

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas, atsižvelgiant į patvirtintas kiekvieno preparato indikacijas, keisti rinkodaros leidimų sąlygas arba sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą

Mokslinės išvados

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

2012 m. sausio 18 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimąsi dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių: dihidroergokriptino ir kofeino derinio, dihidroergokristino, dihidroergotamino, dihidroergotoksino ir nicergolino. Po 2011 m. metais atliktos nacionalinės farmakologinio budrumo peržiūros gautuose naujuose spontaniniuose pranešimuose nurodyta, kad vartojant kai kuriuos iš šių preparatų buvo nustatyti rimti fibrozės ir ergotizmo (apsinuodijimo skalsėmis) atvejai, ir Prancūzija nusprendė, kad šis nerimą keliantis saugumo klausimas yra svarbesnis už negausius veiksmingumo įrodymus. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti galioti. Minėti preparatai vartojami pagal šias indikacijas:

- simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
- papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas;
- papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;
- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija.
- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- ortostatinė hipotenzija;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.

Nicergolinas yra pusiau sintetinis ergolino darinys, kuris, atrodo: i) veikia kaip $\alpha 1$ -adrenoceptorių antagonistas, sukelia vazodilataciją ir skatina arterinio kraujo tekėjimą; ii) stiprina cholinerginių ir katecholaminerginių neuromediatorių funkciją; iii) slopina trombocitų agregaciją; iv) skatina metabolinį aktyvumą, dėl to didėja deguonies ir gliukozės suvartojimas; ir v) turi neurotrofinių bei antioksidantinių savybių.

Iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nicergolino, patvirtintų indikacijų su šia kreipimosi procedūra susijusios ir bent vienoje valstybėje narėje patvirtintos šios indikacijos (konkrečios skirtingų preparatų ar skirtingose šalyse patvirtintos indikacijų formuluotės gali skirtis viena nuo kitos):

- simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
- papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas;
- papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;
- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija.
- migreninio galvos skausmo profilaktika.

Demencija ir su demencija susijusios indikacijos neįtrauktos į šią kreipimosi procedūrą.

Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė visus turimus klinikinių ir stebimųjų tyrimų metu surinktus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenis, gautus po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojai pateikė pačių parengtas visų spontaninių pranešimų apie fibrozinių reakcijų (širdies fibrozės su plaučių arterijų hipertenzija arba be jos, plaučių fibrozės, krūtinplėvės fibrozės, pilvaplėvės fibrozės, retroperitoninės fibrozės ir kt.) ir ergotizmo atvejus, nustatytus vartojant jų platinamus vaistinius preparatus su paprastosios skalsės dariniais, apžvalgas ir esminės informacijos santraukas. Tais atvejais, kai tai buvo įmanoma padaryti, buvo pateikta visų kitų turimų duomenų, kurie buvo svarbūs vertinant fibrozės pavojų (t. y. literatūroje skelbiamų duomenų, iiklinikinių tyrimų duomenų ir kitų klinikinių tyrimų, įskaitant epidemiologinius tyrimus, duomenų), apžvalga.

CHMP apsvairstė visus turimus duomenis apie nicergolino saugumą ir veiksmingumą:

Klinikinis veiksmingumas

Dėl nicergolino veiksmingumo, jį vartojant pagal indikaciją „*simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“, daugiausia veiksmingumo duomenų pateikta remiantis publikacijomis apie tyrimus, atliktus su demencija sergančiais pacientais (Alzheimerio liga, daugiainfarktinė demencija, kraujagyslinė demencija, Parkinsono liga ir kt.), nors demencija į šią kreipimosi procedūrą neįtraukta.

Apskritai tyrimų modeliai buvo tinkami (atsitiktinių imčių, abipusiai akli, placebo kontroliuojami), diagnozės nustatytos pagal klasifikacijos kriterijus tyrimų metu, pirminės veiksmingumo skalės apibrėžtos *a priori* (protinės būklės mini tyrimas (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE), Sandoz senų žmonių klinikinio vertinimo skalė (angl. *Sandoz clinical assessment-Geriatric*, SCAG), Alzheimerio ligos vertinimo skalės kognityvinės funkcijos vertinimo poskalė (angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale*, ADAS-Cog). Rezultatai patvirtina esant nicergolinui palankų statistiškai reikšmingą skirtumą tarp nicergolino ir placebo.

