

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Ketokonazolu tablešu un iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā pirmo reizi reģistrēja 1980. gada decembrī. Pēc tam reģistrēja lokāli lietojamas zāļu formas, piemēram, krēmu/ziedi/šampūnu. Lokāli lietojamās zāļu formas šajā pārskatīšanā neiekļāva.

Eiropā ketokonazola iekšķīgi lietojamās zāļu formas ir reģistrētas 20 dalībvalstīs, kā arī Islandē un Norvēģijā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks komerciālu apsvērumu dēļ reģistrācijas apliecības ir atsaucis vairākās dalībvalstīs, un Eiropas Ekonomikas zonā aizvien ir pieejama vienīgi 200 mg tablešu zāļu forma. Ketokonazola 20 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai un ketokonazola 100 mg tabletes vairs nav reģistrētas nevienā Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalstī.

Eiropas Savienībā ketokonazolu saturošām zālēm apstiprinātās indikācijas dalībvalstīs ir dažādas. Oriģinālzāļu ražotāja uzņēmuma pamatdatu dokumenta (*Company Core Data Sheet – CCDS*) spēkā esošajā versijā ir iekļautas šādas terapeitiskās indikācijas:

Dermofītu un/vai rauga sēnišu izraisītas ādas, matu un gļotādu infekcijas, kuras nav iespējams ārstēt lokāli bojājuma lokalizācijas vai apjoma dēļ, vai dziļa ādas infekcija.

- *Dermofitoze*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Ādas kandidoze*
- *Hroniska ādas un gļotādu kandidoze*
- *Mutes dobuma, rīkles un barības vada kandidoze*
- *Hroniska recidivējoša vagināla kandidoze*

Sistēmiskas sēnišu infekcijas

Centrālajā nervu sistēmā ketokonazols nenokļūst viegli. Tādēļ sēnišu izraisītu meningītu ar iekšķīgi lietotu ketokonazolu nevajadzētu ārstēt.

- *Parakokcidioidomikoze*
- *Histoplazmoze*
- *Kokcidioidomikoze*
- *Blastomikoze*

Ieteikumi par devām pieaugušajiem dalībvalstīs lielākoties ir vienādi – 200 mg dienā, ko var palielināt līdz 400 mg gadījumos, kad nav atbilstošas atbildes reakcijas. Arī bērniem ieteikumi par devām lielākoties ir vienādi – 100 mg dienā bērniem, kuri sver 15–30 kg, un tāda pati deva kā pieaugušajiem bērniem, kuri sver vairāk par 30 kg.

Ārstēšanas ilgums ir no piecām dienām pēc kārtas (vaginālas kandidozes gadījumā) līdz sešiem mēnešiem sistēmisku sēnišu infekciju, piemēram, parakokcidioidomikozes un histoplazmozes gadījumā.

2011. gadā Francijas valsts kompetentās iestādes sagatavotajā pārskatā secināts, ka spontānie ziņojumi un literatūras dati liecina, ka iekšķīgi lietots ketokonazols ir saistīts ar izteiktu hepatotoksicitāti. Risks ir augstāks, nekā novērots, lietojot citus pretsēnišu līdzekļus.

Laika posmā no 1985. līdz 2010. gadam Francijas Farmakovigilances reģionālo centru tīklam ziņots par aptuveni simts aknu darbības traucējumu gadījumiem, lietojot iekšķīgi ketokonazolu, tostarp par neprecizētu hepatītu, toksisku hepatītu, citolītisku hepatītu, holestātisku hepatītu un aknu mazspēju.

Turklāt, pārskatot literatūru, konstatētas vairāk nekā 100 publikācijas par ketokonazola hepatotoksicitāti. Akūti bojājumi galvenokārt bija saistīti ar citolīzi, un to gadījumā var būt nopietnas sekas, tostarp nepieciešama aknu transplantācija. Dažos gadījumos konstatēja atkārtotu reakciju pēc zāļu lietošanas atsākšanas. Literatūrā minētā akūtu bojājumu sastopamība ir dažāda, robežās no 1/2000 zāļu iedarbībai pakļauta pacienta līdz 12 %.

