

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām vai reģistrācijas apliecības darbības apturēšanai, ja piemērojams, ņemot vērā katrām zālēm apstiprinātās indikācijas**

## Zinātniskie secinājumi

### Nicergolīnu saturošo zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

2012. gada 18. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Francija ierosināja pārvērtēšanu šādām melnā rudzu grauda atvasinājumiem saturošām zālēm: dihidroergokriptīnam/kofeīnam, dihidroergokristīnam, dihidroergotamīnam, dihidroergotoksīnam un nicergolīnam. Pēc 2011. gadā veiktās farmakovigilances pārskatīšanas valsts līmenī jaunos spontānos ziņojumus saistībā ar dažu šo zāļu lietošanu konstatēti nopietni fibrozes gadījumi un ergotisms, un Francija uzskatīja, ka šīs bažas par drošumu neattiecināmas pierādījumi par iedarbīgumu. Tādēļ CHMP lūdza sniegt atzinumu par to, vai melnā rudzu grauda atvasinājumiem saturošo zāļu reģistrācijas apliecības turpmāk minēto indikāciju gadījumā vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā:

- hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citu veidu demences);
- mijklibošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā;
- papildterapija Reino sindroma gadījumā;
- papildterapija potenciāli vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
- vaskulāras izcelsmes akūtas retinopātijas;
- migrēnas veida galvassāpju profilakse;
- ortostatiska hipotensija;
- venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.

Nicergolīns ir pussintētisks ergolīna atvasinājums, kuram piemīt šāda iespējama iedarbība: i) kā  $\alpha$ 1-adrenoceptoru antagonistam, tas izraisa vazodilatāciju un palielina arteriālo asinsplūsmu; ii) tas uzlabo holīnērgisko un kateholamīnērgisko neiromediatoru funkciju; iii) tas nomāc trombocītu agregāciju; iv) tas veicina metabolisko aktivitāti, kā rezultātā palielinās skābekļa un glikozes izmantošana un v) tam piemīt neirotrofiskas un antioksidanta īpašības.

No apstiprinātajām nicergolīnu saturošo zāļu indikācijām tās, ko ietver šī pārvērtēšanas procedūra un kas ir apstiprinātas vismaz vienā dalībvalstī, ir šādas (specifiskais indikācijas formulējums dažādām zālēm var būt atšķirīgs):

- hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences);
- mijklibošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā;
- papildterapija Reino sindroma gadījumā;
- papildterapija potenciāli vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
- vaskulāras izcelsmes akūtas retinopātijas;
- migrēnas veida galvassāpju profilakse.

Šī pārvērtēšanas procedūra neietver demenci un ar demenci saistītās indikācijas.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki (MAH) iesniedza visus no klīniskiem pētījumiem un novērojumiem pieejamos efektivitātes datus, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas. Reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza arī pašu sagatavotus pārskatus un kritiskus kopsavilkumus par visiem spontāniem ziņojumiem, kuros minētas fibrotiskas reakcijas (sirds fibroze ar pulmonālu arteriālu hipertensiju vai bez tās, plaušu, pleiras, vēderplēves, retroperitoneālā un cita veida fibroze) un ergotisms, lietojot to melnā rudzu grauda atvasinājumu saturošas zāles. Ja iespējams, iesniedza pārskatu par visiem citiem pieejamiem datiem (t. i., literatūras datiem, preklīniskiem datiem un citiem klīniskiem datiem, kas ietver epidemioloģiskos pētījumus), kuri bija nozīmīgi fibrozes riska novērtēšanai.

CHMP ņēma vērā visus par nicergolīna drošumu un iedarbīgumu pieejamos datus.

## Klīniskais iedarbīgums

Lai apliecinātu efektivitāti indikācijas "*hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citu veidu demences)*" gadījumā, efektivitātes dati bija ņemti galvenokārt no publikācijām par pētījumiem, kas veikti pacientiem ar demenci (Alzheimeru slimību, vairāku infarktu izraisītu demenci, vaskulāru demenci, Parkinsona slimību u. c.), lai gan demence nav ietverta šajā pārvērtēšanas procedūrā.

