

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen oder
gegebenenfalls die Aussetzung der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen unter Berücksichtigung der genehmigten Indikationen
der einzelnen Arzneimittel**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nicergolin enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Am 18. Januar 2012 leitete Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für folgende Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel ein: Dihydroergocryptin/Koffein, Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin und Nicergolin. Nach einer im Jahr 2011 auf nationaler Ebene durchgeführten Prüfung der Pharmakovigilanz zeigten neue Spontanmeldungen, die zu einigen dieser Arzneimittel eingegangen waren, schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus, und Frankreich war der Ansicht, dass diese Sicherheitsbedenken nicht durch die eingeschränkten Wirksamkeitsnachweise ausgeglichen werden. Daher wurde der CHMP um ein Gutachten zur Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ergot-Derivaten enthaltenden Arzneimitteln im Hinblick auf die nachfolgend angeführten Indikationen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten:

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)
- Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II)
- Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom
- Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathien vaskulären Ursprungs
- Prävention von Migräne-Kopfschmerz
- Orthostatischer Hypotonus
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Nicergolin ist ein halbsynthetisches Ergolin-Derivat, das scheinbar folgende Wirkungen hat: (I) als α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist bewirkt es eine Vasodilatation und steigert den arteriellen Blutfluss; (II) es verbessert die Funktion cholinerg und catecholaminerger Neurotransmitter; (III) es hemmt die Thrombozytenaggregation; (IV) es fördert die Stoffwechselaktivität, was wiederum zu einem erhöhten Sauerstoff- und Glucoseverbrauch führt und (V) es hat neurotrophe und antioxidative Eigenschaften.

Von den zugelassenen Indikationen der Nicergolin enthaltenden Arzneimittel sind die nachfolgend angeführten Indikationen diejenigen, die Gegenstand dieses Befassungsverfahrens waren und in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen sind (der spezifische Wortlaut kann je nach Arzneimittel variieren):

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)
- Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II)
- Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom
- Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathien vaskulären Ursprungs
- Prävention von Migräne-Kopfschmerz

Demenz und mit Demenz in Zusammenhang stehende Indikationen wurden in diesem Befassungsverfahren nicht berücksichtigt.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien vor, einschließlich Daten, die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten zudem ihre eigenen Übersichten und kritischen Zusammenfassungen von allen Spontanberichten über fibrotische Reaktionen (kardial mit oder ohne pulmonale arterielle Hypertonie, pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal etc.) und Ergotismus im Zusammenhang mit ihren Ergot-Derivaten enthaltenden Arzneimitteln vor. Eine Übersicht über alle sonstigen verfügbaren Daten (d. h. Literaturdaten, präklinische Daten und sonstige klinische Daten, einschließlich epidemiologischer Studien), die für die Bewertung des Risikos für Fibrose relevant waren, wurde, wo dies möglich war, vorgelegt.

Der CHMP berücksichtigte die gesamten verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nicergolin.

Klinische Wirksamkeit

Was die Wirksamkeit für die Indikation „*Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)*“ betrifft, stammten die vorgelegten Wirksamkeitsdaten überwiegend aus veröffentlichten Studien, die an Patienten mit Demenz (Alzheimer-Demenz, Multiinfarktdemenz, vaskuläre Demenz, Parkinson-Krankheit etc.) durchgeführt worden waren, wobei Demenz allerdings nicht Gegenstand dieses Befassungsverfahrens war.

Insgesamt wiesen die Studien ein angemessenes Design (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) auf. Die Diagnosen wurden während der Studien nach Klassifikationskriterien festgelegt und die primären Wirksamkeitsskalen wurden a priori definiert (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nicergolin und Placebo zugunsten von Nicergolin.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Nicergolin am umfangreichsten im Rahmen einer von Winblad et al im Jahr 2008 durchgeführten Metaanalyse geprüft wurde. In der Tat wird in dieser veröffentlichten Arbeit die Metaanalyse von 13 doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studien beschrieben, die von der Cochrane Collaboration im Jahr 2001 durchgeführt wurde. Diese Übersichtsarbeit von Cochrane zur Wirksamkeit von Nicergolin bezieht sich auf Patienten mit leichter bis moderater Demenz und liegt daher ebenfalls außerhalb des Geltungsbereichs dieses Verfahrens.

