

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változásnak és a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának (amennyiben szükséges) az indoklása, figyelembe véve az egyes készítmények jóváhagyott indikációit

Tudományos következtetések

A nicergolint tartalmazó gyógyszerkészítmények tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd I. melléklet)

2012. január 18-án Franciaország betérjesztést nyújtott be a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az alábbi ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozóan: dihidroergokriptin/koffein, dihidroergokrisztin, dihidroergotamin, dihidroergotoxin és nicergolin. Egy 2011-ben lefolytatott nemzeti farmakovigilanciái ellenőrzést követően ezen készítmények némelyikével kapcsolatos beérkezett új spontán bejelentések súlyos fibrózisról és ergotizmusról számoltak be, és Franciaország úgy ítélte meg, hogy a korlátozottan bizonyított hatásosság nem haladja meg ezt a biztonságossági aggályt. Ezért a CHMP véleményét kérték annak tekintetében, hogy az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges-e az alább ismertetett indikációkban:

- Időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)
- A claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén
- A Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése
- A feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák
- A migrénes fejfájás megelőzése
- Ortostatikus hipotónia
- A vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése

A nicergolin egy félszintetikus ergolin-származék, amely úgy tűnik, az alábbi hatással rendelkezik: (i) α_1 -adrenoceptor antagonist, azaz értágító hatású és növeli az artériás véráramlást; (ii) fokozza a kolinerg és katekolaminerg neurotranszmitterek aktivitását; (iii) gátolja a trombociták aggregációját; (iv) fokozza a metabolikus aktivitást, ami az oxigén- és glükóz felhasználás növekedését eredményezi; és (v) neurotróf és antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik.

A nicergolint tartalmazó gyógyszerkészítmények jóváhagyott indikációi közül azok, amelyeket a jelen betérjesztési eljárás érint és legalább egy tagállamban engedélyezve vannak, az alábbiak (az indikáció megfogalmazása készítményenként eltérő lehet):

- Időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)
- A claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén
- A Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése
- A feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák
- A migrénes fejfájás megelőzése

A demenciát és a demenciával összefüggő indikációkat ezen betérjesztési eljárás nem érinti.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai benyújtották a klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó valamennyi rendelkezésre álló hatásossági adatot, beleértve azokat az adatokat is, amelyek a forgalomba hozatal első engedélyezését követően láttak napvilágot. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai emellett benyújtották az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítményeikkel összefüggésben előforduló fibrózisos reakciókról (szívvvel összefüggő fibrózis pulmonális hipertóniával vagy anélkül, pulmonális, pleurális, peritoneális, retroperitoneális stb.) és ergotizmusról érkezett spontán bejelentésekről készített saját áttekintéseiket és kritikai összefoglalóikat. Ahol lehetőség volt rá, benyújtották a fibrózis kockázatának értékelésére vonatkozóan rendelkezésre álló összes többi adat (azaz az irodalmi, preklinikai, egyéb klinikai adatok, így az epidemiológiai vizsgálatok) áttekintését.

A CHMP a nicergolin biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban rendelkezésre álló valamennyi adatot mérlegelte.

Klinikai hatékonyság

Az „*Időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)*” indikáció hatásossági oldalára vonatkozóan a hatásossági adatok főként demenciában (Alzheimer-kór, multiinfarktusos demencia, vaszkuláris demencia, Parkinson-kór stb.) szenvedő betegek részvételével elvégzett vizsgálati publikációkból származnak, de a demenciát ez a betérjesztési eljárás nem érintette.

Általánosságban elmondható, hogy a vizsgálatok elrendezése megfelelő volt (randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos), a diagnózisok felállítása a vizsgálatok időpontjában érvényben lévő besorolási kritériumoknak megfelelően történt, az elsődleges hatásossági skálákat előzetesen meghatározták (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Az eredmények statisztikailag szignifikáns különbséget mutatnak a nicergolin és a placebo között, a nicergolin javára.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai úgy vélik, hogy a nicergolin hatásosságának leginkább átfogó áttekintése egy 2008-ban Winbald és mtsai. által elvégzett metaanalízis volt. Ez a publikáció 13 kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált vizsgálat Cochrane Collaboration által 2001-ben lefolytatott metaanalízisét ismertette. Ezt a nicergolin hatásosságával kapcsolatos Cochrane áttekintést enyhe vagy közepesen súlyos fokú demenciában szenvedő betegekkel végezték, ezért az eljárás ezt nem érintette.

