

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Ketokonazolas pirmą kartą įregistruotas tablečių ir geriamosios suspensijos forma 1980 m. gruodžio mėn. Vėliau įregistruoti išviršinio vartojimo farmacinės formos preparatai, kaip antai kremas, tepalas ir šampūnas. Išviršiniai preparatai nebuvo svarstomi šios peržiūros metu.

Europoje geriamieji ketokonazolo preparatai šiuo metu patvirtinti 20 valstybių narių bei Islandijoje ir Norvegijoje. Dėl komercinių priežasčių rinkodaros leidimo turėtojas atsisakė rinkodaros leidimų keliose valstybėse narėse, todėl EEE valstybėse vis dar galima įsigyti tik 200 mg tabletes. Nė vienoje EEE valstybėje narėje nebeleidžiama prekiauti ketokonazolo 20 mg/ml geriamąja suspensija ir ketokonazolo 100 mg tabletėmis.

Skirtingose Europos Sąjungos valstybėse narėse patvirtintos skirtingos preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, indikacijos. Dabartinėje bendrovės pagrindinių originalaus preparato duomenų lapo (CCDS) versijoje nurodytos šios terapinės indikacijos:

Dermofitų ir (arba) mieliagrybių sukeltos odos, plaukų ir gleivinės infekcijos, kurių negalima gydyti vietinio poveikio preparatais dėl pažeidimo vietos ar dydžio arba dėl to, kad tai yra giliųjų odos sluoksnių infekcija.

- *Dermofitijos*
- *Įvairiaspalvė dedervinė (Pityriasis versicolor)*
- *Malasezijų genties grybelių sukeltas folikulitas (Malassezia folliculitis)*
- *Odos kandidozė*
- *Lėtinė gleivinės ir odos kandidozė*
- *Burnos ertmės ir ryklės bei stemplės kandidozė*
- *Lėtinė pasikartojanti makšties kandidozė*

Sisteminės grybelinės infekcijos

Į centrinę nervų sistemą ketokonazolas gerai neįsiskverbia. Todėl grybelinis meningitas neturėtų būti gydomas geriamuoju ketokonazolu.

- *Parakokcidioidomikozė*
- *Histoplazmozė*
- *Kokcidioidomikozė*
- *Blastomikozė*

Skirtingose valstybėse narėse patvirtintos vaisto dozavimo rekomendacijos suaugusiems iš esmės nuoseklios – rekomenduojama vartoti po 200 mg per parą, o nesant pakankamo poveikio, dozę galima padidinti iki 400 mg. Rekomendacijos dėl vaisto dozavimo vaikams taip pat iš esmės nuoseklios – 15–30 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama vartoti po 100 mg per parą, o sveriantiems daugiau kaip 30 kg – tokią pat dozę, kaip suaugusiems.

Gydymo trukmė svyruoja nuo 5 dienų iš eilės (makšties kandidozė) iki ne daugiau kaip 6 mėnesių, kai sergama sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis, kaip antai parakokcidioidomikoze ir histoplazmoze.

2011 m. Prancūzijos nacionalinei kompetentingai institucijai atlikus peržiūrą, prieita prie išvados, kad iš spontaninių pranešimų ir literatūroje skelbiamų duomenų matyti, jog geriamasis ketokonazolas susijęs

su stipriu toksiniu poveikiu kepenims. Atrodo, kad su šiuo vaistu siejama rizika yra didesnė, nei nustatyta vartojant kitus priešgrybelinius vaistus.

1985–2010 m. Prancūzijos farmakologinio budrumo regioninių centrų tinkle užregistruota maždaug 100 vartojant geriamąjį ketokonazolą nustatytų kepenų sutrikimų, įskaitant nepatikslingą hepatitą, toksinį hepatitą, citolitinį hepatitą, cholestatinį hepatitą ir kepenų nepakankamumą, atvejų.