Kopumā pētījumu plānojumi bija atbilstoši (nejaušināti, dubultakli, placebo kontrolēti), diagnozes bija noteiktas saskaņā ar klasifikācijas kritērijiem pētījumu veikšanas laikā, primārās efektivitātes skalas bija definētas *a priori* (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Rezultāti liecina par statistiski nozīmīgu atšķirību starp nicergolīnu un placebo par labu nicergolīnam.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki uzskata, ka visplašākais nicergolīna iedarbīguma pārskats ir sagatavots, *Winblad et al* veicot metaanalīzi 2008. gadā. Šajā publikācijā ir aprakstīta 13 dubultaklu, placebo kontrolētu, nejaušinātu pētījumu metaanalīze, ko 2001. gadā veikusi *Cochrane* sadarbības grupa. Šo *Cochrane* pārskatu par nicergolīna iedarbīgumu veica pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu demenci, un tādēļ arī tas nav ietverts šajā procedūrā.

CHMP ņēma vērā, ka neviens no pētījumiem nebija plānots, lai vērtētu konkrētu indikāciju (*hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātisku ārstēšanu gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citu veidu demences)*) un ka datu nozīmi vēl vairāk samazina publikācijas neobjektivitātes un izmaiņas izpratnē par to, kādi ir pareizi šo diagnožu noteikšanas kritēriji.

Lai apliecinātu nicergolīna iedarbīgumu specifiskas indikācijas – "*vieglu vaskulāras izcelsmes kognitīvu traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem*" – gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza informāciju arī par sešiem klīniskiem salīdzinošiem pētījumiem senilas cerebrālas nepietiekamības gadījumā un nesalīdzinoša pētījuma un trīs novērojumu īsu aprakstu. CHMP uzskatīja, ka kopumā, pamatojoties uz šiem datiem, ir iegūti pierādījumi par nicergolīna pozitīvu ietekmi uz kognitīvo funkciju un uzvedību pacientiem ar dažādas izcelsmes senilu cerebrālu nepietiekamību. Tomēr šā konstatējuma klīniskā nozīme nav zināma. Ņemot vērā, ka par šiem pētījumiem ir sniegta ierobežota informācija (tikai šo pētījumu kopsavilkumi) un nav skaidrības par izmantotajiem iekļaušanas/izslēgšanas kritērijiem un statistiskām analizēm, pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, nevar izdarīt secinājumus.

CHMP secināja, ka līdz ar to, pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, nav iespējams izdarīt secinājumus par nicergolīnu kā "*hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu (izņemot Alzheimeru slimību un citu veidu demences) simptomātiskas ārstēšanas līdzekli gados vecākiem cilvēkiem*".

Pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu (izņemot Alzheimeru slimību un citu veidu demences) simptomātiskā ārstēšanā gados vecākiem cilvēkiem. Grupa uzsvēra, ka ierosinātā indikācija klīniskā praksē vairs netiek izmantota un ka no klīniskā viedokļa pašlaik nav pierādījumu, ka būtu kāda terapeitiska nepieciešamība pēc šīs aktīvās vielas, ārstējot kognitīvus un neirosensorus traucējumus gados vecākiem cilvēkiem.

Attiecībā uz indikāciju "*mijklībošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā*" dati nebija iesniegti, un līdz ar to CHMP to uzskatīja par neatbalstītu indikāciju.

Attiecībā uz indikāciju "*Reino sindroma papildterapija*" iesniegtie pētījumi patiesībā nevērtēja nicergolīnu pacientiem ar šo specifisko indikāciju, bet bija veikti pacientiem ar perifēru arteriopātiju. Populācija bija veca, un iekļautajiem pacientiem bija mijklībošana. Tas neatpoguļo precīzi reģistrācijas apliecības īpašnieka atbalstīto indikāciju. Tomēr CHMP izvērtēja, vai kādu no šiem pētījumiem varētu izmantot indikācijas "*mijklībošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā*" atbalstam. Iesniegtajos pētījumos vērtēja nicergolīnu iekšķīgai vai parenterālai lietošanai, un tiem bija dažādi iedarbīguma mērķa kritēriji, piemēram: jutība pret aukstumu, perifērā asinsplūsma, noietais attālums, sāpes, dzīves kvalitāte. Lielākā daļa pētījumu, kas kļuva pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas, bija ļoti veci un ar sliktu metodoloģisko kvalitāti, galvenokārt nejaušināti un ar nelielu iekļauto pacientu skaitu. Līdz ar to šo pētījumu ticamība un klīniskā nozīmība ir diskutabla. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka šie nozīmīgie

metodoloģiskie trūkumi neļauj izdarīt secinājumus par (iekšķīgi vai parenterāli lietota) nicergolīna iedarbīgumu Reino sindroma un plašāk arī perifērās asinsrites traucējumu gadījumā.