Rinkodaros leidimo turėtojų nuomone, išsamiausiai nicergolino veiksmingumas apžvelgtas 2008 m. *Winblad et al* atliktoje metaanalizėje. Iš tiesų šioje publikacijoje aprašyta 2001 m. organizacijos „Cochrane Collaboration“ atliktų 13 dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų, atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė. Ši „Cochrane Collaboration“ nicergolino veiksmingumo peržiūra atlikta dalyvaujant pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo demencija, todėl ji nesusijusi su šia procedūra.

CHMP atkreipė dėmesį, kad nė vienas iš tyrimų nebuvo atliekamas tam, kad būtų ištirtas pagal konkrečią nagrinėjamą indikaciją „*simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“ vartojamo preparato poveikis ir kad duomenų patikimumą dar labiau sumažino publikacijos šališkumas bei tinkamų dabartinių diagnozių kriterijų supratimo pokyčiai.

Be to, siekdamas pagrįsti pagal konkrečią indikaciją „*simptominis lengvų kraujagyslinės kilmės kognityvinių sutrikimų turinčių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“ vartojamo nicergolino veiksmingumą, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė informaciją apie šešis palyginamuosius klinikinius tyrimus su sergančiais senatviniu galvos smegenų kraujotakos nepakankamumu bei trumpą ne palyginamojo tyrimo ir trijų stebimųjų tyrimų aprašymą. CHMP laikėsi nuomonės, kad apskritai, atsižvelgiant į šiuos duomenis, yra šiek tiek įrodymų, kurie patvirtina, kad nicergolinas turi teigiamą poveikį įvairios kilmės senatviniu galvos smegenų kraujotakos nepakankamumu sergančių pacientų kognityvinei funkcijai ir elgesiui. Tačiau kokia jo klinikinė reikšmė – nežinoma. Atsižvelgiant į pateiktą negausią informaciją apie šiuos tyrimus (pateikta tik šių tyrimų santrauka), neaiškius įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus ir taikytus statistinių analizių metodus, remiantis šiais duomenimis, jokių išvadų padaryti negalima.

CHMP priėjo prie išvados, kad remiantis pateiktais duomenimis, jokių išvadų apie nicergolino veiksmingumą, jį vartojant pagal indikaciją „*simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“, negalima padaryti.

Be to, 2012 m. gruodžio mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kurio metu ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, svarstė, ar ši medžiaga yra svarbi taikant simptominių gydymą lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams. Grupės nariai atkreipė dėmesį į tai, kad informaciniuose dokumentuose nurodyta indikacija nebetaikoma klinikinėje praktikoje ir kad klinikiniu požiūriu šiuo metu nėra jokių įrodymų, kad ši veiklioji medžiaga būtų reikalinga vyresnio amžiaus pacientų, kuriems diagnozuotas kognityvinis ir neurosensorinis sutrikimas, gydymo reikmėms.

Su indikacija „*papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas*“ susijusių duomenų nebuvo pateikta, todėl CHMP nusprendė, kad ši indikacija nepagrįsta.

Dėl indikacijos „*papildomas Reino (Raynaud) sindromo gydymas*“, atliekant CHMP pateiktus tyrimus, iš tiesų nebuvo vertinamas nicergolino poveikis gydant pacientus pagal šią konkrečią indikaciją – jie atlikti su pacientais, sergančiais periferinių arterijų liga. Tyrimo populiacija buvo seni pacientai, kuriems diagnozuotas protarpinis šlubumas. Tai nėra tiksliai tokia pati indikacija, kurią siekė pagrįsti rinkodaros leidimo turėtojas. Tačiau CHMP apsvairstė, ar kuriuos nors iš šių tyrimų būtų galima

panaudoti indikacijai „*papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas*“ pagrįsti. Atliekant CHMP pateiktus tyrimus, buvo vertinamas peroraliniu arba parenteriniu būdu vartojamas nicergolinas ir buvo nustatyti įvairūs kritiniai atskaitos taškai, kaip antai jautrumas šalčiui, periferinio kraujo tekėjimas, nueinamas atstumas, skausmas ir gyvenimo kokybė. Dauguma tyrimų, kurių duomenys gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo, buvo labai seni ir prastos metodologinės kokybės, t. y. tai buvo ne atsitiktinių imčių tyrimai, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų. Todėl tyrimų patikimumas ir klinikinė reikšmė yra abejotini. Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl šių esminių metodologinių trūkumų negalima padaryti išvados dėl nicergolino (vartojamo peroraliniu ar parenteriniu būdu) veiksmingumo gydant Reino sindromą ir ypač periferinės kraujotakos sutrikimus.

