

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle tai myyntilupien väliaikaiselle peruuttamiselle huomioiden
kunkin valmisteen hyväksytyt käyttöaiheet**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee nisergoliinia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Tammikuun 18. päivänä 2012 Ranska pani vireille direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn, joka koski seuraavia ergot-johdannaisia sisältäviä lääkevalmisteita: dihydroergokryptiini/kofeiini, dihydroergokristiini, dihydroergotamiini, dihydroergotoksiini ja nisergoliini. Kansallisen vuoden 2011 lääketurvakatsauksen jälkeen tehdyissä uusissa spontaaneissa ilmoituksissa raportoitiin joistakin näihin valmisteisiin liittyvistä vakavista fibroosi- ja ergotismitapauksista, ja Ranska katsoi, ettei näyttöä rajallisesta tehosta voida pitää merkittävämpänä kuin kyseistä turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin siis antamaan lausunto siitä, tulisiko ergot-johdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää vai tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan jäljempänä mainittujen käyttöaiheiden osalta:

- Iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)
- Oireenmukaiseen perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liitännäishoito
- Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
- Oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
- Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat
- Migreenipäänsäryn esto
- Ortostaattinen hypotensio
- Laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukainen hoito

Nisergoliini on puolisynteettinen ergoliinijohdannainen, joka näyttää toimivan seuraavasti: (i) α 1-adrenergisten reseptoreiden salpaajana se laajentaa verisuonia ja lisää valtimoiden verenkiertoa; (ii) tehostaa kolinergisten ja katekoliaminergisten välittäjäaineiden toimintaa; (iii) estää verihitaleiden aggregaatiota; (iv) edistää metabolista aktiivisuutta, mikä kuluttaa enemmän happea ja glukoosia; ja (v) sillä on neutrofiaa ja antioksidanttisia ominaisuuksia.

Nisergoliinia sisältävien lääkevalmisteiden hyväksytyistä käyttöaiheista vähintään yhdessä jäsenvaltiossa hyväksyttyjä ja tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluvia käyttöaiheita ovat seuraavat (käyttöaiheen sanamuoto saattaa vaihdella valmistekohtaisesti):

- Iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)
- Oireenmukaiseen, perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liitännäishoito
- Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
- Oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
- Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat
- Migreenipäänsäryn esto

Dementia ja dementiaan liittyvät käyttöaiheet on suljettu pois tästä lausuntomenettelystä.

Myyntiluvan haltijat toimittivat kaikki saatavilla olevat tehoa koskevat tiedot kliinisistä ja havainnoivista tutkimuksista, mukaan lukien alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot. Myyntiluvan haltijat toimittivat myös omat yleiskatsauksensa ja kriittiset yhteenvedot spontaaneista haittavaikutusilmoituksista, jotka koskivat myyntiluvan haltijoiden ergot-johdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä esiintyneitä fibroosi- eli sidekudosreaktioita (esimerkiksi sydänperäisiä, jonka yhteydessä joko esiintyy tai ei esiinny keuhkoverenpainetauti, keuhkoihin liittyviä, vatsakalvoon liittyviä tai vatsakalvontakaisia reaktioita jne.) ja ergotismia. Mahdollisuuksien mukaan annettiin myös arvio kaikista muista saatavilla olevista tiedoista (ts. kirjallisuustiedot, prekliiniset tiedot ja muut kliiniset tiedot, epidemiologiset tutkimukset mukaan lukien), jotka olivat fibroosin riskin arvioinnin kannalta olennaisia.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot nisergoliinin turvallisuudesta ja tehosta.

Kliininen teho

Kun tarkasteltiin käyttöaihetta *"kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito iäkkäillä potilailla (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)"* tehon suhteen, voidaan todeta, että tehoa koskevat tiedot ovat pääasiassa peräisin tutkimusjulkaisuista ja että näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli dementia (Alzheimerin tauti, moni-infarktidementia, verisuoniperäinen dementia, Parkinsonin tauti). Dementia puolestaan on suljettu pois tästä lausuntomenettelystä.

Kokonaisuudessaan tutkimussuunnitelmat olivat asianmukaisia (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu), diagnoosit oli tehty tutkimusajankohdan mukaisten luokituskriteerien mukaan ja ensisijaiset tehoasteikot (MMSE, SCAG, ADAS-Cog) oli määritetty ennalta. Tulokset nisergoliinin ja lumelääkkeen vertailusta osoittavat tilastollisen merkitsevän eron nisergoliinin hyväksi.