Attiecībā uz indikācijām "*papildterapija potenciāli vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā*" un "*vaskulāras izcelsmes akūtas retinopātijas*" CHMP ņēma vērā, ka ir aprakstīti pozitīvi klīniskie rezultāti (jo īpaši attiecībā uz redzes asuma progresēšanu) galvenokārt vienā atklātā ilgstošā pētījumā ambulatoras oftalmoloģiskās prakses kontekstā, kas ietvēra 213 pacientus ar heterogēniem traucējumiem (piemēram, tīklenes deģenerācija, tīklenes un redzes nerva iekaisuma slimība, venozo un arteriālo asinsvadu nosprostošanās, glaukoma u. c.) (Hasslinger, 1986). Par redzes asuma uzlabošanos ziņots arī Ganescu pētījumā (46 pacientiem ar dažādām acu slimībām), bet šis pētījums nebija salīdzinošs. Tādēļ, neraugoties uz autoru pozitīviem secinājumiem par redzes asuma progresēšanu, veicot ārstēšanu ar nicergolīnu, CHMP uzskatīja, ka tā kā nav veikta salīdzināšana ar placebo kontroli, ticamus secinājums par šiem klīniskiem rezultātiem, kas attiecas uz heterogēniem datiem par nelielām pacientu grupām ar dažādām acu slimībām, izdarīt nav iespējams. CHMP uzskatīja, ka pāris pētījumos ir pozitīvi konstatējumi pārbaudītajās populācijās, bet tā kā izmantota neatbilstoša metodika, rezultātu ticamība un klīniskā nozīmība ir diskutabla. Tādēļ nevar uzskatīt, ka kāds no šiem pētījumiem sniegtu viennozīmīgus atbalstošus pierādījumus par iedarbīgumu vērtēto indikāciju gadījumā.

Attiecībā uz indikāciju "migrēnas veida galvassāpju profilakse" pieejamie dati par migrēnas veida galvassāpēm ir iegūti no atklātiem pētījumiem nelielam skaitam pacientu (40 un 17 pacientiem). Cetrdesmit (40) pacientus ar migrēnu vērtēja atklātā klīniskā pētījumā, kas kļuva pieejams pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Lielākā daļa no tiem iepriekš ar neapmierinošu rezultātu bija ārstēta ar dažādiem pretmigrēnas līdzekļiem, piemēram, dihidroergotamīnu, pizotifēnu un propranololu. Iekļaujot pētījumā, pacientiem bija 1 – 3 lēkmes nedēļā. Pacientiem lietoja 10 mg nicergolīna trīs reizes dienā pirmās 10 dienas, pēc tam 5 mg trīs reizes dienā 3–5 nedēļas. Migrēnas lēkmes pilnībā izzuda 45 % pacientu, bet migrēnas lēkmes par vismaz 50 % samazinājās 18 % pacientu. Nicergolīnu lietoja arī 17 pacientiem ar migrēnu lēkmju profilaksei (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Astoņos gadījumos panāca pilnīgu remisiju, bet trīs gadījumos lēkmju biežums un intensitāte nozīmīgi samazinājās. Sešos gadījumos ārstēšana bija neefektīva. CHMP uzskatīja, ka šie dati nav pietiekami, lai varētu izdarīt secinājumus par labvēlīgu nicergolīna iedarbīgumu migrēnas veida galvassāpju profilaksē.

Pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme migrēnas veida galvassāpju profilaksē. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, grupas dalībnieki uzskatīja, ka nav īpašas populācijas, kas varētu gūt labumu no ārstēšanas ar šo aktīvo vielu, veicot migrēnas veida galvassāpju profilaksi. Tādēļ grupas dalībnieki uzskatīja, ka nav skaidri definēta populācija, kas nepietiekami reaģē uz standarta migrēnas profilaksi un kurai būtu terapeitiska nepieciešamība pēc šīs vielas kā alternatīva/pēdējās izvēles līdzekļa.