Dėl indikacijų „*papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas*“ ir „*ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija*“, CHMP atkreipė dėmesį, kad teigiami klinikiniai rezultatai (ypač susiję su regėjimo aštrumo padidėjimu) buvo nustatyti ambulatorinės oftalmologo praktikos aplinkybėmis, atliekant iš esmės tik vieną atvirą ilgalaikį tyrimą, kuriame dalyvavo 213 pacientų, kuriems diagnozuotos įvairios patologijos (pvz., tinklainės degeneracija, uždegiminė tinklainės ir regos nervo liga, venų ir arterijų okliuzija, glaukoma ir kt.) (Hasslinger, 1986). Taip pat padidėjusio regėjimo aštrumo atvejų nustatyta Ganesco atlikto tyrimo metu (jame dalyvavo 46 įvairiomis akių ligomis sergantys pacientai), tačiau tai buvo ne palyginamasis tyrimas. Todėl, nepaisant teigiamų autorių išvadų dėl regėjimo aštrumo padidėjimo taikant gydymą nicergolinu, CHMP laikėsi nuomonės, kad nesant palyginimo su kontroline placebo grupe, jokių patikimų išvadų, remiantis šiais klinikinių tyrimų rezultatais, kurie pagrįsti skirtingais nedideliu skaičiaus pacientų, sergančių įvairiomis akių ligomis, tyrimų duomenimis, negalima padaryti. Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad kai kurie keleto tyrimų rezultatai tirtose populiacijose yra palankūs, tačiau atsižvelgiant į netinkamą metodiką, rezultatų patikimumas ir klinikinė reikšmė yra abejotini. Todėl nė vieno iš šių tyrimų negalima vertinti kaip tyrimų, kurie įtikinamai patvirtina nicergolino veiksmingumą jį vartojant pagal vertinamas indikacijas.

Dėl indikacijos „*migreninio galvos skausmo profilaktika*“, turimi su migreniniu galvos skausmu susiję duomenys gauti atlikus atviro tyrimo modelio tyrimus su nedideliu skaičiumi pacientų (40 ir 17 pacientų).

Atliekant atvirą klinikinį tyrimą, kurio duomenys gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo, buvo tiriami 40 (keturiasdešimt) migrena sergančių pacientų (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Dauguma iš jų prieš tai buvo gydomi įvairiais vaistais nuo migrenos, kaip antai dihidroergotaminu, pizotifenu ir propranololiu, tačiau gydymo rezultatai buvo nepatenkinami. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai patirdavo po 1–3 migrenos priepuolius per savaitę. Pirmas 10 dienų pacientai vartojo 10 mg nicergolino tris kartus per parą, vėliau 3–5 savaites vartojo po 5 mg tris kartus per parą. Migrenos priepuoliai visiškai praėjo 45 % pacientų, o priepuolių skaičius bent 50 % sumažėjo 18% pacientų. Taip pat nicergolinas buvo paskirtas 17 pacientų, siekiant išvengti migrenos priepuolių (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Aštuoniais atvejais pasiekta visiška remisija, o 3 atvejais priepuolių dažnis ir intensyvumas smarkiai sumažėjo. Šešiais atvejais gydymas buvo neveiksmingas. CHMP nusprendė, kad šių duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadą, jog nicergolino poveikis siekiant išvengti migreninio galvos skausmo yra naudingas.

Be to, 2012 m. gruodžio mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kurio metu ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, svarstė, ar ši medžiaga yra svarbi taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką. Remdamiesi klinicine patirtimi, grupės nariai nusprendė, kad nėra jokios ypatingos populiacijos, kuriai gydymas šia veikliąja medžiaga taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką būtų naudingas. Todėl grupė laikėsi nuomonės, kad nėra jokios griežtai apibrėžtos populiacijos, kurios atsakas į gydymą standartinėmis profilaktinėmis priemonėmis nuo migrenos būtų nepatenkinamas ir kurios gydymui reikėtų šios medžiagos kaip pakaitinės ar paskutinės eilės gydymo priemonės.