A CHMP megállapította, hogy egyik vizsgálat elrendezésre sem volt alkalmas a kérdéses indikáció (*időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)*) értékelésére, valamint, hogy az adatok értékét tovább csökkentik a publikációval kapcsolatos torzítások és az, hogy a diagnosztikai kritériumok az akkorihoz képest megváltoztak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta továbbá szenilis agyműködési elégtelenség esetén elvégzett hat klinikai összehasonlító vizsgálat adatait, valamint egy nem összehasonlító vizsgálat és három megfigyelés vizsgálat rövid leírását, hogy alátámassza a nicergolin hatásosságát az „*időskori, vaszkuláris eredetű, enyhe kognitív károsodás tüneti kezelése*” konkrét indikációban. A CHMP azon a véleményen volt, hogy ezen adatok alapján néhány bizonyíték igazolja a nicergolinnak a különböző eredetű szenilis agyműködési elégtelenségben szenvedő betegek kognitív funkciójára és viselkedésére gyakorolt kedvező hatását. Ezek klinikai relevanciája azonban nem ismert. Figyelembe véve az ezen vizsgálatokkal kapcsolatban benyújtott információk korlátozottságát (ezekről a vizsgálatokról kizárólag az összefoglalókat nyújtották be), valamint azt, hogy nem tisztázott, milyen beválasztási/kizárási kritériumokat és statisztikai elemzéseket alkalmaztak ezekben a vizsgálatokban, a benyújtott adatok alapján nem vonhatók le következtetések.

A CHMP azt állapította meg, hogy ennek eredményeként a benyújtott adatok alapján nem vonható le következtetés a nicergolin hatásosságával kapcsolatban az „*időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)*” indikációban.

Ezenkívül, a CHMP kérésére tudományos tanácsadó bizottságot (SAG) hívtak összes 2012 decemberében, amelynek keretében a szakértők, saját klinikai tapasztalataik alapján megbeszélték, hogy ez a hatóanyag szerepet ténylegesen játszik-e az időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelésében (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével). A csoport rámutatott arra, hogy ezt az indikációt a klinikai gyakorlatban már nem alkalmazzák és klinikai álláspontjuk szerint jelenleg nem igazolt, hogy erre a hatóanyagra terápiás szempontból szükség lenne az időskori kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelésében.

A „*claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén*” indikációra vonatkozóan nem nyújtottak be adatokat, és ennek eredményeként a CHMP úgy ítélte meg, hogy ez az indikáció nincs alátámasztva.

A „*Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése*” indikáció tekintetében a benyújtott vizsgálatok valóban nem az ennek az indikációnak megfelelő betegek körében értékelték a nicergolint, mivel ezeket inkább perifériás artériás keringési zavarban szenvedő betegekkel végezték. A betegcsoport idős, claudicatio intermittens-ben szenvedő betegekből állt. Ez nem pontosan tükrözte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által támogatott indikációt. A CHMP azonban mérlegelte, hogy ezek közül egyes vizsgálatok felhasználhatóak-e a „*claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén*” indikáció alátámasztására. A benyújtott vizsgálatok a szájon át vagy parenterálisan alkalmazott nicergolint értékelték és eltérő hatásossági végpontokat

fogalmaztak meg, például: hidegérzékenység, perifériás keringés, járási távolság, fájdalom, életminőség. A forgalomba hozatali engedély első kiadását követően napvilágot látó vizsgálatok többsége nagyon régi volt, módszertani szempontból ezek nem voltak megfelelők, többségük nem randomizált és kevés számú beteget érintett. Emiatt a vizsgálatok megbízhatósága és klinikai relevanciája megkérdőjelezhető. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy a jelentős módszertani hiányosságok kizárják azt, hogy a (szájon át vagy parenterálisan alkalmazott) nicergolinnak a Raynaud-szindróma és szélesebb körben a perifériás keringési zavarok kezelésében mutató hatásosságával kapcsolatban következtetéseket lehessen levonni.