Der CHMP hob hervor, dass keine der Studien für die Prüfung der betreffenden speziellen Indikation [*symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)*] ausgelegt war und dass die Aussagekraft der Daten zusätzlich durch Publikationsverzerrungen und aufgrund einer veränderten Auffassung im Hinblick auf angemessene Kriterien für eine derzeit geltende Diagnosestellung geschwächt wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zudem Daten aus sechs klinischen Vergleichsstudien zur senilen zerebralen Insuffizienz sowie eine Kurzbeschreibung einer nicht vergleichenden Studie und von drei Beobachtungsstudien vor, um die Wirksamkeit von Nicergolin in der spezifischen Indikation „*Symptomatische Behandlung von leichten, vaskulär bedingten kognitiven Störungen bei älteren Patienten*“ zu untermauern. Der CHMP war der Ansicht, dass auf der Grundlage dieser Daten insgesamt gewisse Belege für eine günstige Auswirkung von Nicergolin auf die Kognition und das Verhalten von Patienten mit seniler zerebraler Insuffizienz unterschiedlicher Ursache vorliegen. Allerdings ist die klinische Relevanz unbekannt. In Anbetracht der begrenzten Informationen, die aus diesen Studien vorgelegt wurden (es wurde lediglich eine Zusammenfassung dieser Studien eingereicht), der unklaren Ein- bzw. Ausschlusskriterien und der angewandten statistischen Analysen lässt sich anhand der vorgelegten Daten keine Schlussfolgerung ziehen.

Der CHMP gelangte folglich zu der Auffassung, dass sich anhand der vorgelegten Daten keine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von Nicergolin als „*symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)*“ ziehen lässt.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe einberufen, in deren Rahmen die Experten auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob dieser Stoff in der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen) eine Rolle spielt. Die Gruppe hob hervor, dass die beantragte Indikation in der klinischen Praxis nicht mehr angewendet wird, und derzeit aus klinischer Sicht keine Beweise dafür vorliegen, dass es in der Behandlung von kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten einen therapeutischen Bedarf für diesen Wirkstoff gibt.

Bezüglich der Indikation „*Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II)*“ wurden keine Daten vorgelegt und deshalb betrachtete der CHMP diese Indikation als nicht untermauert.

Was die Indikation „Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom“ betrifft, wurde Nicergolin in den vorgelegten Studien nicht wirklich an Patienten mit dieser spezifischen Indikation bewertet, vielmehr wurden die Studien an Patienten mit peripherer Arterienerkrankung durchgeführt. Die Population war zudem hohen Alters und litt unter Claudicatio intermittens. Dies spiegelt die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untermauerte Indikation nicht präzise wider. Allerdings zog der CHMP in Erwägung, ob einige dieser Studien zur Stützung der Indikation „Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II)“ herangezogen werden könnten. In den vorgelegten Studien wurde Nicergolin für die orale oder parenterale Anwendung bewertet. Darüber hinaus waren für diese Studien heterogene Wirksamkeitsendpunkte festgelegt worden, darunter: Kälteempfindlichkeit, peripherer Blutfluss, Gehstrecke, Schmerz, Lebensqualität. Bei der Mehrzahl der Studien, die nach der Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt worden waren, handelte es sich um sehr alte Studien mit mangelhafter methodischer Qualität, die insbesondere nicht randomisiert waren und eine geringe Patientenzahl umfassten. Demzufolge sind die Zuverlässigkeit und die klinische Relevanz der Studien fraglich. Der CHMP war deshalb der Auffassung, dass diese wesentlichen methodischen Mängel jedwede Schlussfolgerung über die Wirksamkeit von Nicergolin (oral oder parenteral) beim Raynaud-Syndrom und in umfassenderem Maße bei peripheren Durchblutungsstörungen ausschließen.

