoille vuonna 1982 ja flukonatsoli ja itrakonatsoli vasta 1990-luvulla.

Hyöty-riskisuhde

Mahdollinen maksatoksisuus on atsoli-ryhmän sienilääkkeiden luokkavaikutus, jota useissa kliinisissä ja ei-kliinisissä julkaisuissa on jo pitkään ilmoitettu esiintyneen ketokonatsolin käytön yhteydessä.

Kaikista suun kautta otettavaa ketokonatsolia sisältävän lääkevalmisteen käytön aikana mahdollisesti ilmenevistä maksatoksisuustapauksista tehdyn analyysin tulokset vahvistivat, että suun kautta otettavaan ketokonatsoliin liittyy vaikean maksatoksisuuden riski. Parhaiten riskin osoittavat kuolemaan johtaneiden / henkeä uhkaavien maksatoksisuustapausten syy-seuraussuhdetta koskevat arvioinnit.

Analyysi osoitti, että suurimmat vakioimattomat akuutin maksavaurion ilmaantuvuusluvut 10 000 potilasta kohden liittyivät suun kautta otettavan ketokonatsolin käyttöön verrattuna muiden suun kautta otettavien sienilääkkeiden käyttöön. Suun kautta otettavan ketokonatsolin käyttöön liittyi myös kroonisen hepatiitin ja kirroosin kehittymisen riski.

Ketokonatsolin maksatoksisuutta aiheuttavasta mekanismista on edelleen epäselvyyttä. Koska lisätutkimuksia ei toimitettu, hypoteesia siitä, että suuri kumulatiivinen annos ketokonatsolia on vaikean maksatoksisuuden mahdollinen riskitekijä, ei voitu tässä vaiheessa puoltaa.

Vaikka maksatoksisuus on atsolien luokkavaikutus, ketokonatsolin maksatoksisuuteen liittyvät määrälliset ja laadulliset seikat aiheuttavat erityistä huolta.

Myyntiluvan haltija arvioi suun kautta otettavan ketokonatsolin hyötyjä ja riskejä seuraavien sairauksien hoidossa: silsatapaukset (pälvisilja, partasilja, vartalosilja, nivussilja, jalkasilja ja käsisilja), savipuoli, Malessezia-hiivasienten aiheuttama karvatuppitulehdus, Candida-lajien aiheuttamat infektiot, ihon kandidiaasi, krooninen ihon ja limakalvojen kandidiaasi, suunielun kandidoosi, ruokatorven kandidoosi, krooninen uusiutuva ulkosynnyttimien ja emättimen kandidoosi sekä systeemiset sienitaudit (parakoksidioidomykoosi, histoplasmoosi, koksidioidomykoosi ja blastomykoosi). Myyntiluvan haltija katsoi, että ketokonatsolin turvallisuusprofiili oli hyväksyttävä, kun valmistetta käytettiin pieninä annoksina lyhyitä aikoja hyvänlaatuisten tautien hoitoon, mutta ketokonatsolin käyttö suurina annoksina ja pitkiä aikoja on myyntiluvan haltijan arvion mukaan perusteltua ainoastaan, jos valmisteen teho on hyvä ja sairauteen liittyvän kuolleisuuden ja vakavan sairastavuuden katsotaan olevan maksatoksisuuden riskejä suuremmat.

Riskien minimoimiseksi myyntiluvan haltija on ehdottanut luopumista kaikista käyttöaiheista, jotka vaativat pitkään jatkuvaa hoitoa suurilla annoksilla. Esimerkiksi systeemiset sienitaudit edellyttävät kuusi kuukautta tai pitempään kestävä hoitoa, ja on otettava huomioon, että maksatoksisuutta on yleensä raportoitu huomattavan, kumulatiivisen ketokonatsolialtistuksen jälkeen. Myyntiluvan haltija ehdotti myös, että käyttöaiheiksi rajataan Malassezia-hiivasienten aiheuttama karvatuppitulehdus, pälvilsa ja krooninen ihon ja limakalvojen kandidiaasi niiden potilaiden osalta, joille on joko kehittynyt intoleranssi tai jotka eivät ole reagoineet muuhun suun kautta otettavaan tai suonensisäiseen sienilääkehoitoon.

Muita myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinpientämistoimia olivat lääkkeen määräämisoikeuksien rajoittaminen koskemaan vain lääkäreitä, joilla on kokemusta harvinaisista ihon sienitaudeista ja yleisiin sienitauhteihin liittyvistä harvinaisista tapauksista, valmisteen käytön rajoittaminen lyhyisiin hoitojaksoihin ja ainoastaan valmisteelle herkkien infektiivien taudinaiheuttajien (Candida) hoitoon sekä riskeistä tiedottamisen tehostaminen.

Arvioituaan myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetut riskinpientämistoimet eivät riittävästi vähentämään riskejä hyväksyttävälle tasolle, kun otetaan huomioon jo voimassa olevat rajoitukset ja varoitukset. Todettiin myös, että minkäänlaiseen valmisteeseen rajoitettuun käyttöön ei ole riittäviä perusteita.

Lääkevalmistekomitean pyynnöstä pidettiin 3. syyskuuta 2012 infektiolääkkeitä koskevan tieteellisen neuvonnan työryhmän (SAG) kokous. Asiantuntijoita pyydettiin keskustelemaan mistä tahansa rajoitetusta käyttöaiheesta, jonka hyöty-riskisuhdetta voitaisiin pitää myönteisenä käytettävissä olevien tietojen ja materiaalin perusteella, ja etenkin myyntiluvan haltijan ehdottamasta rajoitetusta käyttöaiheesta. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että myyntiluvan haltijan ehdottamaa käyttöaiheen tarkistamista tukevaa tieteellistä näyttöä ei ollut.