Klinikinis saugumas

Pripažįstama, kad paprastosios skalsės dariniai gali sukelti fibrozę, visų pirma širdies vožtuvų fibrozę. Literatūroje plačiai aprašoma fibrozės sąsaja su serotoninerginų receptorių aktyvinimu, būtent paprastosios skalsės darinių poveikiu 5-HT_{2B} receptoriams. Dėl agonistinio poveikio 5-HT_{2B} receptoriams sužadinamas ląstelių su šio receptoriaus išraiška proliferacinis atsakas ir mitogeniškumas, o tai paskatina fibrogenezę. Apskritai nustatytus fibrozinį reakcijų atvejų dažnio skirtumus galima paaiškinti skirtingu serotoninerginų receptorių junglumu su skirtingais paprastosios skalsės dariniais ir vartotomis skirtingomis šių preparatų terapinėmis dozėmis. Todėl net tais atvejais, kai farmakologiniu požiūriu tikėtina, kad paprastosios skalsės dariniai, veikdami kaip 5-HT_{2B} receptorių agonistai, gali sukelti vadinamąją serotoninerginę vožtuvų ligą, panašią į tą, kurią sukelia kitų audinių fibroziniai

pakitimai ar vėžiniai navikai, svarbu nepamiršti, kad kai kurie paprastosios skalsės dariniai nėra 5-HT_{2B} receptorių agonistai. Todėl negalima atmesti galimybės, kad yra ir kitų fibrozę sukeliančių mechanizmų, o tai leidžia manyti, jog fibrozę gali sukelti ir agonistinis poveikis 5-HT_{2A} ir 5-HT_{1B} receptoriams bei galimas poveikis serotonino pernešėjui.

Užregistruota iš viso 30 su fibrozėmis susijusių atvejų. Pagrindinė fibrozės lokalizacija pirmiausiai yra plaučių sritis, o taip pat retroperitoninio tarpo ir širdies sritis.

Keturi fibrozinių reiškinių atvejai nebuvo įtraukti į analizę. Penkiais atvejais pateikta nepakankamai informacijos, todėl nebuvo galima atlikti jokio reikšmingo vertinimo.

Likusiais 21 atveju nicergolino sąsajos su fibroziniu reiškiniu ar galimu fibroziniu reiškiniu galimybės nebuvo galima atmesti. Šiais atvejais fibroziniai reiškiniai nustatyti praėjus 5 mėn.–30 metų po gydymo nicergolinu pacientams, kurių amžius 59–90 metų. Dokumentais patvirtintos reakcijos pasireiškė vartojant rekomenduojamą vaisto paros dozę.

Dėl plaučių reakcijų atveju, didėjantis tokių atvejų skaičius ir nutraukus gydymą nicergolinu nustatytas pagerėjimas 10 atvejų, kai nenustatyta jokių iškraipiančių veiksnių, patvirtina nicergolino vaidmenį sukeliant šiuos nepageidaujamus reiškinius, ypač 5 atvejais, kai pagerėjimas patvirtintas ir radiografiniu tyrimu arba tyrimu skenavimo aparatu. Dokumentais patvirtinti pagerėjimo atvejai užfiksuoti praėjus 3–10 mėnesių nuo gydymo nicergolinu nutraukimo; keturiais atvejais gydymas kortikoidais nebuvo taikomas.

Dėl peritoninės ir širdies fibrozės, CHMP laikėsi nuomonės, kad nicergolino vaidmens sukeliant šį nepageidaujamą reiškinį galimybės negalima atmesti. CHMP atkreipė dėmesį, kad taip pat galima įtarti, jog nepageidaujamų reiškinių užregistruojama mažiau, nei jų įvyksta iš tikrųjų, atsižvelgiant į tai, kad:

- paprastai apie nepageidaujamą reakciją į vaistą vartojant medžiagas, kuriomis prekiaujama rinkoje ilgą laiką, pranešama rečiau;
- be to, fibrozė yra lėta ir užmaskuota reakcija, kuri pasireiškia po ilgo gydymo laikotarpio ir diagnozuojama pavėluotai.

Taigi, atsižvelgiant į užregistruotus reakcijas, kurių sunku anksti diagnozuoti (jos simptomai pasireiškia vėliau) ir apie kurią tikriausiai pranešama rečiau, nei ji pasireiškia, atvejus, vaisto vartojimą patvirtintomis dozėmis bei tikėtinas jo farmakologines charakteristikas, manoma, kad nicergolinas yra susijęs su fibrozinių reakcijų rizika. Be to, tai, kad fibrozė yra rimta, grėsmė gyvybei kelianti reakcija, kuri pasireiškia po ilgalaikio gydymo nicergolinu (vaistas vartojamas pagal indikacijas, dėl kurių pacientams būtinas ilgalaikis gydymas) turi poveikį nicergolino preparatų naudai ir rizikos santykiui. Be kita ko, 2011 m. atliekant tyrimą Prancūzijoje, nustatyti keli nesenai atvejai, iš kurių matyti, kad šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant išvengti fibrozinių reakcijų.