A „*feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése*” és az „*érrendszeri eredetű akut retinopátiák*” indikációkban a CHMP megállapította, hogy a pozitív klinikai eredmények (különösen a látásélesség progressziója tekintetében) főként egy olyan nyílt, hosszú távú vizsgálatból származnak, amelyet járóbeteg szemészeti ellátás keretében 213, különböző szembetegségekben szenvedő alany(pl. retinadegeneráció, a retina és a látóideg gyulladásos megbetegedései, vénás és artériás érelzáródások, glaukóma stb.) részvételével végeztek (Hasslinger, 1986). A Ganescu vizsgálat (46, különböző szembetegségben szenvedő alany) is a látásélesség javulásáról számolt be, de ez nem összehasonlítható vizsgálat volt. Ezért annak ellenére, hogy a szerzők pozitív következtetéseket vontak le a látásélesség progressziójának nicergolin-kezelés alatti alakulásával kapcsolatban, a CHMP azt állapította meg, hogy a placebo kontrollal való összehasonlítás hiányában nem vonhatóak le megbízható következtetések ezekből a vizsgálati eredményekből, amelyek a különböző szembetegségekben szenvedő alanyok kisebb csoportjain alapuló heterogén adatokra hivatkoznak. Következésképp a CHMP azon a véleményen volt, hogy néhány vizsgálat mutat ugyan pozitív eredményeket a vizsgált betegcsoportokban, de figyelembe véve a nem megfelelő módszertant, az eredmények megbízhatósága és klinikai relevanciája megkérdőjelezhető. Ezért egyik vizsgálatot sem tekintették úgy, hogy következetesen alátámasztanak a hatásosságot az értékelt indikációkban.

A „*migrénes fejfájás megelőzése*” indikációban a migrénes fejfájással kapcsolatban rendelkezésre álló adatok kisszámú beteg részvételével (40 és 17 beteggel) elvégzett nyílt vizsgálatokból származnak. Negyven (40) migrénes fejfájásban szenvedő beteget értékelt egy nyílt, klinikai vizsgálatban, amelyet a forgalomba hozatali engedély első kiadását követően végeztek el (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). A betegek többsége korábban már többféle migrén elleni gyógyszert, így dihidroergotamint, pizotifent és propranololt kapott, amelyek nem bizonyultak hatásosnak. A vizsgálatba való belépéskor a betegeknek hetente 1-3 migrénes roham fordult elő. A betegek az első 10 napon naponta háromszor 10 mg nicergolint kaptak, majd azt követően 3-5 héten át naponta háromszor 5 mg-ot. A betegek 45%-ánál teljesen megszűntek a migrénes rohamok, és 18%-uknál legalább 50%-kal csökkent a rohamok száma. Egy másik vizsgálatban a nicergolint 17 migrénes betegnél alkalmazták a rohamok megelőzésére (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). 8 esetben teljes remissziót értek el, 3 esetben pedig jelentősen csökkent a rohamok gyakorisága és intenzitása. 6 esetben a kezelés hatástalan volt. Ezeket az adatokat a CHMP nem tekintette elégségesnek ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni belőlük a nicergolinnak a migrénes fejfájás megelőzésében mutatott kedvező hatása tekintetében.

Ezenkívül, a CHMP kérésére tudományos tanácsadó bizottságot (SAG) hívtak összes 2012 decemberében, amelynek keretében a szakértők, saját klinikai tapasztalataik alapján megbeszélték, hogy ez a hatóanyag szerepet ténylegesen játszik-e a migrénes fejfájás megelőzésében. A csoport klinikai tapasztalatai alapján megállapította, hogy nincs olyan speciális betegcsoport, akik számára előnyt jelentene az ezen hatóanyaggal való kezelés a migrénes fejfájás megelőzésében. Ezért a csoport azon a véleményen volt, hogy nincs olyan egyértelműen meghatározható betegcsoport, akik nem megfelelően reagálnak a szokásos migrén profilaxisra, ahol alternatív/utolsóvonalbeli kezelésként terápiás igény merülne fel erre a hatóanyagra.