Be to, peržiūrėjus literatūrą, rasta per 100 publikacijų apie ketokonazolo hepatotoksiškumą. Dauguma ūmių pažeidimų atvejų nustatyta kepenų ląstelių citolizė, kuri gali turėti rimtų pasekmių, įskaitant kepenų persodinimą. Kai kuriais atvejais paminėta, kad po pakartotinės provokacijos vaistu simptomai atsinaujino. Literatūros šaltiniuose minimi skirtingi ūmių pažeidimų paplitimo rodikliai – jie svyruoja nuo 1 iš 2 000 vaistą vartojusių pacientų iki 12 %.

Be to, remiantis literatūros apžvalga, atrodo, kad ketokonazolas yra vienintelis priešgrybelinis vaistas, susijęs su lėtinio hepatito ir cirozės išsivystymu.

Atsižvelgdama į tai, kas minėta pirmiau, 2011 m. birželio mėn. Prancūzijos agentūra nusprendė, kad geriamojo ketokonazolo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, sustabdė Prancūzijoje galiojusį rinkodaros leidimų galiojimą ir informavo sveikatos priežiūros specialistus ir visuomenę apie savo išvadas. Kartu 2011 m. liepos 1 d. Prancūzija paskatino pradėti iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti.

Saugumas

Siekiant įvertinti bendrą ketokonazolo saugumą, buvo vertinama atitinkama ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, po pateikimo rinkai gautų spontaninių pranešimų apie pavienius atvejus, farmakologinių epidemiologinių tyrimų ir literatūroje paskelbta informacija. Ypatingas dėmesys skirtas hepatotoksiškumo klausimui.

Iš neklinių toksikologinių tyrimų rezultatų buvo matyti, kad kepenys ir endokrininė sistema yra pagrindiniai tiksliniai organai. Rinkodaros leidimo turėtojas išsamiai aptarė hepatotoksiškumo mechanizmą, gausiai remdamasis literatūroje skelbiamais 1986–2007 m. duomenimis. Nustatyti keli galimi tokio toksinio poveikio mechanizmai, tačiau keletas neaiškumų vis dar liko.

Geriamojo ketokonazolo klinikinis saugumas buvo vertinamas stebint 4 735 tiriamuosius, kurie dalyvavo 92 bendrovės užsakymu atliktuose klinikiniuose ketokonazolo tablečių (arba) suspensijos tyrimuose; šiuose tyrimuose ketokonazolą vartojo įvairiomis grybelinėmis infekcijomis sergantys pacientai arba sveiki savanoriai tiriamieji. Remiantis šia analize, konkrečiais laiko momentais vertinta kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimo nuo normos rizika – pagal preparato charakteristikų santraukoje paprastai taikomą nepageidaujamų reiškinių dažnio klasifikaciją – buvo dažna (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), o hepatito ir (arba) geltos – reta (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Peržiūrėjus visus iki 2011 m. liepos 15 d. užregistruotus nepageidaujamus reiškinius, kuriems buvo priskirti kodai pagal MedDRA (14.0 versija) rekomenduojamus vartoti terminus, išvardytus standartizuotose MedDRA terminų grupėje (SMQ) „Kepenų veiklos sutrikimai“ (išplėstinius terminus), nustatyta 1 512 atvejų, iš kurių 1 505 buvo priskirti prie standartizuoto MedDRA terminų pogrupio „Su vaistais susiję kepenų veiklos sutrikimai“ (atlikus išsamią paiešką atmesti su vaistais nesusiję reiškiniai, kaip antai įgimti arba su infekcija, alkoholiu ir nėštumu susiję reiškiniai).

Iš šių 1 505 aktualių atvejų, 880 (58 %) buvo mediciniškai patvirtinti rimti atvejai, tarp jų – 18 gyvybei pavojingų atvejų, kai nenustatyta jokių iškraipančiųjų veiksnių, todėl jie patvirtina ketokonazolo vaidmenį sukeliant tokį nepageidaujamą poveikį. Septyni mirtini ir gyvybei pavojingi atvejai užregistruoti po 2006 m., t. y. po to, kai buvo atnaujintas CCDS, kuriame buvo padaryti esminiai su hepatotoksiškumu susiję pakeitimai.

Keliuose epidemiologiniuose tyrimuose nustatyta, kad simptominės kepenų reakcijos vartojant geriamąjį ketokonazolą pasireiškia maždaug vienam iš 10 000–15 000 pacientų.