Tieteellisen neuvonnan työryhmä katsoi, että mitkään tiedot eivät tukeneet ketokonatsolin tehoa tapauksissa, joissa muut hoidot (mukaan lukien muut atsolit) eivät olleet tehonneet tai joissa havaittiin resistenssiä. Tieteellisen neuvonnan työryhmä totesi, että uusien systeemisten sienilääkkeiden odotetaan olevan tehokkaampia kuin ketokonatsolin. Asiantuntijat eivät myöskään katso, että ketokonatsolista olisi hyötyä niissä tapauksissa, kun tähän luokkaan kuuluville lääkkeille kehittyy resistenssiä, sillä ristiresistenssi on yleistä, eikä mahdollisesta herkkyydestä ketokonatsolille ole näyttöä tapauksissa, joissa muille atsoliryhmän lääkkeille ilmenee resistenssiä. Markkinoilla ei ole myöskään testejä, joilla voitaisiin selvittää herkkyyttä ketokonatsolille.

Tieteellisen neuvonnan työryhmä katsoi myös, että ketokonatsolin farmakokineettinen / farmakodynaaminen profiili asettaa samanlaisia rajoituksia kuin muiden systeemisten sienilääkehoitojen profiili (ts. vähäinen imeytyminen, jakautuminen), ja yhteisvaikutusprofiili muiden lääkevalmisteiden kanssa voisi olla vieläkin huonompi.

Kaikki asiantuntijat yhtyivät käsitykseen, että ketokonatsolin turvallisuusprofiili oli huonompi kuin muiden systeemisten sienilääkehoitojen, eikä ole olemassa näyttöä siitä, että ketokonatsoli olisi vaihtoehto tilanteessa, jossa muut atsolit eivät sovi. Lopuksi tieteellisen neuvonnan työryhmä totesi, että ketokonatsolia voitaisiin mahdollisesti käyttää viimeisenä hoitovaihtoehtona joissakin harvoissa tapauksissa. Asiantuntijat olivat kuitenkin yhtä mieltä siitä, että tällaisia tapauksia ei voitu määrittellä tarkemmin, eikä ehdotusta tukevaa tieteellistä näyttöä ollut. Lisäksi ketokonatsolin käyttö näissä tapauksissa todennäköisesti vaatisi pitkäaikaista tai toistuvaa hoitoa, mikä on tieteellisen neuvonnan ryhmän mielestä huolestuttavaa, kun otetaan huomioon lääkevalmisteen maksatoksisuusprofiili.

Vaikka yhtiön pyrkimykset perustella ketokonatsolin käyttöä muiden atsolien jälkeen toteutettavana lisähoitona ihon pinnallisten sieni-infektioiden hoidossa otettiin huomioon, tapaussarjoja oli vähän, eikä

niiden avulla voitu varmistaa riittävästi, että lääkevalmisteesta olisi hyötyä lisähoitona yhtiön esittämällä tavalla.

Lisäksi nimetyt käyttöaiheet koskevat pinnallisia sieni-infektioita, jotka rajoittuvat enimmäkseen ihon infektoihin (sekä limakalvojen, kun kyseessä krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi). Vaikka tämäntyyppisten infektioiden aiheuttamaa sosiaalista haittaa ei voida kiistää, on otettava huomioon, että infektiot ovat kuitenkin useimmiten hyvänlaatuisia, mitä on punnittava suhteessa lääkevalmisteen maksatoksisuuteen.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea ei pystynyt nimeämään mitään tilannetta, joka oikeuttaisi altistamaan potilaan niin huomattavalle maksatoksisuudelle kuin mikä suun kautta otettavaan ketokonatsoliin liittyy.

Johtopäätökset

Komitea ei pystynyt nimeämään mitään sieni-infektiota, jossa lääkevalmisteen käytöstä olisi riittävän perusteltua hyötyä huomattavan maksatoksisuuden vastapainoksi. Komitea totesi, että suun kautta otettavan ketokonatsolin hyöty ei ole riskejä suurempi mihinkään yllä mainittuun sieni-infektioon liittyvässä käyttöaiheessa.

Näiden johtopäätösten perusteella lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

Eriävät kannat on esitetty liitteessä III.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski suun kautta otettavia ketokonatsolia sisältäviä lääkevalmisteita.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka koskivat suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden tehoa ja turvallisuutta etenkin maksatoksisuuden riskin osalta myyntiluvan haltijan kirjallisten ja suullisten selvitysten perusteella.
- Komitea katsoi, että saatavissa olevat tiedot prekliinisistä tutkimuksista, kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista tapaustutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta ovat osoittaneet, että suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyy vaikean maksatoksisuuden riski. Parhaiten riskin osoittavat kuolemaan johtaneiden / henkeä uhkaavien maksatoksisuustapausten syy-seuraussuhdetta koskevat arvioinnit.
- Komitea ei pystynyt nimeämään mitään sieni-infektiota, jossa lääkevalmisteen käytöstä olisi riittävän perusteltua hyötyä huomattavan maksatoksisuuden vastapainoksi. Komitea totesi myös, että markkinoilla on muita valmisteita sieni-infektioiden hoitoon.
- Komitea ei pystynyt nimeämään muita toimenpiteitä, jotka auttaisivat vähentämään riskejä, jotka liittyvät suun kautta otettavan ketokonatsolin käyttöön sienilääkkeenä, hyväksyttävälle tasolle.

Näin ollen komitea katsoi, että suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuista sieni-infektioiden hoidossa.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti myyntilupien peruuttamista kaikilta liitteessä I luetelluilta lääkevalmisteilta.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamisen ehdot on esitetty liitteessä III.