Klinikai biztonságosság

Az ergot-származékokról ismert, hogy fibrózist, különösen szívbillentyű-fibrózist okozhatnak. A fibrózis és a szerotoninerg receptorok, különösen az 5-HT_{2B} receptorok ergot-származékok által kiváltott aktivációja közötti összefüggést a szakirodalom részletesen tárgyalja. Az 5-HT_{2B} receptor agonizmus proliferatív válaszreakciót és mitózist vált ki azokban a sejtekben, amelyek ezt a receptort hordozzák, ami fibrogenézishez vezet. Általában elmondható, hogy az észlelt fibrózisos reakciók gyakoriságában megfigyelt különbségek a különböző ergot-származékok szerotoninerg receptorok iránt mutatott eltérő affinitásából és az alkalmazott különböző terápiás dózisokból adódnak. Ezért, bár farmakológiai szempontból kézenfekvő, hogy az 5-HT_{2B} receptor agonista ergot-származékok hasonló „szerotonerg” billentyűbetegséget okoznak, mint a karcinoid tumorok vagy az egyéb szövetek fibrotikus elváltozásai, nem szabad megfeledkezni arról, hogy egyes ergot-származékok nem 5-HT_{2B} receptor agonisták. Ezért nem zárható ki az sem, hogy a fibrózist más mechanizmus váltja ki, ami felveti a fibrózis és az 5-HT_{2A}

és 5-HT_{1B} receptor agonizmus közötti összefüggés, valamint a szerotonin-transzporterre gyakorolt kézenfekvő hatás lehetőségét.

Összesen 30 fibrózisos eseményt jelentettek be. A fibrózis elsősorban a tüdőben alakul ki, de előfordul a retroperitoneumban és a szívben is.

Az elemzésből négy fibrózisos esetet kizártak. Öt esetben nem állt rendelkezésre elegendő információ a megfelelő értékeléshez.

A 21 megmaradt esetről a nicergolin és a fibrotikus esemény vagy potenciális fibrotikus esemény közötti összefüggést nem lehetett kizárni. Ezekben az esetekben az esemény 5 hónappal-30 évvel a nicergolin-kezelés után következett be és a betegek 59-90 éves korúak voltak. Ahol dokumentálva volt ott a reakciók a javasolt napi adag mellett fordultak elő.

A tüdővel kapcsolatos reakciók tekintetében a nicergolin oki szerepére utal az esetek növekvő száma és az, hogy 10 esetben a tünetek javultak a nicergolin-kezelés abbahagyása után, és nem volt egyéb oki tényező, különösen 5 esetben, ahol a javulást röntgen vagy más képalkotó vizsgálattal is megerősítették. A dokumentált javulást 3 és 10 hónappal a nicergolin abbahagyása után figyelték meg, négy esetben kortikoid-kezelés nélkül.

A peritoneális és kardiális fibrózis esetében a CHMP azon a nézőpontra volt, hogy a nicergolin oki szerepe nem zárható ki. A CHMP megjegyezte, hogy gyanítható az is, hogy a tényleges számú nemkívánatos eseménynél kevesebb eseményt jelentettek be tekintettel arra, hogy:

- Egy hosszú ideje forgalmazott készítmény mellékhatásait általában kevésbé jelenti be
- A fibrózis egy lassan kialakuló és alattomos reakció, ami hosszú kezelés után alakul ki és későn diagnosztizálják

Következésképp, tekintettel arra, hogy az eseteket egy olyan reakcióval kapcsolatban jelentették, amit nehéz korán diagnosztizálni (a tünetek későn jelentkeznek), amit feltehetőleg a tényleges számnál kevesebb esetben jelentenek be, valamint figyelembe véve a gyógyszer engedélyezett adagolásban való alkalmazását és kézenfekvő farmakológiai profilját, a nicergolinról megállapítható, hogy a fibrózisos reakciók kockázatával jár együtt. Ezenkívül, mivel a fibrózis súlyos, életveszélyes reakció, amelyet hosszan tartó nicergolin-kezelés után figyeltek meg (a gyógyszert olyan indikációkban alkalmazzák, amelyek hosszú távú kezelést igényelnek), ez befolyásolja a készítmények előny-kockázat profilját. Emellett a 2011-es francia felmérés során közelmúltbeli eseteket találtak, ami arra utal, hogy a jelenleg alkalmazott kockázatminimalizáló intézkedések nem elégségesek a fibrotikus reakciók kialakulásának megelőzéséhez.