## Klīniskais drošums

Uzskata, ka melnā rudzu grauda atvasinājumi spēj izraisīt fibrozi, īpaši sirds vārstuļu fibrozi. Saistība starp fibrozi un melnā rudzu grauda atvasinājumu izraisītu serotonīnērgisko receptoru, jo īpaši 5-HT<sub>2B</sub> receptoru aktivāciju literatūrā ir plaši aprakstīta. Agonistiska iedarbība uz 5-HT<sub>2B</sub> receptoriem izraisa proliferatīvu atbildes reakciju un šo receptoru ekspresējošu šūnu mitogenitāti, kā rezultātā sākas fibroģenēze. Kopumā ar dažādiem izmantotiem melnā rudzu grauda atvasinājumiem un dažādām terapeitiskām devām, kam piemīt dažāda afinitāte pret serotonīnērgiskiem receptoriem, var izskaidrot novērotās fibrotisko reakciju ziņošanas biežuma atšķirības. Tādēļ, pat ja farmakoloģiski ir ļoti ticams, ka melnā rudzu grauda atvasinājumi, darbojoties kā 5-HT<sub>2B</sub> receptoru agonisti, var izraisīt "serotonīnērgisku" vārstuļu slimību, kas ir līdzīga tai, ko izraisa karcinoīdi audzēji vai citu audu fibrotiski bojājumi, jāatceras, ka daži melnā rudzu grauda atvasinājumi nav 5-HT<sub>2B</sub> receptoru agonisti. Tādēļ nevar izslēgt citus fibrozi izraisošus mehānismus, kas liecina par cēlonisku saistību starp fibrozi un agonismu pret 5-HT<sub>2A</sub> un 5-HT<sub>1B</sub> receptoriem, kā arī par ticamu ietekmi uz serotonīna transportvielu.

Ziņots par kopumā 30 gadījumiem, kas saistīti ar fibrotiskiem traucējumiem. Galvenā fibrozes lokalizācija ir galvenokārt plaušu apvidus, kā arī retroperitoneālā telpa un sirds.

Četrus fibrotisku traucējumu gadījumus izslēdza no šīs analīzes. Pietiekamas informācijas nebija piecos gadījumos, kas neļāva veikt nozīmīgu novērtējumu.

Atlikušajā 21 gadījumā nav iespējams izslēgt saistību starp nicergolīnu un fibrotiskiem traucējumiem vai iespējamiem fibrotiskiem traucējumiem. Šajos gadījumos traucējums radās 5 mēnešus – 30 gadus pēc ārstēšanas ar nicergolīnu 59 - 90 gadus veciem pacientiem. Ja bija dokumentēts, reakcijas radās, lietojot ieteicamo dienas devu.

Attiecībā uz plaušu reakciju gadījumiem pieaugošais gadījumu skaits un stāvokļa uzlabošanās, kas novērota pēc nicergolīna lietošanas pārtraukšanas 10 gadījumos bez jaucējfaktoru ietekmes liecina par nicergolīna cēlonisko nozīmi, jo īpaši piecos gadījumos, kad uzlabošanās apstiprināta arī radiogrāfiski vai veicot skenēšanu. Uzlabošanās, ja dokumentēts, novēroja 3–10 mēnešus pēc nicergolīna lietošanas pārtraukšanas, neizmantojot kortikoīdu terapiju četros gadījumos.

Attiecībā uz peritoneālo un sirds fibrozi *CHMP* uzskatīja, ka nevar izslēgt nicergolīna cēlonisko nozīmi. *CHMP* ņēma vērā, ka iespējama arī nepietiekama ziņošana par nevēlamām blakusparādībām, jo:

- par nevēlamām zāļu blakusparādībām, lietojot tirgū ilgi pieejamu vielu, parasti ziņo retāk;
- fibroze ir arī lēna un nemanāma reakcija, kas rodas pēc ilgstošas ārstēšanas un tiek diagnosticēta vēlīni.

Līdz ar to, ņemot vērā gadījumus, kad ziņots par reakciju, kas grūti agrīni diagnosticējama (vēlīni simptomi) un par kuru, iespējams, tiek ziņots pārāk reti, zāļu lietošanu apstiprinātā devā, kā arī ticamu farmakoloģisko profilu, uzskata, ka nicergolīns ir saistīts ar fibrotisku reakciju risku. Turklāt, ņemot vērā, ka fibroze ir nopietna dzīvību apdraudoša reakcija, kas novērota pēc ilgstošas ārstēšanas ar nicergolīnu (zālēm, ko izmanto indikācijām, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana), tā ietekmē zāļu ieguvumu un riska attiecību. Turklāt nesēn Francijas 2011. gadā veiktajā pētījumā konstatēti gadījumi, kas liecina, ka pašlaik izmantotie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai novērstu fibrotiskas reakcijas.