Hinsichtlich der Indikationen „Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs“ und „akute Retinopathien vaskulären Ursprungs“ hob der CHMP hervor, dass positive klinische Ergebnisse (insbesondere im Hinblick auf die Steigerung der Sehschärfe) hauptsächlich in einer unverblindeten Langzeitstudie beschrieben wurden, die in einer ambulanten Praxis für Augenheilkunde an 213 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitserscheinungen (z. B. Netzhautdegeneration, entzündliche Erkrankungen der Netzhaut und des Sehnervs, arterielle und venöse Gefäßverschlüsse, Glaukom) (Hasslinger, 1986) durchgeführt wurde. Besserungen der Sehschärfe wurden auch in der Ganescu-Studie (46 Patienten mit unterschiedlichen Augenleiden) berichtet, die jedoch nicht vergleichend war. Daher war der CHMP trotz der positiven Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich der Steigerung der Sehschärfe unter einer Behandlung mit Nicergolin der Auffassung, dass aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer Placebo-Kontrolle anhand dieser klinischen Ergebnisse, die sich auf heterogene Daten bezogen, welche auf kleine Patientenreihen mit unterschiedlichen Augenleiden gestützt waren, keine solide Schlussfolgerung gezogen werden könne. Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass manche Studien bei den untersuchten Patientengruppen zwar einige positive Ergebnisse aufzeigten, die Zuverlässigkeit und klinische Relevanz der Ergebnisse jedoch angesichts der unangemessenen Methodik fraglich sind. Deshalb kann im Hinblick auf den Wirksamkeitsnachweis für die zur Beurteilung stehenden Indikationen keine der Studien als eindeutig unterstützend betrachtet werden.

Was die Indikation „Prävention von Migräne-Kopfschmerz“ betrifft, stammen die zu Migräne-Kopfschmerz verfügbaren Daten aus unverblindeten Studien, die an einer geringen Anzahl von Patienten (40 und 17 Patienten) durchgeführt worden waren. Vierzig (40) Patienten mit Migräne wurden in einer unverblindeten klinischen Studie beurteilt, welche nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurde (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Die Mehrzahl dieser Patienten war zuvor mit verschiedenen Arzneimitteln gegen Migräne, wie etwa Dihydroergotamin, Pizotifen und Propranolol, behandelt worden, die jedoch keine zufriedenstellende Wirkung zeigten. Bei Studieneintritt litten die Patienten unter 1-3 Migräneanfällen pro Woche. Den Patienten wurden über die ersten 10 Tage 10 mg Nicergolin dreimal täglich verabreicht, gefolgt von 5 mg dreimal täglich über 3-5 Wochen. Eine vollständige Linderung der Migräneanfälle wurde bei 45 % der Patienten erreicht, während eine Abnahme der Migräneanfälle um mindestens 50 % bei 18 % der Patienten auftrat. Nicergolin wurde zudem an 17 Patienten mit Migräne zur Prävention der Anfälle verabreicht (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). In 8 Fällen wurde eine vollständige Remission erzielt und in 3 Fällen konnten die Häufigkeit und die Intensität der Anfälle signifikant reduziert werden. In sechs Fällen war die Behandlung unwirksam. Diese Daten wurden vom CHMP als unzureichend erachtet, um auf eine positive Wirkung von Nicergolin in der Prävention von Migräne-Kopfschmerz zu schließen.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe einberufen, in deren Rahmen die Experten auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob dieser Stoff in der Prävention von Migräne-Kopfschmerz eine Rolle spielt. Auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung war die Gruppe der Ansicht, dass es keine spezielle Population gibt, die aus der Behandlung mit diesem Wirkstoff einen Nutzen bei der Prävention von Migräne-Kopfschmerz ziehen könnte. Deshalb war die Gruppe der Auffassung, dass es keine eindeutig definierte Population gibt, die nicht ausreichend auf eine standardmäßige Behandlung zur Prävention von Migräne anspricht und somit einen therapeutischen Bedarf an dieser Substanz als alternative Behandlung bzw. Letztlinienbehandlung aufweisen würde.

Klinische Sicherheit

Es ist anerkannt, dass Ergot-Derivate Fibrosen induzieren können, insbesondere Herzklappenfibrosen. Der Zusammenhang zwischen einer Fibrose und der Aktivierung von serotoninergen Rezeptoren, insbesondere der durch Ergot-Derivate vermittelten Aktivierung von 5-HT_{2B}-Rezeptoren, ist in der Literatur eingehend beschrieben. Der Agonismus an 5-HT_{2B}-Rezeptoren induziert eine Proliferationsantwort und eine Mitogenität der Zellen, die diesen Rezeptor exprimieren, was zur Fibrogenese führt. Insgesamt könnte die unterschiedliche Affinität zu serotoninergen Rezeptoren im Zusammenhang mit den verschiedenen Ergot-Derivaten und therapeutischen Dosen, die angewendet wurden, eine Erklärung für die unterschiedlichen Melderaten liefern, die im Hinblick auf die fibrotischen Reaktionen beobachtet wurden. Auch wenn es aus pharmakologischer Sicht äußerst plausibel ist, dass als 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten wirkende Ergot-Derivate eine „serotonerge“ Herzklappenerkrankung, die einer durch Karzinoide verursachten Herzklappenerkrankung ähnelt, oder fibrotische Läsionen anderer Gewebe induzieren können, muss deshalb daran gedacht werden, dass einige Ergot-Derivate keine 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten sind. Daher können andere fibroseinduzierende Mechanismen nicht ausgeschlossen werden, was auf einen Kausalzusammenhang zwischen Fibrose und einem Agonismus an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren und zudem auf eine plausible Wirkung auf Serotonintransporter hindeutet.

Insgesamt sind 30 Fälle im Zusammenhang mit fibrotischen Ereignissen berichtet worden. Hauptlokalisation der Fibrose ist in erster Linie die Lungenregion, gefolgt von den retroperitonealen und kardialen Regionen.

Vier Fälle fibrotischer Ereignisse wurden von der Analyse ausgeschlossen. In fünf Fällen war aufgrund unzureichender Informationen keine aussagekräftige Bewertung möglich.

Bei den übrigen 21 Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen Nicergolin und dem fibrotischen bzw. potenziellen fibrotischen Ereignis nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen trat das Ereignis innerhalb eines Zeitraums von 5 Monaten bis 30 Jahren nach der Behandlung mit Nicergolin ein. Das Alter der Patienten lag beim Auftreten des Ereignisses zwischen 59 und 90 Jahren. Wo entsprechende Dokumentationen vorlagen, war angegeben, dass die Reaktionen unter der empfohlenen täglichen Dosis auftraten.

Im Hinblick auf Fälle pulmonaler Reaktionen sprechen die sich abzeichnenden Fallzahlen und die in 10 Fällen ohne Störfaktor nach dem Absetzen von Nicergolin beobachtete Besserung dafür, dass Nicergolin eine ursächliche Rolle spielt, insbesondere in 5 Fällen, in denen die Besserung zusätzlich durch Röntgenaufnahmen oder Scannings bestätigt wurde. Wo entsprechende Dokumentationen vorlagen, war angegeben, dass die Besserung innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 10 Monaten nach dem Absetzen von Nicergolin beobachtet wurde. In vier Fällen trat die Besserung ohne eine Behandlung mit einem Kortikoid ein.

Im Hinblick auf die peritoneale und kardiale Fibrose war der CHMP der Ansicht, dass eine ursächliche Rolle von Nicergolin nicht auszuschließen ist. Der CHMP hob hervor, dass auch eine verminderte Meldung unerwünschter Ereignisse zu vermuten wäre, wenn man Folgendes bedenkt:

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer Substanz, die seit langer Zeit vermarktet wird, werden im Allgemeinen seltener berichtet.
- Fibrose ist zudem eine langsam und schleichend verlaufende Reaktion, die nach einem langen Behandlungszeitraum auftritt und spät diagnostiziert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nicergolin angesichts der Fälle, die über eine im frühen Stadium schwer diagnostizierbare (verspätete Symptome) und vermutlich unterberichtete Reaktion gemeldet wurden, und der Anwendung des Arzneimittels in der zugelassenen Dosierung sowie unter gleichzeitiger Berücksichtigung des plausiblen pharmakologischen Profils als Wirkstoff erachtet wird, der mit einem Risiko für fibrotische Reaktionen verbunden ist. Angesichts der Tatsache, dass Fibrose eine ernsthafte lebensbedrohende Reaktion ist, welche nach einem langen Behandlungszeitraum mit Nicergolin (ein Arzneimittel, das für Indikationen angewendet wird, die eine langfristige Behandlung erfordern) beobachtet wird, wirkt sich dies zudem auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel aus. Darüber hinaus wurden im Rahmen der in Frankreich im Jahr 2011 durchgeführten Erhebung neue Fälle ermittelt, die zeigen, dass die derzeit angewendeten Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichen, um die Entstehung fibrotischer Reaktionen zu vermeiden.

Im Hinblick auf Ergotismus wurden in der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Fälle ermittelt, in denen die bevorzugte Bezeichnung Ergotismus im

Zusammenhang mit Nicergolin berichtet wurde. Ungeachtet dessen legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch eine Analyse vor, die alle Spontanmeldungen aus den vergangenen 40 Jahren umfasste (n=390, einschließlich 205 medizinisch bestätigter Fälle). Es wurden neunzig (90) Fälle ermittelt, die Angaben umfassten, welche auf Symptome oder Ergotismus hindeuten könnten. Diese umfassten mitunter: Parästhesie, Formikation (Ameisenlaufen), Kribbeln, intestinale/zerebrovaskuläre/periphere/linguale Ischämie, Angina pectoris, Koronarerkrankung, Thoraxschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Kältegefühl, Thrombose, Hirnschlag, Gangrän, Nekrose, Vasokonstriktion/Vasospasmus, Zyanose, Myalgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Vertigo, Hypästhesie, Taubheitsgefühl, Kopfschmerz, Verwirrung, Halluzinationen. Deshalb war der CHMP der Auffassung, dass die Möglichkeit, dass diese Angaben tatsächlich der Entwicklung von Ergotismus entsprechen, nicht ausgeschlossen werden kann.

Der CHMP prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung: die Einfügung von Informationen bezüglich Fibrose und Ergotismus in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Allerdings reicht die Angabe von Informationen zu diesen Ereignissen nicht aus, um zu verhindern, dass einige Patienten während der Behandlung Fibrose oder Ergotismus entwickeln. Insgesamt war der CHMP der Ansicht, dass angesichts der sehr begrenzten Wirksamkeitsdaten kein Umstand es rechtfertigen könnte, einen Patienten dem Risiko für Fibrose und Ergotismus auszusetzen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nicergolin enthaltenden Arzneimitteln gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG für die symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen), die Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II), die Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom, die Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs, die Behandlung akuter Retinopathien vaskulären Ursprungs und die Prävention von Migräne-Kopfschmerz nicht günstig ist.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel durchgeführt.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle Daten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratungsgruppe.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen oder Ergotismus und Nicergolin nicht ausgeschlossen werden kann. Die verfügbaren Daten deuten in der Tat auf einen solchen Zusammenhang hin. Die Schwere solcher Nebenwirkungen und deren möglicherweise tödlicher Ausgang werden hervorgehoben.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass das Beweismaterial für eine klinische relevante Wirksamkeit von Nicergolin in den gegenwärtig bewerteten Indikationen äußerst begrenzt ist, und der mögliche Nutzen für Patienten in diesen Indikationen daher gegenüber dem nachgewiesenen Risiko überwiegt.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Nicergolin enthaltende Arzneimittel:
 - ist für die symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen) nicht günstig;

- ist für die Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II) nicht günstig;
- ist für die Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom nicht günstig;
- ist für die Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs nicht günstig;
- ist für die Behandlung akuter Retinopathien vaskulären Ursprungs nicht günstig;
- ist für die Prävention von Migräne-Kopfschmerz nicht günstig –

empfiehlt der CHMP daher im Einklang mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Nicergolin enthaltenden Arzneimittel, d. h. die Streichung der nachfolgend angeführten Indikationen (der spezifische Wortlaut kann je nach Arzneimittel und Land variieren) sowie aller relevanten Bezugnahmen auf diese Indikationen, sofern im Rahmen ihrer Zulassung weitere Indikationen genehmigt wurden:
 - symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen);
 - Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II);
 - Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom;
 - Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs.
 - akute Retinopathien vaskulären Ursprungs;
 - Prävention von Migräne-Kopfschmerz.
- die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Nicergolin enthaltenden Arzneimittel, sofern im Rahmen ihrer Zulassung keine weiteren Indikationen genehmigt wurden. Um die Aussetzung aufzuheben, müssten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine spezifische Patientengruppe bestimmen, bei der der Nutzen des Arzneimittels gegenüber dem Risiko überwiegt.