Az ergotizmus tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak biztonságossági adatbázisában nem szerepeltek olyan esetek, amelyeknél a nicergolinnal összefüggő ergotizmusról (preferált kifejezés) számoltak be. Ennek ellenére a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy elemzést az elmúlt 40 évben beérkezett összes spontán bejelentésről (n=390, beleértve 205 orvosilag igazolt esetet). Kilencven (90) esetben találtak olyan kifejezést, amely az ergotizmus tüneteire utalhat, például paresztézia, bizsergő érzés, tűszúrás érzés, intesztinális/cerebrovaszkuláris/perifériás/nyelv isémia, angina pectoris, szívkoszorúér keringési zavar, mellkasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hidegérzés, trombózis, stroke, gangréna, nekrosis, érszűkület/érgörcs, cianózis, mialgia, izomgörcsök, végtagfájdalom, vertigo, hipesztézia, zsibbadás, fejfájás, zavartság, hallucinációk. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy nem lehet teljesen kizárni annak a lehetőségét, hogy ezek a tünetek valójában az ergotizmus kialakulásával vannak összefüggésben.

A CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket: a fibrózissal és ergotizmussal kapcsolatos információk feltüntetése az alkalmazási előírás 4.4 pontjában. Az ezen eseményekkel kapcsolatban adott információk azonban nem elégségesek ahhoz, hogy elkerülhető legyen, hogy néhány betegnél a kezelés folyamán fibrózis és ergotizmus alakul ki.

A CHMP általánosságban azon a véleményen volt, hogy nincs olyan helyzet, amely indokolná, hogy a betegeket a fibrózis és ergotizmus kockázatának kelljen kitenni, figyelembe véve a hatásossággal kapcsolatos nagyon korlátozott adatokat.

Előny-kockázat profil

A Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében az ergot-származékokat tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja nem kedvező az időskori krónikus

patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével), a claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén, a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése, a feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése, az érrendszeri eredetű akut retinopátiák és a migrénes fejfájás megelőzése indikációkban.

A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének / a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatásoknak az indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozóan indított eljárást.
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott összes adatot és a tudományos tanácsadó csoport eredményeit.
- A Bizottság úgy vélte, hogy fibrotikus reakciók vagy az ergotizmus és a nicergolin közötti esetleges ok-okozati összefüggés nem zárható ki. A rendelkezésre álló adatok ténylegesen ezen ok-okozati összefüggésre utalnak. Kihangsúlyozta ezen mellékhatások súlyosságát és lehetséges halálos következményeit.
- A Bizottság azon a véleményen volt, hogy a nicergolin klinikailag szignifikáns hatásosságával kapcsolatos bizonyítékok az aktuálisan vizsgált indikációkban nagyon korlátozottak, ezért a megfigyelt kockázatok ezekben az indikációkban meghaladták a potenciális előnyöket.
- A Bizottság úgy ítélte meg, hogy a nicergolint tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja:
 - Nem kedvező az időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelésében (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével).
 - Nem kedvező a claudicatio intermittens kiegészítő kezelésében tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén.
 - Nem kedvező a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelésében.
 - Nem kedvező a feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelésében.
 - Nem kedvező érrendszeri eredetű akut retinopátiák esetében.
 - Nem kedvező a migrénes fejfájás megelőzésében.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint a CHMP javasolja:

- Az I. mellékletben hivatkozott, nicergolint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását az alábbi indikációk, valamint az ezen indikációkra való hivatkozások törlésével (az indikáció megfogalmazása készítményenként és országonként eltérő lehet), amennyiben a forgalomba hozatali engedélyben egyéb jóváhagyott terápiás javallat szerepel:
 - Időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével).
 - A claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén.
 - A Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése.

- A feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése.
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák.
- A migrénes fejfájás megelőzése.
- Az I. mellékletben hivatkozott, nicergolint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését, amennyiben a forgalomba hozatali engedélyben egyéb jóváhagyott terápiás javallat nem szerepel. A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek meghatározni azt a konkrét betegcsoportot, amely esetében a készítménnyel összefüggő előnyök meghaladják a kockázatokat.