Attiecībā uz ergotismu reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datu bāzē nav konstatēti gadījumi, kad būtu ziņots par ergotismu (ieteicamais termins) saistībā ar nicergolīna lietošanu. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza visu spontāno ziņojumu analīzi par pēdējiem 40 gadiem ( $n=390$ , kas ietver 205 medicīniski apstiprinātus gadījumus). Deviņdesmit (90) gadījumos konstatēja terminus, kas var liecināt par simptomiem vai ergotismu, piemēram, parestēzija, drebuļi, durstīšanas sajūta, zarnu/cerebrovaskulāra/perifēra/mēles išēmija, stenokardija, koronaropātija, sāpes krūškurvī, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, aukstuma sajūta, tromboze, insults, gangrēna, nekroze, vazokonstrikcija/asinsvadu spazmas, cianoze, mialģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs, vertigo, hipoestēzija, nejutīgums, galvassāpes, apjukums, halucinācijas. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka nav iespējams izslēgt iespējamību, ka šīs reakcijas patiesībā atbilst ergotisma attīstībai.

*CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos riska mazināšanas pasākumus: iekļaut ar fibrozi un ergotismu saistītu informāciju zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā. Tomēr informācijas sniegšana par šiem traucējumiem nav pietiekama, lai izvairītos no fibrozes un ergotisma rašanās dažiem pacientiem ārstēšanas laikā.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka nekāda situācija nevar attaisnot pacienta pakļaušanu fibrozes un ergotisma riskam, ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par iedarbīgumu.

### **Ieguvumu un riska attiecība**

Komiteja secināja, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiskai ārstēšanai gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un cita veida demences), mijklibošanas terapijai simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā, Reino sindroma papildterapijai, iespējams vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu papildterapijai, vaskulāras izcelsmes akūtu retinopātiju ārstēšanai un migrēnas veida galvassāpju profilaksei nav labvēlīga.

### **Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas/nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru melnā rudzu grauda atvasinājumus saturošām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus un zinātniskās konsultatīvās grupas darba rezultātu;

- Komiteja ņēma vērā, ka nevar izslēgt iespējamu cēlonisku saistību starp fibrotiskām reakcijām vai ergotismu un nicergolīnu. Pieejamie dati patiesībā liecina par šādu cēlonisku saistību. Tiek uzsvērta šo nevēlamo blakusparādību nopietnība un iespējamais letālais iznākums;
- Komiteja uzskata, ka pierādījumi par klīniski nozīmīgu nicergolīna efektivitāti pašlaik novērtēto indikāciju gadījumā ir ļoti ierobežoti un tādēļ konstatētais risks pārsniedz iespējamo ieguvumu pacientiem šo indikāciju gadījumā;
- Komiteja ņēma vērā, ka nicergolīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
  - hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiskai ārstēšanai gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences) nav labvēlīga;
  - mijklibošanas papildterapijai simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā nav labvēlīga;
  - Reino sindroma papildterapijai nav labvēlīga;
  - iespējams vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazinājuma un redzes lauka defektu papildterapijai nav labvēlīga;
  - vaskulāras izcelsmes akūtu retinopātiju ārstēšanai nav labvēlīga;
  - migrēnas veida galvassāpju profilaksei nav labvēlīga;

tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CHMP iesaka:

- veikt I pielikumā minēto nicergolīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas, dzēst turpmāk minētās indikācijas (specifiskais indikācijas formulējums dažādām zālēm dažādās valstīs var būt atšķirīgs), kā arī attiecīgās atsauces uz šīm indikācijām, ja reģistrācijas apliecības ietvaros ir apstiprinātas arī citas terapeitiskās indikācijas:
  - hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences);
  - mijklibošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā;
  - papildterapija Reino sindroma gadījumā;
  - papildterapija potenciāli vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
  - vaskulāras izcelsmes akūtas retinopātijas;
  - migrēnas veida galvassāpju profilakse.
- Apturēt I pielikumā minēto nicergolīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību, ja šo reģistrācijas apliecību ietvaros nav apstiprinātas citas indikācijas. Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānosaka specifiska pacientu populācija, kurai zāļu ieguvumi pārsniedz to radīto risku.