Pamatojoties uz literatūras pārskatu, ketokonazols, šķiet, bija vienīgais pretsēnīšu līdzeklis, kas saistīts ar hronisku hepatītu un cirozi.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Francijas aģentūra 2011. gada jūnijā uzskatīja, ka iekšķīgi lietota ketokonazola ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, apturēja Francijā izsniegto reģistrācijas apliecību darbību un informēja veselības aprūpes speciālistus un sabiedrību par izdarītajiem secinājumiem. Līdztekus tam 2011. gada 1. jūlijā Francija ierosināja pārskatīšanu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP tika izteikts lūgums sniegt atzinumu par to, vai iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

Drošums

Lai novērtētu ketokonazola vispārējo drošumu, vērtēja atbilstošos preklīniskos pētījumos, klīniskos pētījumos, pēcreģistrācijas spontānos gadījumu ziņojumos, farmakoepidemioloģiskos pētījumos un zinātniskajās publikācijās iegūto informāciju. Īpašu uzmanību pievērta hepatotoksicitātes jautājumam.

Neklīnisko toksicitātes pētījumu rezultāti liecināja, ka primārie mērķa orgāni ir aknas un endokrīnā sistēma. Reģistrācijas apliecības īpašnieks detalizēti apsprieda hepatotoksicitātes mehānismu, ko plaši pamato 1986. – 2007. gada zinātnisko publikāciju dati. Konstatēti vairāki iespējami šīs toksicitātes mehānismi, bet pilnīgas skaidrības aizvien nav.

Iekšķīgi lietota ketokonazola klīnisko drošumu vērtēja 4735 pētāmām personām 92 uzņēmuma sponsorētos ketokonazola tablešu (vai suspensijas) klīniskos pētījumos, lietojot to dažādu sēnīšu infekciju ārstēšanai pacientiem vai veselām brīvprātīgām pētāmām personām. Pamatojoties uz šo analīzi, saskaņā ar zāļu aprakstos (ZA) bieži izmantoto biežuma klasifikāciju aprēķinātais risks jebkādam aknu funkcionālo testu rezultātu novirzēm bija atbilstošs grupai "bieži" ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un hepatītam un/vai dzeltei – atbilstošs grupai "reti" ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$).

Līdz 2011. gada 15. jūlijam, veicot saskaņā ar *MedDRA* (redakcija 14.0) ieteiktajiem terminiem kodēto nevēlamo blakusparādību kumulatīvu meklēšanu standartizētās *MedDRA* anketās (*SMQ*), saistībā ar aknu darbības traucējumiem (plašākā nozīmē) konstatēja 1512 gadījumus, no kuriem 1505 gadījumi atbilda *SMQ* papildanketā norādītiem ar zālēm saistītiem aknu darbības traucējumiem (visaptveroša meklēšana, izslēdzot ar zālēm nesaistītus gadījumus, piemēram, iedzimtus, ar infekciju, alkoholu vai grūtniecību saistītus traucējumus).

No 1505 interesējošiem gadījumiem 880 (58 %) bija medicīniski apstiprināti smagi gadījumi, tostarp bija 18 dzīvībai bīstami gadījumi bez jaucējfaktoru ietekmes, tādēļ tie apliecina cēlonisko saistību ar ketokonazolu. Pēc 2006. gada, t. i., pēc uzņēmuma pamatdatu dokumenta atjaunināšanas, kad tajā tika ieviestas būtiskas izmaiņas saistībā ar hepatotoksicitāti, ziņots par septiņiem letāliem/dzīvībai bīstamiem gadījumiem.

Vairākos epidemioloģiskos pētījumos aprēķinātā simptomātisku aknu reakciju sastopamība, veicot ārstēšanu ar iekšķīgi lietotu ketokonazolu, bija no 1/10 000 līdz 1/15 000 pacientu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtais literatūras pārskats un pēcreģistrācijas dati liecināja, ka

- par hepatotoksicitāti saistībā ar ketokonazolu ziņots, lietojot (vidēji) 200 mg lielu dienas devu, kas ir ieteicamā dienas deva;

- hepatotoksicitātes sastopamība un smagums saistībā ar ketokonazola iekšķīgu lietošanu virspusēju, zemādas un sistēmisku sēnīšu infekciju ārstēšanai ir lielāks nekā lietojot citus pretsēnīšu līdzekļus; tam ir vislielākais akūta aknu bojājuma neapstrādātais sastopamības rādītājs uz 10 000 pacientiem visu citu iekšķīgi lietojamo pretsēnīšu līdzekļu vidū, un tā lietošana ir saistīta ar hroniska hepatīta un cirozes veidošanos (*Chien et al, 1997; Garcia et al, 1999*);

- lietojot ketokonazolu, hepatotoksicitāte parasti rodas 1–6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (55 % gadījumu, kad dokumentēts hepatotoksicitātes rašanās laiks), bet par tās rašanos ir ziņots arī agrāk nekā vienu mēnesi (arī dažas dienas) pēc ārstēšanas uzsākšanas (35 % gadījumu, kad dokumentēts hepatotoksicitātes rašanās laiks).