Myyntiluvan haltija toteaa, että kattavin nisergoliinin tehoa koskeva arvio on tehty Windblad ja muiden meta-analyysissä vuonna 2008. Kyseisessä julkaisussa kuvattiin 13 kaksoissokkoutetun, satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysi, jonka Cochrane-verkosto oli tehnyt vuonna 2001. Nisergoliinin tehoa koskeva Cochrane-katsaus koski lievistä tai keskivaikeasta dementiasta kärsiviä potilaita eikä näin ollen kuulu käsittelyn piiriin.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että missään tutkimuksessa ei ollut huomioitu kyseessä olevaa käyttöaihetta (*iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito [pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia]*). Tietojen arvoa heikentävät lisäksi julkaisuharhat ja muuttuneet käsitykset nykyään sopiviksi katsotuista diagnoosikriteereistä.

Myyntiluvan haltija toimitti lisäksi tiedot kuudesta kliinisestä, vanhuuteen liittyvää serebraalista toiminnanvajausta koskevasta, vertailevasta tutkimuksesta ja lyhyen kuvauksen tutkimuksesta, jossa ei tehty vertailua, sekä kolme havainnoivaa tutkimusta, jotka puoltavat nisergoliinin tehoa käyttöaiheessa *"iäkkäiden potilaiden lievän verisuoniperäisen kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemisen oireenmukainen hoito"*. Lääkevalmistekomitea katsoi, että näiden tietojen perusteella on jonkin verran näyttöä nisergoliinin suotuisista vaikutuksista vanhuuteen liittyvästä serebraalisesta toiminnanvajauksesta kärsivien potilaiden kognitiivisiin toimintoihin ja käyttäytymiseen. Kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta. Kun huomioidaan toimitettujen tutkimustietojen rajallisuus (tutkimuksista toimitettiin ainoastaan tiivistelmä), tutkimuksissa käytetyt epäselvät sisällyttämisen/poissulkemiskriteerit ja tilastolliset analyysit, toimitettujen tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Lääkevalmistekomitea katsoi tästä syystä, että mitään johtopäätöksiä nisergoliinin tehosta käyttöaiheessa *"iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito iäkkäillä potilailla (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)"* ei voida tehdä annettujen tietojen perusteella.

Lisäksi tieteellisen neuvonnan työryhmä (SAG) piti kokouksen joulukuussa 2012 lääkevalmistekomitean pyynnöstä. Kokouksessa asiantuntijat keskustelivat oman kliinisen kokemuksensa perusteella, onko kyseisellä aineella merkitystä iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukaisessa hoidossa (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia). Ryhmä korosti, että nimetty käyttöaihe ei ole enää kliinisessä käytössä ja nykyisellään ei ole olemassa kliinistä näyttöä siitä, että kyseiselle vaikuttavalle aineelle olisi tarvetta iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn heikkenemisen hoidossa.

Käyttöaihetta *"oireenmukaiseen perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liittämisahoito"* koskevia tietoja ei toimitettu, ja lääkevalmistekomitea katsoi tästä syystä, että käyttöaihetta ei voida puoltaa.

Käyttöaihetta *"Raynaud'n oireyhtymän liittämisahoito"* koskevissa tutkimuksissa, jotka oli toimitettu, ei todellisuudessa arvioitu nisergoliinin vaikutusta potilaisiin kyseisen käyttöaiheen osalta, vaan tutkimuksiin oli lähinnä osallistunut potilaita, joilla oli perifeerinen valtimosairaus. Potilasryhmä koostui iäkkäistä potilaista, joilla esiintyi katkokävelyä. Tämä ei täysin vastaa myyntiluvan haltijan puoltamaa käyttöaihetta. Lääkevalmistekomitea harkitsi kuitenkin, voidaanko joitakin näistä tutkimuksista käyttää puoltamaan käyttöaihetta *"oireenmukaiseen perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liittämisahoito"*. Toimituissa tutkimuksissa nisergoliinia on arvioitu parenteraalisessa ja oraaliosassa käytössä, ja tutkimuksissa käytetyt tehon päätetapahtumat

(esimerkiksi kylmäherkkyys, äärisverenkierto, kävelymatka, kipu ja elämänlaatu) olivat epäyhtenäisiä. Useimmat alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tutkimukset olivat erittäin vanhoja, tutkimusmenetelmien laatu oli heikko, tutkimuksia ei ollut satunnaistettu, ja potilasmäärät olivat pieniä. Tästä syystä tutkimusten luotettavuus ja kliininen merkittävyys on kyseenalainen. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että huomattavien metodologisten puutteiden vuoksi (oraalisen tai parenteraalisen) nisergoliinin tehosta Raynaud'n oireyhtymän tai laajemmin äärisverenkierron häiriöiden hoidossa ei voida tehdä minkäänlaisia päätelmiä.

Lääkevalmistekomitea totesi käyttöaiheista "*oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liittämisahoito*" ja "*verisuoniperäiset akuutit retinopatiat*", että positiiviset kliiniset tulokset (etenkin näön heikentymisen etenemistä koskevat) olivat pääasiassa peräisin yhdestä avoimesta, pitkäkestoisesta silmäpoliklinikalla tehdystä tutkimuksesta, johon osallistui 213 potilasta. Potilailla esiintyvät patologiat olivat epäyhtenäisiä (esimerkiksi verkkokalvon rappeuma, verkkokalvon ja näköhermon tulehdussairaudet, laskimo- ja valtimosuonten tukokset, glaukooma) (Hasslinger, 1986). Näön heikentymisessä tapahtunutta paranemista ilmoitettiin myös Ganescun tutkimuksesta (46 potilasta, joilla esiintyi monenlaisia silmätapahtumia), mutta kyseinen tutkimus ei ollut vertaileva. Huolimatta siitä, että kirjoittajat tekivät myönteisiä päätelmiä nisergoliinihoidon vaikutuksesta näön heikkenemisen etenemiseen, lääkevalmistekomitea katsoi, että koska vertailua lumelääkkeeseen ei tehty, ei voida myöskään tehdä luotettavia johtopäätöksiä kliinisistä tuloksista, jotka perustuivat epäyhtenäisiin tietoihin pienen potilasjoukon monentyyppisistä silmätapahtumista. Lääkevalmistekomitea katsoi, että muutamassa tutkimuksessa havaittiin joitakin suotuisia vaikutuksia testattuihin tutkimuspopulaatioihin, mutta tutkimusmenetelmien puutteiden vuoksi tulosten luotettavuus ja kliininen merkitys ovat kyseenalaiset. Tästä syystä minkään tutkimuksen ei voida katsoa täysin tukevan tehoa koskevaa näyttöä arvioiduissa käyttöaiheissa.

Käyttöaihetta "migreenipäänsäryn esto" koskevat tiedot ovat peräisin avoimista tutkimuksista, joihin osallistui vähän potilaita (40 ja 17 potilasta).

Neljäkymmentä (40) migreenipotilasta arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joka tuli saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Suurin osa potilaista oli aiemmin saanut migreeniin estohoitoa, kuten dihydroergotamiinia, pitsotifeeniä ja propanololia, mutta vaikutukset olivat olleet riittämättömiä. Tutkimuksen aloittamishetkellä potilailla esiintyi 1–3 migreenikohtausta viikossa. Potilaille annettiin 10 mg nisergoliinia kolmesti päivässä ensimmäisten 10 päivän ajan ja sen jälkeen 5 mg kolmesti päivässä 3–5 viikon ajan. Migreenikohtaukset hävisivät täysin 45 prosentilla potilaista, ja 18 prosentilla potilaista migreenikohtausten esiintyminen väheni vähintään 50 prosentilla. Nisergoliinia annettiin myös 17 migreenipotilaalle kohtausten estoon (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Kahdeksassa tapauksessa saavutettiin täydellinen remissio ja kolmessa tapauksessa kohtausten esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät merkittävästi. Kuudessa tapauksessa hoito ei tehonnut. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä tiedot eivät riittäneet osoittamaan, että nisergoliini tehoaa migreenipäänsäryn ehkäisyssä.

Lisäksi tieteellisen neuvonnan työryhmä (SAG) kokoontui lääkevalmistekomitean pyynnöstä joulukuussa 2012. Kokouksessa asiantuntijat keskustelivat oman kliinisen kokemuksensa perusteella, onko kyseisellä aineella vaikutusta migreenipäänsäryn estoon. Kliinisen kokemuksen perusteella ryhmä katsoi, että kyseisestä vaikuttavasta aineesta ei ole hyötyä minkään potilasryhmän migreenipäänsäryn estoon. Näin ollen ryhmä katsoi, ettei ole olemassa selkeästi määritettävää potilasryhmää, jonka vaste tavanomaiseen migreenin estohoitoon olisi riittämätön ja jolla näin ollen olisi hoidollinen tarve tälle kyseiselle lääkeaineelle vaihtoehtoisena tai vaikeiden tapausten viimesijaisena hoitokeinona.

Kliininen turvallisuus

Ergot-johdannaiset voivat aiheuttaa fibroosia, etenkin sydänläppäfibroosia. Fibroosin ja serotoninergisen reseptorin ergot-johdannaisiin perustuvan aktivaation (etenkin 5-HT_{2B}-reseptorien) välistä suhdetta on kuvattu laajalti kirjallisuudessa. 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimiminen saa aikaan proliferaatiivisen vasteen, ja kyseistä reseptoria ilmentävät solut saavat aikaan mitoosia ja johtavat näin fibrogeneesiin (säikeiden muodostumiseen). Serotoninergisten reseptorien vaihteleva affiniteetti eri ergot-johdannaisille sekä käytetyt terapeuttiset annokset saattavat selittää sidekudosreaktioita koskevien ilmoitusten määrissä havaitut erot. Vaikka siis on farmakologisesti erittäin todennäköistä, että 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimivat ergot-johdannaiset voivat aiheuttaa "serotonergisen" läppävian, joka muistuttaa syöpäkasvainten tai muiden kudosten fibroottisten leesioiden aiheuttamaa läppävikaa, on muistettava, että osa ergot-johdannaisista ei ole 5-HT_{2B}-reseptorin agonisteja. Tästä syystä muita mekanismeja, fibroosi mukaan lukien, ei voida sulkea pois, ja vaikuttaa siltä, että fibroosin ja 5-HT_{2A}- ja 5-HT_{1B}-reseptorien agonistina toimimisen välillä on syy-yhteys sekä todennäköisesti myös mahdollinen vaikutus serotoniinin kuljettajaan.

Yhteensä 30 fibroosiin liittyvää tapahtumaa raportoitiin. Fibroosin pääesiintymispaikka on keuhkojen alue sekä myös vatsakalvontakainen ja sydämen alue.

Neljä fibroosiin liittyvää tapahtumaa suljettiin pois analyysistä. Viidessä tapauksessa ilmoitettiin, että tiedot olivat riittämättömät, joten asianmukaista arviointia ei voitu tehdä.

Lopuissa 21 tapauksessa nisergoliinin ja fibroosiin liittyvän tai mahdollisesti fibroosiin liittyvän tapahtuman välistä yhteyttä ei voitu sulkea pois. Kyseisissä tapauksissa tapahtuma ilmeni 5 kk–30 vuotta nisergoliinihoidon jälkeen 59–90-vuotiailla potilailla. Todetut reaktiot ilmenivät käytettäessä suositeltua päivänannosta.

Keuhkoihin liittyvien reaktioiden osalta tapausten määrä ja nisergoliinihoidon keskeyttämisen jälkeen havaittu paraneminen 10 tapauksessa, joissa ei ollut muita mahdollisia syitä, puoltavat nisergoliinin ja keuhkoreaktion välistä syy-yhteyttä, etenkin niissä viidessä tapauksessa, joissa paraneminen varmistettiin röntgenkuvauksella tai muuntuyppisellä kuvauslaitteella. Todettu paraneminen ilmeni 3–10 kk nisergoliinihoidon keskeyttämisen jälkeen - neljässä tapauksessa ilman kortikosteroidihoitoa.

Peritoneaali- ja sydänfibroosista lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että nisergoliinin ja reaktion välistä syy-yhteyttä ei voida sulkea pois. Lääkevalmistekomitea totesi, että haittavaikutusten aliraportointia voidaan epäillä esiintyneen seuraavien seikkojen perusteella:

- Pitkään markkinoilla olleen valmisteen käytön aikana ilmenneitä haittavaikutuksia raportoidaan yleensä vähemmän.
- Fibroosi on hidas ja salakavala reaktio, joka ilmenee pitkään jatkuneen hoidon jälkeen ja jonka diagnosointi viivästyy.

Kun siis raportoituja tapauksia tarkasteltaessa otetaan huomioon, että ne liittyvät reaktioon, jonka varhainen diagnosointi on vaikeaa (oireet viiveellä) ja johon todennäköisesti liittyy aliraportoinnin mahdollisuus, ja kun tarkastellaan lääkkeen käyttöä hyväksytyllä annoksella ja myös todennäköistä farmakologista profiilia, nisergoliinin käyttöön katsotaan liittyvän fibroosireaktioiden riski. Kun otetaan lisäksi huomioon, että fibroosi on vakava ja henkeä uhkaava reaktio, joka havaitaan vasta pitkään jatkuneen nisergoliinihoidon jälkeen (lääkettä käytetään käyttöaiheissa, jotka edellyttävät pitkäkestoista hoitoa), tällä on vaikutusta tuotteiden hyöty-riskiprofiiliin. Lisäksi hiljattain vuonna 2011 Ranskassa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tapauksia, jotka osoittavat, etteivät tämänhetkiset riskiä vähentävät toimenpiteet riitä estämään fibroosireaktioiden kehittymistä.

Ergotismia koskevia tapauksia ei havaittu myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannassa; ts. tapauksia, joissa suositeltu termi "ergotismi" liittyisi nisergoliiniin. Myyntiluvan haltija toimitti kuitenkin myös analyysin kaikista spontaaneista haittavaikutusilmoituksista 40 viime vuoden ajalta (n=390, mukaan lukien 205 lääketieteellisesti vahvistettua tapausta). Yhdeksäänkymmeneen (90) tapaukseen todettiin sisältyvän termejä, jotka saattavat viitata ergotismoireisiin. Näitä ovat esimerkiksi parestesia, formikaatio, kihelmöinti, suoliston iskemia / aivoverisuonten iskemia / perifeerinen iskemia / kielen iskemia, angina pectoris, sepelvaltimotauti, rintakehän kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, kylmyyden tunne, tromboosi, aivohalvaus, kuolio, nekroosi, vesisuonten supistuminen / vasospasmi, syanoosi, lihaskipu, lihaskrampit, raajakipu, huimaus, heikentynyt tunto, tunnottomuus, pääsärky, sekavuus ja aistiharhat. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, ettei voitu poissulkea mahdollisuutta, että nämä vaikuttaisivat ergotismin kehittymiseen.

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdotusta riskiä vähentävistä toimenpiteistä eli fibroosia ja ergotismia koskevien tietojen lisäämistä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4. Näistä tapahtumista tiedottaminen ei kuitenkaan riitä estämään sitä, että joillakin potilailla voi esiintyä fibroosia tai ergotismia hoidon aikana.

Lääkevalmistekomitea on kaiken kaikkiaan sitä mieltä, että missään tilanteessa ei ole oikeutta altistaa potilasta fibroosin tai ergotismin riskille, kun otetaan huomioon tehoa koskevat tiedot, joita on erittäin vähän.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei nisergoliinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukaiseen hoidossa (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia), oireenmukaisessa perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liitännäishoidossa, Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoidossa, oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden

liitännäishoidossa sekä verisuoniperäisien akuuttien retinopatioiden hoidossa ja migreenipäänsäryn estossa.

Perusteet myyntilupien ehtojen peruttamiselle / myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski ergot-johdannaisia sisältäviä lääkevalmisteita.
- Komitea arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot kokonaisuudessaan sekä tieteellisen neuvonnan työryhmän päätelmät.
- Komitea arvioi, että fibroosireaktioiden tai ergotismin ja nisergoliinin välistä mahdollista syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois. Saatavissa olevat tiedot itse asiassa viittaavat syy-seuraussuhteeseen. Kyseisten haittavaikutusten vakavuutta ja niiden seurauksena olevaa kuolemantapausten mahdollisuutta on korostettava.
- Komitea katsoo, että näyttö nisergoliinin kliinisesti merkittävästä tehokkuudesta nyt arvioiduissa käyttöaiheissa on erittäin vähäistä, minkä vuoksi määritetty riski on suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty näissä käyttöaiheissa.
- Komitea arvioi, että nisergoliinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)"
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "oireenmukaiseen perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liitännäishoito"
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito"
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito"
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "verisuoniperäiset akuutit retinopatiat"
 - ei ole suotuisa käyttöaiheessa "migreenipäänsäryn esto"

Näin ollen direktiivin 2001/83/EY artiklan 116 mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee

- liitteessä I esitettyjen nisergoliinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista siten, että alla olevat käyttöaiheet (käyttöaiheen sanamuoto saattaa vaihdella valmiste- ja maakohtaisesti) sekä olennaiset viittaukset ko. käyttöaiheisiin poistetaan, kun valmisteiden myyntiluvassa on muita hyväksytyjä käyttöaiheita:
 - iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen, patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)
 - oireenmukaiseen perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen (PAOD, aste II) liittyvän katkokävelyn liitännäishoito
 - Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
 - oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
 - verisuoniperäiset akuutit retinopatiat

- migreenipäänsäryn esto
- myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti liitteessä I mainituilta nisergoliinia sisältäviltä lääkevalmisteilta siinä tapauksessa, että muita käyttöaiheita ei ole hyväksytty osana niiden myyntilupaa. Jotta myyntilupien väliaikainen peruttaminen voidaan kumota, myyntiluvan haltijoiden on määritettävä tietty potilasjoukko, jonka hoidossa valmisteiden hyödyt ovat suurempia kuin riskit.