Atlikus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktos literatūros ir po pateikimo rinkai surinktų duomenų peržiūrą, nustatyta, kad:

- hepatotoksiškumo atvejai užregistruojami ketokonazolą vartojant po 200 mg per parą (mediana), o tai yra rekomenduojama šio vaisto paros dozė;

- gydant išorines, poodines ir sisteminės grybelines infekcijas, su geriamojo ketokonazolo vartojimu siejamų hepatotoksiškumo atvejų nustatoma daugiau ir jie yra rimtesni, nei vartojant kitus priešgrybelinius vaistus: nepakoreguotas ūmaus kepenų pažeidimo atvejų 10 000 pacientų rodiklis vartojant geriamąjį ketokonazolą yra didžiausias, lyginant su kitais geriamaisiais priešgrybeliniais vaistais, o jo vartojimas siejamas su lėtinio hepatito ir cirozės išsivystymo atvejais (*Chien et al*, 1997; *Garcia et al*, 1999);

- paprastai hepatotoksiškumas vartojant ketokonazolą pasireiškia praėjus 1–6 mėnesiams nuo gydymo pradžios (55 % atvejų, kai laikas iki pirmų hepatotoksiškumo simptomų atsiradimo buvo dokumentuotas), tačiau taip pat būta atvejų, kai jis pasireiškė anksčiau, nei po 1 mėnesio (įskaitant atvejus, kai tai įvyko vos po kelių dienų) nuo gydymo pradžios (35 % atvejų, kai laikas iki pirmų hepatotoksiškumo simptomų atsiradimo buvo patvirtintas dokumentais);

Prieita prie išvados, kad šios visų galimo hepatotoksiškumo vartojant geriamuosius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, atvejų analizės rezultatai patvirtina su geriamojo ketokonazolo vartojimu siejamą rimto hepatotoksiškumo riziką, kurią geriausiai įrodo mirtinų ir gyvybei pavojingų hepatotoksiškumo atvejų priežastinių ryšių vertinimų duomenys.

Veiksmingumas

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė išsamią ataskaitą, kurioje analizuojamas geriamojo ketokonazolo veiksmingumas, jį vartojant pagal patvirtintą informaciją.

Apskritai klinikinių tyrimų, kurie buvo pateikti siekiant patvirtinti geriamojo ketokonazolo veiksmingumą, yra nedaug ir jie atlikti ne pagal dabartines gaires. Šiuo klausimu nėra kiek nepasistūmėta į priekį, kadangi nuo 2001 m. tiriant naujus vaistus ketokonazolas nėra karto nenaudotas kaip aktyvusis palyginamasis preparatas.

Ketokonazolo veiksmingumo gydant malasezijų genties grybelių sukeltą folikulitą, įvairiaspalvę dedervinę, dermatofitijas *Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* ir *Tinea Manuum* tyrimų atlikta itin mažai.

Duomenų, kuriais būtų galima patvirtinti arba paneigti kurio nors priešgrybelinio vaisto naudą gydant kandidozę, taip pat nepakanka, o ketokonazolo veiksmingumo gydant kitas *Candida* šeimos mieliagrybių sukeltas infekcijas tyrimų rinkodaros leidimo turėtojas pateikė labai nedaug.

Remiantis gydymo gairėmis, atsižvelgiant į ketokonazolo veiksmingumą ir jo prastą pasiskirstymą centrinėje nervų sistemoje, vartojant šį vaistą nuo sisteminių mikozių, pacientams gali būti taikomas ne optimalus šių ligų gydymas.

Atsižvelgdamas į tai, kad hepatotoksiškumo atvejai dažniausiai užregistruojami po ilgo kumuliacinio ketokonazolo vartojimo laikotarpio, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė panaikinti visas indikacijas, pagal kurias būtinas ilgalaikis gydymas didesnėmis vaisto dozėmis, (pvz., sisteminių mikozijų, kurias reikia gydyti 6 mėnesius ir ilgiau, indikacijas) ir apriboti indikacijų sąrašą, paliekant tik tiems pacientams, kurie netoleruoja kitų geriamųjų ir (arba) intraveninių priešgrybelinių vaistų arba kurių gydymas šiais vaistais buvo neveiksmingas, diagnozuoto malasezijų genties grybelių sukeliama folikulito, galvos odos mikozės bei lėtinės gleivinės ir odos kandidozės gydymo indikacijas. Siekdamas įrodyti pagal šias indikacijas vartojamo ketokonazolo veiksmingumą, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė informaciją apie iš viso 40 atvejų: 21 literatūros šaltiniais pagrįstą atvejį ir 19 atvejų, su kuriais susijusius duomenis pacientų vizitų metu surinko du gydytojai praktikai, sudarę tokių pacientų registrą. Visi atvejai (išskyrus 5 pacientus, kuriems diagnozuota *tinea capitis*) buvo susiję su lėtine gleivinės ir odos kandidoze (n=16) (*Malassezia folliculitis* atvejų nebuvo). Be to, duomenys apie šiuos atvejus surinkti iš senų publikacijų (1980–1986 m.), o per daugiau kaip 25 metus pacientų gydymo srityje galėjo įvykti tam tikrų pokyčių. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad rinkoje ketokonazolas pasirodė 1982 m., o vėliau, 10-ajame dešimtmetyje, buvo sukurti flukonazolas ir itrakonazolas.

Naudos ir rizikos santykis

Hepatotoksiškumą gali sukelti bet kuris azolų grupės priešgrybelinis vaistas; su ketokonazolu siejami hepatotoksiškumo atvejai jau seniai minimi įvairiuose informacijos apie neklinikinius ir klinikinius tyrimus šaltiniuose.

Šios visų galimo hepatotoksiškumo vartojant geriamuosius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, atvejų analizės rezultatai patvirtina su geriamojo ketokonazolo vartojimu siejamą sunkaus hepatotoksiškumo riziką, kurią geriausiai įrodo mirtinų ir gyvybei pavojingų hepatotoksiškumo atvejų priežastinių ryšių vertinimų duomenys.

Analizė taip pat parodė, kad lyginant su kitais geriamaisiais priešgrybeliniais vaistais, geriamojo ketokonazolo vartojimas susijęs su didžiausiu nepakoreguotu ūmaus kepenų pažeidimo atvejų 10 000 pacientų rodikliu, bei lėtinio hepatito ir cirozės išsivystymo atvejais.

Vis dar lieka keletas neaiškumų dėl ketokonazolo toksinio poveikio mechanizmo. Kadangi papildomų tyrimų nepateikta, šiame etape pritarti hipotezei, kad didelė kumuliacinė ketokonazolo dozė yra galimas sunkaus hepatotoksiškumo rizikos veiksnys, negalima.

Apskritai nors hepatotoksiškumas būdingas visų azolų grupės vaistų poveikis, kiekybiniai ir kokybiniai ketokonazolo hepatotoksiškumo aspektai kelia ypač didelį nerimą.

Rinkodaros leidimo turėtojas peržiūrėjo geriamojo ketokonazolo teikiamą naudą ir keliamą riziką gydant dermatofitijas (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* ir *Tinea Manuum*), įvairiaspalvę dedervinę, malasezijų genties grybelių sukeliama folikulitą, *Candida* šeimos mieliagrybių sukeltas infekcijas, odos kandidozę, lėtinę gleivinės ir odos kandidozę, burnos ir ryklės kandidozę, stemplės kandidozę, lėtinę pasikartojančią išorinių lyties organų ir makšties kandidozę, sisteminės mikoze (parakokcidioidomikozę, histoplasmozę, Kokcidioidomikozę, blastomikozę) ir priėjo prie išvados, kad ketokonazolo saugumo charakteristikos yra priimtinos, kai šis vaistas vartojamas nedidelėmis dozėmis ir trumpą laikotarpį lengvos formos ligoms gydyti, tačiau jo vartojimui didelėmis dozėmis ir ilgą laikotarpį galima pritarti tik tais atvejais, kai jo veiksmingumas gydant ligą yra įrodytas, o hepatotoksiškumo rizika yra ne tokia reikšminga, kaip mirtingumas nuo šios ligos ir didelis sergamumas šia liga.

Atsižvelgdamas į tai, kad hepatotoksiškumo atvejai dažniausiai užregistruojami po ilgo kumuliacinio ketokonazolo vartojimo laikotarpio, siekdamas sumažinti šią riziką, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė panaikinti visas indikacijas, pagal kurias būtinas ilgalaikis gydymas didesnėmis vaisto dozėmis, (pvz., sisteminių mikozių, kurias reikia gydyti 6 mėnesius ir ilgiau, indikacijas) ir apriboti indikacijų sąrašą, paliekant tik tiems pacientams, kurie netoleruoja kitų geriamųjų ir (arba) intraveninių priešgrybelinių vaistų arba kurių gydymas šiais vaistais buvo neveiksmingas, diagnozuoto Malasezijų genties grybelių sukeliama folikulito, galvos odos mikozės bei lėtinės gleivinės ir odos kandidozės gydymo indikacijas.

Siekdamas sumažinti riziką, rinkodaros leidimo turėtojas, be kita ko, pasiūlė apriboti ketokonazolo išrašymo tvarką, leidžiant šį vaistą išrašyti tik tiems gydytojams, kurie turi retų grybelinių odos ligų ir retų paprastų grybelinių ligų formų gydymo patirties, taip pat apriboti šio vaisto vartojimą, t. y. nustatyti trumpą gydymo laikotarpį ir leisti juo gydyti tik jautrių ligų sukėlėjų (*Candida*) sukeltas infekcijas, ir geriau informuoti apie keliamą riziką.

Apsvarstęs rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į jau įgyvendintus apribojimus ir įspėjimus, pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant sumažinti riziką iki priimtino lygio. Taip pat nuspręsta, kad negalima tinkamai pagrįsti apriboto šio vaisto vartojimo.

CHMP prašymu, 2012 m. rugsėjo 3 d. sušauktas priešinfekcinių vaistų ekspertų mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis. Ekspertų paprašyta aptarti, ar, atsižvelgiant į visą turimą medžiagą, yra kokia nors apribota indikacija, kuriai esant ketokonazolo naudos ir rizikos santykį būtų galima laikyti teigiamu, ir visų pirma apsvarstyti rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą apribotą indikaciją. Ekspertai vienbalsiai nutarė, kad nėra jokių mokslinių įrodymų, kuriais remiantis būtų galima pritarti rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui dėl peržiūrėtos indikacijos.

SAG laikėsi nuomonės, kad nėra jokių duomenų, kuriais būtų galima patvirtinti ketokonazolo veiksmingumą, jei kitos gydymo priemonės (įskaitant kitus azolų grupės vaistus) buvo neveiksmingos arba buvo nustatytas ligos sukėlėjų atsparumas. Iš tiesų, SAG nuomone, naujesnių sisteminių priešgrybelinių vaistų poveikis turėtų būti pranašesnis už ketokonazolo. Be to, ekspertai abejoja, ar ketokonazolas būtų naudingas, nustačius ligos sukėlėjų atsparumą tos pačios grupės vaistams, kadangi kryžminis atsparumas yra dažnas reiškinys, o duomenų apie galimą ligos sukėlėjų jautrumą ketokonazolui, nustačius atsparumą kitiems azolams, trūksta. Be to, jautrumo ketokonazolui tyrimai šiuo metu komerciškai neprieinami.

Taip pat SAG laikėsi nuomonės, kad dėl farmakokinetinių ir farmakodinaminių charakteristikų ketokonazolas turi tokių pačių trūkumų, kaip kitos sisteminio poveikio priešgrybelinės gydymo priemonės (pvz., nedidelė absorbcija, pasiskirstymas), o jo sąveikos su kitais vaistais charakteristikos gali būti dar prastesnės.

Visi ekspertai sutarė, kad ketokonazolo saugumo charakteristikos yra prastesnės, nei kitų sisteminio poveikio priešgrybelinių gydymo priemonių, ir kad nėra jokių įrodymų, kad šį vaistą tiktų vartoti tais atvejais, kai kiti azolai netoleruojami. Galiausiai SAG pripažino, kad labai retais atvejais ketokonazolą būtų galima vartoti kaip paskutinę galimą gydymo priemonę. Tačiau ekspertai vienbalsiai sutiko, kad tokie atvejai neturi realaus pagrindo ir kad nėra jokių mokslinių įrodymų šiai galimybei pagrįsti. Be to, tokiais atvejais vartojant ketokonazolą, gydymą tikriausiai reikėtų kartoti ar tęsti ilgą laiką, o tai – dėl šio junginio hepatotoksiškumo charakteristikų – SAG nariams keltų nerimą.

Nors bendrovės pastangos pagrįsti ketokonazolo vartojimą taikant skubią pagalbinę terapiją vietoj gydymo kitais azolais sergant paviršinėmis grybelinėmis infekcijomis buvo pripažintos, vertinimui pateikta labai nedaug klinikinių atvejų, kurių duomenų nepakako siekiant patvirtinti vaisto naudą taikant skubią pagalbinę terapiją taip, kaip nurodė bendrovė.

Be to, paraiškoje nurodytos indikacijos susijusios su paviršinėmis grybelinėmis infekcijomis, kurios daugiausia pasireiškia ant odos (ir gleivinės – lėtinės gleivinės ir odos kandidozės atveju), ir nors negalima paneigti dėl tokių infekcijų patiriamos socialinės naštos ir jų sukeltų nepatogumų, vertinant šio vaisto hepatotoksiškumą, reikia atsižvelgti ir į tai, kad šios infekcijos dažniausiai yra lengvos formos.

Atsižvelgus į visą tai, kas minėta pirmiau, CHMP nepavyko nustatyti aplinkybių, kurioms susiklosčius būtų galima pateisinti pacientui geriamojo ketokonazolo keliamą hepatotoksiškumo riziką.

Bendroji išvada

Komitetui nepavyko nustatyti grybelinės infekcijos, kurią gydant šio vaisto hepatotoksiškumas būtų ne toks reikšmingas, kaip tinkamai įrodyta jo nauda, todėl komiteto nariai priėjo prie išvados, kad geriamojo ketokonazolo nauda jį vartojant pagal visas pirmiau išvardytas su grybelinėmis infekcijomis susijusias indikacijas nėra didesnė už keliamą riziką.

Remdamasis šiomis išvadomis, komitetas rekomendavo sustabdyti visų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, rinkodaros leidimų galiojimą.

Išsiskyrusios nuomonės pateikiamos III priede.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis apie geriamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, veiksmingumą ir saugumą, visų pirma duomenis, susijusius su hepatotoksiškumo rizika, kuriuos rinkodaros leidimo turėtojai pateikė raštu ir žodžiu;
- komitetas laikėsi nuomonės, jog turimi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, po pateikimo rinkai gautų spontaninių pranešimų apie pavienius atvejus, farmakologinių epidemiologinių tyrimų ir literatūroje paskelbta informacija patvirtina geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, vartojimo sąsają su didele rimto hepatotoksiškumo rizika, kurią geriausiai įrodo mirtinų ir gyvybei pavojingų hepatotoksiškumo atvejų priežastinių ryšių vertinimų duomenys;
- komitetui nepavyko nustatyti grybelinės infekcijos, kurią gydant šio vaisto hepatotoksiškumas būtų ne toks reikšmingas, kaip tinkamai įrodyta jo nauda; komitetas atkreipė dėmesį, kad šiuo metu yra kitų grybelinių infekcijų gydymo priemonių pasirinkimo galimybių, kuriomis galima pasinaudoti;
- komitetui nepavyko nustatyti daugiau tinkamų priemonių, kurios sumažintų nuo grybelinės infekcijos vartojamo geriamojo ketokonazolo keliamą riziką iki priimtino lygio;

dėl šių priežasčių komitetas priėjo prie išvados, kad geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, naudos ir rizikos santykis gydant grybelines infekcijas nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja sustabdyti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimų galiojimą.

Sustabdyto rinkodaros leidimo (-ų) galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos III priede.