Tika secināts, ka pašlaik, analizējot visus iespējamās hepatotoksicitātes gadījumus iekšķīgi lietotu ketokonazolu saturošu zāļu gadījumā, tiek iegūts apstiprinājums smagas hepatotoksicitātes riskam saistībā ar ketokonazola iekšķīgu lietošanu, ko vislabāk apliecina letālu/dzīvībai bīstamu hepatotoksicitātes gadījumu etioloģijas novērtējumi.

Iedarbīgums

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza detalizētu ziņojumu par iekšķīgi lietota ketokonazola iedarbīgumu apstiprinātās indikācijas gadījumā.

Kopumā klīniskie pētījumi, kas iesniegti, lai apliecinātu iekšķīgi lietota ketokonazola iedarbīgumu, bija ierobežoti un nebija veikti saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām. Šis jautājums nav atrisināts, jo ketokonazols kopš 2001. gada nav izmantots aktīvai salīdzināšanai ar jaunākām zālēm.

Pētījumi par ketokonazola iedarbīgumu *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* un *Tinea Manuum* gadījumā bija nepietiekami.

Tāpat nebija pietiekami daudz pierādījumu, kas apliecinātu vai noliegtu jebkāda pretsēnīšu līdzekļa sniegto ieguvumu, ārstējot kandidozi, un pētījumi, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki bija iesnieguši, lai apliecinātu ketokonazola iedarbīgumu citu *Candida* sugu infekciju gadījumā, bija ierobežoti.

Ņemot vērā iedarbīguma līmeni un vājo izkliedi centrālajā nervu sistēmā, lietojot ketokonazolu sistēmisku mikožu gadījumā, pacientiem varētu nebūt nodrošināta optimāla ārstēšana saskaņā ar terapeitiskajām vadlīnijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja atsaukt visas indikācijas, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar lielākām devām, piemēram, sistēmiskas mikrozes, kuru gadījumā nepieciešama sešus mēnešus ilga vai ilgāka ārstēšana, ņemot vērā faktu, ka par hepatotoksicitāti parasti ziņots pēc plašas kumulatīvas ketokonazola iedarbības, un ierobežot lietošanu *Malassezia Folliculitis*, *Tinea Capitis* un hroniskas ādas un gļotādu kandidozes gadījumā tikai pacientiem, kuriem radusies nepanesība vai nav bijusi atbildes reakcija pret alternatīvu perorālu un/vai i. v. pretsēnīšu terapiju. Lai pierādītu ketokonazola efektivitāti šo indikāciju gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza informāciju par kopumā 40 gadījumiem, 19 gadījumi bija konstatēti klīnisko vizīšu laikā pie diviem speciālistiem, kuri veidoja šādu pacientu reģistru, un 21 gadījums bija konstatēts, pārskatot zinātniskās publikācijas. Visi gadījumi, izņemot piecus *Tinea Capitis* gadījumus (neviens *Malassezia Folliculitis* gadījums), atbilda

hroniskai ādas un gļotādu kandidozei (n=16). Turklāt informācija par šiem gadījumiem bija iegūta no vecām (laika posmā no 1980. līdz 1986. gadam) publikācijām, bet pacientu ārstēšana pēdējo vairāk nekā 25 gadu laikā varētu būt mainījusies. Jāņem vērā, ka ketokonazols bija pieejams kopš 1982. gada, bet flukonazols un itrakonazols kļuva pieejami vēlāk, 20. gadsimta 90. gados.

Ieguvumu un riska attiecība

Iespējamā hepatotoksicitāte ir azolu pretsēnīšu līdzekļu grupai raksturīga iezīme, un par to saistībā ar ketokonazolu ziņots jau sen vairākās neklīniskās un klīniskās atsaucēs.

Pašlaik, analizējot visus iespējamās hepatotoksicitātes gadījumus iekšķīgi lietotu ketokonazolu saturošu zāļu gadījumā, tiek iegūts apstiprinājums smagas hepatotoksicitātes riskam saistībā ar ketokonazola iekšķīgu lietošanu, ko vislabāk apliecina letālu/dzīvībai bīstamu hepatotoksicitātes gadījumu etioloģijas novērtējumi.

Analīze arī liecināja, ka ketokonazola iekšķīga lietošana bija saistīta ar vislielāko akūta aknu bojājuma nepastrādāto sastopamības rādītāju uz 10 000 pacientiem visu citu iekšķīgi lietojamo pretsēnīšu līdzekļu vidū, kā arī ar hroniska hepatīta un cirozes attīstību.

Ketokonazola izraisītās hepatotoksicitātes mehānisms aizvien nav skaidrs. Tā kā papildu pētījumi nebija iesniegti, hipotēzi, ka liela ketokonazola kumulatīvā deva ir iespējams smagas hepatotoksicitātes riska faktors, šajā stadijā nav iespējams apstiprināt.

Kopumā, lai gan hepatotoksicitāte ir azolu grupai raksturīga iezīme, ketokonazola hepatotoksicitātes kvantitatīvie un kvalitatīvie aspekti rada īpašas bažas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja ketokonazola ieguvumus un risku dermatofitozes (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* un *Tinea Manuum*), *Pityriasis Versicolor*, *Malassezia Folliculitis*, *Candida* sugu infekciju, ādas kandidozes, hroniskas ādas un gļotādu kandidozes, mutes dobuma un rīkles kandidozes, barības vada kandidozes, hroniskas recidivējošas vulvovaginālas kandidozes, sistēmisku mikožu (parakokcidioidomikozes, histoplazmozes, kokcidioidomikozes, blastomikozes) gadījumā un secināja, ka ketokonazolam ir pieņemams drošības profils, lietojot neilgi mazā devā labdabīgu slimību ārstēšanai, bet ka tā ilgstoša lietošana lielās devās atbalstāma vienīgi tad, kad iedarbīgums ir labs un hepatotoksicitātes risku attaisno slimības izraisītā mirstība un smagā saslimstība.

Lai mazinātu risku, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja atsaukt visas indikācijas, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar lielākām devām, piemēram, sistēmiskas mikozes, kuru gadījumā nepieciešama sešus mēnešus ilga vai ilgāka ārstēšana, ņemot vērā faktu, ka par hepatotoksicitāti parasti ziņots pēc plašas kumulatīvas ketokonazola iedarbības, un ierobežot lietošanu *Malassezia Folliculitis*, *Tinea Capitis* un hroniskas ādas un gļotādu kandidozes gadījumā tikai pacientiem, kuriem radusies nepanesība vai nav bijusi atbildes reakcija pret alternatīvu perorālu un/vai i. v. pretsēnīšu terapiju.

Citi reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi bija ierobežojums, ka šīs zāles drīkst parakstīt vienīgi ārsti, kuriem ir pieredze retu ādas sēnīšu slimību un bieži sastopamu sēnīšu slimību retu formu ārstēšanā, kā arī lietošanas ierobežojums: īsi ārstēšanas periodi un ārstēšana vienīgi tad, ja slimību izraisījis jutīgs patogēns (*Candida*), kā arī plašāka informēšana par risku.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, CHMP uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav piemēroti, lai mazinātu risku līdz pieņemamam līmenim, ņemot vērā jau šobrīd noteiktos ierobežojumus un sniegtos brīdinājumus. Komiteja turklāt uzskatīja, ka lietošanas ierobežojumus nav iespējams atbilstoši pamatot.

Pēc CHMP lūguma 2012. gada 3. septembrī notika pretinfekcijas terapijas zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG) sanāksme. Ekspertiem bija jāapspriež ierobežotās indikācijas, kuru gadījumā ieguvumu un riska attiecību pašreizējos klīniskās ārstēšanas apstākļos varētu uzskatīt par pozitīvu, jo īpaši reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto ierobežoto indikāciju. Eksperti vienbalsīgi piekrita, ka nav pietiekami pierādījumu, lai atbalstītu reģistrācijas apliecības īpašnieka pārskatītās indikācijas ierosinājumu.

SAG uzskatīja, ka nav pieejami dati, kas apliecinātu ketokonazola iedarbīgumu, kad ārstēšana ar citiem līdzekļiem (tostarp citiem azoliem) ir bijusi nesekmīga vai ir konstatēta rezistence. SAG uzskatīja, ka paredzams, ka jaunāko sistēmisko pretsēnīšu līdzekļu iedarbība būs labāka nekā ketokonazolam. Turklāt eksperti nesaskatīja ketokonazola pielietojamību apstākļos, kad konstatēta rezistence pret šīs grupas līdzekli(-jiem), jo bieži atklāta krusteniska rezistence un nav pierādījumu par iespējamo jutību pret ketokonazolu, kad veidojas rezistence pret citiem azolu grupas līdzekļiem. Turklāt testi jutības pret ketokonazolu noteikšanai nav komerciāli pieejami.

Tāpat SAG uzskatīja, ka ketokonazola farmakokinētiskās/farmakodinamiskās īpašības rada līdzīgus ierobežojumus kā citi sistēmiski lietoti pretsēnīšu līdzekļi (t. i., ierobežota uzsūkšanās, izkliede), un zāļu mijiedarbības profils būtu pat vēl sliktāks.

Visi eksperti piekrita, ka ketokonazola drošuma profils ir zemāks nekā citiem sistēmiski lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem un nav pierādījumu, ka to varētu lietot tad, kad ir citu azolu grupas līdzekļu nepanesība. SAG atzina, ka ketokonazolu varētu izmantot kā pēdējo ārstēšanas iespēju dažos ļoti retos gadījumos. Tomēr eksperti vienbalsīgi atzina, ka šie gadījumi ir ļoti reti un ka nav pieejamu zinātnisku pierādījumu, lai pamatotu šo ierosinājumu. Turklāt ketokonazols šajos gadījumos būtu jālieto ilgstoši vai atkārtoti, kas radītu SAG bažas, ņemot vērā vielas spēju izraisīt hepatotoksicitāti.

Lai gan uzņēmuma centieni pamatot ketokonazola lietošanu glābšanas terapijai citu azolu grupas līdzekļu vietā tika atzinīgi novērtēti, gadījumu apraksti bija ierobežoti un nav iespējams atbilstoši noteikt uzņēmuma minēto zāļu sniegto ieguvumu glābšanas terapijas veidā.

Turklāt ierosinātās indikācijas ir saistītas ar virspusējām sēnīšu infekcijām, kas skar galvenokārt ādu (arī gļotādas hroniskas ādas un gļotādu infekcijas gadījumā), un, tā kā šāda veida infekciju radītā sociālā slodze/neērtības nav definētas, arī fakts, ka šīs infekcijas lielākoties ir labvēlīgas, ir jāsamēro ar zāļu hepatotoksicitātes līmeni.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, CHMP nevarēja noteikt situāciju, kas varētu attaisnot pacienta pakļaušanu tādām hepatotoksicitātes riskam, kādu rada iekšķīga ketokonazola lietošana.

Vispārējs secinājums

Komiteja nevarēja noteikt sēnīšu infekciju, kuras gadījumā zāļu hepatotoksicitātes līmeni varētu samērot ar atbilstoši pamatotu ieguvumu, tādēļ Komiteja secināja, ka iekšķīgi lietota ketokonazola sniegtie ieguvumi visu iepriekš minēto sēnīšu infekciju ārstēšanas indikāciju gadījumā nepārsniedz iespējamo risku.

Pamatojoties uz šiem secinājumiem, Komiteja ieteica apturēt visu iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

Atšķirīgās nostājas ir izklāstītas III pielikumā.

Reģistrācijas apliecību apturēšanas pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā procedūru, kas veikta atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam iekšķīgi lietojamām ketokonazolu saturošām zālēm;
- Komiteja pārskatīja visus par iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu iedarbīgumu un drošumu pieejamos datus, jo īpaši datus par hepatotoksicitātes risku, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki iesnieguši rakstiski un izklāstījuši mutisko skaidrojumu sniegšanas laikā;
- Komiteja uzskatīja, ka dati, kas pieejami no preklīniskiem pētījumiem, klīniskiem pētījumiem, pēcreģistrācijas spontāniem gadījumu ziņojumiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem un zinātniskajām publikācijām, liecina, ka iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu lietošana ir saistīta ar augstu nopietnas hepatotoksicitātes risku, ko vislabāk apliecina cēloniskās saistības novērtējumi letālas/dzīvībai bīstamas hepatotoksicitātes gadījumos;
- Komiteja nevarēja noteikt sēnīšu infekciju, kuras gadījumā zāļu hepatotoksicitātes līmeni varētu samērot ar atbilstoši pamatotu ieguvumu; Komiteja ņēma vērā, ka pašlaik ir pieejami alternatīvi līdzekļi sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- Komiteja nevarēja konstatēt atbilstošus papildu pasākumus, lai līdz pieņemamam līmenim samazinātu risku, kas saistīts ar iekšķīgu ketokonazola lietošanu sēnīšu infekciju ārstēšanai,

tādējādi Komiteja secināja, ka iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība, ārstējot sēnīšu infekcijas, nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CHMP* iesaka apturēt visu I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecības.

Reģistrācijas apliecības(-u) apturēšanas atcelšanas nosacījumi ir izklāstīti III pielikumā.