Dėl ergotizmo, rinkodaros leidimo turėtojo duomenų bazėje nebuvo nustatyta nė vieno atvejo, kuriuo būtų paminėtas su nicergolinu susijęs rekomenduojamas terminas ergotizmas (apsinuodijimas skalsėmis). Nepaisant to, rinkodaros leidimo turėtojas taip pat pateikė analizę, susijusią su visais per pastaruosius 40 metų gautais spontaniais pranešimais (n=390, įskaitant 205 mediciniškai patvirtintus atvejus). Devyniasdešimčia (90) atvejų pranešimuose buvo paminėti terminai, kurie gali būti ergotizmo simptomai, pvz., parestezija, skruzdėlių bėgiojimo ant odos pojūtis, dilgčiojimas, žarnyno/ galvos smegenų kraujagyslių/ periferinė/ liežuvio išemija, krūtinės angina, koronarinė širdies liga, krūtinės skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, šalčio pojūtis, trombozė, insultas, gangrena, nekrozė, kraujagyslių spindžio susiaurėjimas ir (arba) spazmai, cianozė, mialgija, mėšlungis, galūnių skausmas, galvos svaigimas, hipoastezija, tirpulis, galvos skausmas, sumišimas, haliucinacijos. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad negalima atmesti galimybės, jog šie reiškiniai iš tiesų susiję su ergotizmo vystymusi.

CHMP apsvairstė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą dėl rizikos mažinimo priemonių – įtraukti informaciją, susijusią su fibroze ir ergotizmu, į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių. Tačiau siekiant išvengti, kad taikant gydymą kai kuriems pacientams neišsivystytų fibrozė ir ergotizmas, informavimo apie šiuos reiškinius nepakanka.

Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad turint omeny negausius duomenis apie nicergolino veiksmingumą, jokiais aplinkybėmis negalima pateisinti pacientui keliamo fibrozės ir ergotizmo pavojaus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį preparatų, kurių sudėtyje yra nicergolino, naudos ir rizikos santykis taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams, taikant papildomą protarpinio šlubumo gydymą simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergantiems pacientams, taikant papildomą gydymą sergantiesiems Reino sindromu, taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydant ūmią kraujagyslinės kilmės retinopatiją bei taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką nėra teigiamas.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą arba keisti jų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių;
- komitetas apsvairstė visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis ir mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad negalima atmesti galimos priežastinės fibrozinių reakcijų ar ergotizmo sąsajos su nicergolinu galimybės. Turimi duomenys iš esmės patvirtina esant tokią priežastinį ryšį. Komitetas atkreipė dėmesį į tokių nepageidaujamų reiškinių rimtumą ir galimas mirtinas pasekmes;
- komiteto nuomone, įrodymų, kurie patvirtintų kliniškai reikšmingą pagal šios procedūros metu vertintas indikacijas vartojamo nicergolino veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl galima šios medžiagos nauda pacientams esant šioms indikacijoms yra mažesnė už pirmiau minėtą riziką;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra nicergolino, naudos ir rizikos santykis:
 - nėra teigiamas taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams;
 - nėra teigiamas taikant papildomą protarpinio šlubumo gydymą simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergantiems pacientams;
 - nėra teigiamas taikant papildomą gydymą sergantiesiems Reino sindromu.
 - nėra teigiamas taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės;
 - nėra teigiamas gydant ūmią kraujagyslinės kilmės retinopatiją;
 - nėra teigiamas taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja:

- keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nicergolino, rinkodaros leidimo sąlygas, kad būtų išbrauktos toliau nurodytos indikacijos (konkrečios skirtingų preparatų ar skirtingose šalyse patvirtintos indikacijų formuluotės gali skirtis viena nuo kitos) ir atitinkami šių indikacijų paminėjimai, kai yra kitų suteikiant rinkodaros leidimą patvirtintų tų preparatų terapinių indikacijų:
 - simptominis lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;

- papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas;
 - papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;
 - papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
 - ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija;
 - migreninio galvos skausmo profilaktika.
- sustabdyti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nicergolino, rinkodaros leidimo galiojimą, jei nėra kitų suteikiant rinkodaros leidimą patvirtintų tų preparatų indikacijų. Kad sustabdytas rinkodaros leidimo galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros leidimo turėtojai turi nustatyti konkrečią pacientų populiaciją, kurioje preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką.