

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jew is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli, b'kunsiderazzjoni tal-indikazzjonijiet approvati għal kull prodott

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom nicergoline (ara Anness I)

Fit-18 ta' Jannar 2012, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li ġejjin li fihom derivati tal-ergotina: dihydroergocryptine/kafeina, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine u nicergoline. Wara reviżjoni nazzjonali ta' farmakovigilanza li saret fl-2011, notifiċi spontanji godda rrapportati b'uħud minn dawg il-prodotti identifikaw każijiet serji ta' fibrozi u ergotiżmu u Franza ħasset li dan it-tħassib għas-sigurtà mhuwiex megħlub mill-evidenza limitata ta' effikaċja. Għalhekk is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati fir-rigward tal-indikazzjonijiet imsemmija hawn taħt:

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari
- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja
- Pressjoni baxxa ortostatika
- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika

Nicergoline huwa derivattiv semi-sintetiku tal-ergolina li jidher li għandu azzjoni: (i) bħala antagonist tal-adrenoċettur α_1 , jinduċi l-vażodilazzjoni u jżid il-fluss tad-demem arterjali; (ii) itejjeb il-funzjoni tan-newrotrasmetturi kolinerġiċi u katekolaminergġiċi; (iii) jinibixxi l-aggregazzjoni tal-platelets; (iv) jippromwovi l-attività metabolika, li twassal għal użu akbar tal-ossiġnu u l-glukożju; u (v) għandu karatteristiċi newrotrofiċi u antiossidanti.

Mill-indikazzjonijiet approvati tal-prodotti mediċinali li fihom nicergoline dawg li huma fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment u li huma approvati f'mill-inqas Stat Membru wieħed huma dawn li ġejjin (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor):

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari
- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja

Id-dimenzja u l-indikazzjonijiet relatati mad-dimenzja huma esklużi mill-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ippreżentaw id-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja minn provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, inkluża dejta li saret disponibbli wara l-għoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Il-MAHs ippreżentaw ukoll il-perspettivi u s-sommarji kritiċi tagħhom tar-rapporti spontanji kollha ta' reazzjonijiet fibrotiċi (kardijaci bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, pulmonari, plewrali, peritoneali, retroperitoneali, eċċ) u ergotiżmu bil-prodotti mediċinali tagħhom li fihom derivati tal-ergotina. Fejn kien possibbli kienet ipprovduta reviżjoni tad-dejta l-oħra kollha disponibbli (jiġifieri dejta mil-letteratura, dejta pre-klinika, u dejta klinika oħra fosthom studji epidemjoloġiċi) li kienet rilevanti għall-valutazzjoni tar-riskju ta' fibrozi.

Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' nicergoline.

Effikaċja klinika

Fir-rigward tal-effikaċja għall-indikazzjoni *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)"*, id-dejta dwar l-effikaċja kienet ipprovduta prinċipalment minn pubblikazzjonijiet ta' studji li saru fuq pazjenti bid-dimenzja (marda ta' Alzheimer, *multi-infarct dementia*, dimenzja vaskulari, marda ta' Parkinson, eċċ.), filwaqt li d-dimenzja hija eskluża mill-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment.

B'mod ġenerali, id-disinji tal-istudji kienu adegwati (aleatorji, bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo), id-dijanji kienu stabbiliti skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni fil-hin tal-istudji, l-iskali tal-effikaċja primarja kienu definiti a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Ir-riżultati juru differenza statistikament sinifikanti bejn nicergoline u placebo favur nicergoline.

Il-MAHs iħossu li l-aktar reviżjoni komprensiva tal-effikaċja ta' nicergoline saret f'meta-analiżi mwettqa fl-2008 minn Winblad et al. Fil-fatt, din il-pubblikazzjoni ddeskriviet il-meta-analiżi ta' 13-il studju aleatorju, bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo, li saru mill-Cochrane Collaboration fl-2001. Din ir-reviżjoni ta' Cochrane dwar l-effikaċja ta' nicergoline saret fuq pazjenti b'dimenzja minn hafifa sa moderata u għalhekk hija wkoll barra mill-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura.

Is-CHMP innota li l-ebda wieħed mill-istudji ma kien iddisinjat biex jindirizza l-indikazzjoni speċifika inkwistjoni (*kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)*), u li d-dejta ddgħajfet aktar mill-preġudizzji tal-pubblikazzjonijiet u t-tibdil fl-għarfien tal-kriterji xierqa għad-dijanji attwali.

Il-MAH ipprova wkoll informazzjoni dwar sitt studji kliniċi komparattivi dwar l-insuffiċjenza ċerebrali senili u deskrizzjoni qasira ta' studju mhux komparattiv u tliet studji ta' osservazzjoni b'appoġġ għall-effikaċja ta' nicergoline f'indikazzjoni speċifika *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv hafif ta' oriġini vaskulari fl-anzjani"*. Is-CHMP kien tal-fehma li b'mod ġenerali, abbażi ta' din id-dejta, hemm xi evidenza ta' effetti pożittivi ta' nicergoline fuq il-konjizzjoni u l-imġiba f'pazjenti b'insuffiċjenza ċerebrali senili ta' oriġini differenti. Madankollu, ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa. Fid-dawl tal-informazzjoni limitata ppreżentata minn dawn l-istudji (kienu pprovduti biss is-sommarji ta' dawn l-istudji), il-kriterji mhux ċari ta' inkluzjoni/eskluzjoni u l-analiżi statistika wżata, ma tista' tingħibed l-ebda konklużjoni mid-dejta pprovduta.

Is-CHMP ikkonkluda li, minhabba f'hekk, l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja ta' nicergoline bħala *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)"* ma tista' tingħibed mid-dejta pprovduta.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja). Il-grupp issottolinja li l-indikazzjoni ddikjarata m'għadhiex tintuża fil-prattika klinika u li minn perspettiva klinika fil-preżent ma hemm l-ebda evidenza ta' ħtieġa terapewtika għal din is-sustanza attiva fil-kura ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali fl-anzjani.

Għall-indikazzjoni *"kura ancillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II)"* ma giet ippreżentata l-ebda dejta u għalhekk is-CHMP qies li din ma kinitx appoġġjata.

Għall-indikazzjoni *"kura ancillari tas-sindromu ta' Raynaud"*, l-istudji ppreżentati ma evalwawx nicergoline f'pazjenti b'din l-indikazzjoni speċifika, imma pjuttost twettqu fuq pazjenti b'arterjopatia periferali. Il-popolazzjoni kienet anzjana u kienet tbat i minn klawdikazzjoni intermittenti. Dan ma jirriflettix eżattament l-indikazzjoni sostnuta mill-MAH. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra jekk xi whud minn dawn l-istudji jistgħux jintużaw b'appoġġ għall-indikazzjoni *"kura ancillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II)"*. L-istudji ppreżentati vvalutaw nicergoline għall-użu orali jew parenterali u kellhom endpoints eteroġenji tal-effikaċja bħal: is-sensittività għall-keŝha, il-fluss tad-demmi periferali, id-distanza bil-mixi, l-uġiġħ, il-kwalità tal-ħajja. Ħafna mill-istudji li saru disponibbli wara l-ghoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq kienu qodma ħafna u ta' kwalità metodoloġika fqira, b'mod partikolari mhux aleatorji u b'għadd baxx ta' pazjenti. Minhabba f'hekk, l-affidabbiltà u r-relevanza klinika tal-istudji huma dubjużi. Għalhekk, is-CHMP kien tal-opinjoni li dawn in-nuqqasijiet metodoloġiċi sostanzjali jipprekludu kwalunkwe

konklużjoni dwar l-effikaċja ta' nicergoline (orali jew parenterali) fuq is-sindromu ta' Raynaud, u b'mod aktar ġenerali f'disturbi taċ-ċirkolazzjoni periferali.

Għall-indikazzjonijiet "*kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari*" u "*retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari*" is-CHMP innota li r-riżultati kliniċi pożittivi (b'mod partikolari fir-rigward tal-progressjoni tal-akutezza viżwali) kienu deskritti prinċipalment fi studju miftuħ fit-tul fil-kuntest ta' prattika oftalmoloġika ambulatorja li fih ħadu sehem 213-il pazjent b'patoloġiji eteroġenji (eż. degenerazzjoni tar-retina, mard infjammatorju tar-retina u tal-nerv ottiku, sadd tal-vini u l-arterji, glawkoma, eċċ) (Hasslinger, 1986). Titjib fl-akutezza viżwali kien irrappurtat ukoll fl-istudju Ganescu (46 pazjent b'diversi kundizzjonijiet tal-ġhajnejn) imma dan l-istudju ma kienx komparattiv. Għalhekk, minkejja l-konklużjonijiet pożittivi tal-awturi fir-rigward tal-progressjoni tal-akutezza viżwali b'kura b'nicergoline, is-CHMP ħass li, fin-nuqqas ta' paragun ma' kontroll permezz ta' placebo, ma tista' tingħied l-ebda konklużjoni affidabbli minn dawn ir-riżultati kliniċi li għamlu referenza għal dejta eteroġenja bbażata fuq serje żgħira ta' pazjenti b'diversi kundizzjonijiet tal-ġhajnejn. Bħala konklużjoni, is-CHMP kien tal-opinjoni li numru ta' studji għandhom xi sejbiet pożittivi fil-popolazzjonijiet ittestjati iżda meta wiehed iqis il-metodoloġija inadegwata, l-affidabbiltà u r-relevanza klinika tar-riżultati huma dubjużi. Għalhekk, l-ebda wiehed mill-istudji ma jista' jitqies li jappoġġja b'mod konklużiv l-evidenza ta' effikaċja fl-indikazzjonijiet taht valutazzjoni.

Għall-indikazzjoni "*profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja*" id-dejta disponibbli fl-uġiġħ ta' ras tal-emigranja hija minn studji b'tikketta miftuħa fuq għadd żgħir ta' pazjenti (40 u 17-il pazjent). Erbgħin (40) pazjent bl-emigranja kienu vvalutati fi studju kliniku miftuħ li sar disponibbli wara li nġhatat l-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Il-maġġoranza tagħhom kienu rċevew kura preċedenti b'diversi mediċini kontra l-emigranja bħal dihydroergotamine, pizotifen u propranolol b'effetti li ma kinux sodisfaċenti. Meta daħlu fl-istudju, il-pazjenti kienu qed ibatu minn 1-3 attakki fil-ġimgħa. Il-pazjenti nġhataw 10 mg ta' nicergoline tliet darbiet kuljum għall-ewwel 10 ijiem segwiti minn 5 mg tliet darbiet kuljum għal 3-5 ġimgħat. 45% tal-pazjenti kisbu solliev komplet mill-attakki tal-emigranja, filwaqt li fi 18% tal-pazjenti kien hemm tnaqqis ta' mill-inqas 50% fl-attakki tal-emigranja. Nicergoline nġhata wkoll lil 17-il pazjent b'emigranji għall-prevenzjoni tal-attakki (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Fi 8 każijiet inkisbet remissjoni sħiħa u fi 3 każijiet il-frekwenza u l-intensità tal-attakki naqsu b'mod sinifikanti. F'6 każijiet il-kura ma kinitx effettiva. Din id-dejta ma kinitx meqjusa bħala suffiċjenti mis-CHMP għal konklużjoni dwar l-effikaċja benefika ta' nicergoline fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Abbażi tal-esperjenza klinika l-grupp ħass li ma teżisti l-ebda popolazzjoni li tista' tibbenefika mill-kura b'din is-sustanza attiva fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Għalhekk, il-grupp kien tal-fehma li ma hemmx popolazzjoni definita b'mod ċar, li ma tirrispondix b'mod sodisfaċenti għall-kura ta' profilassi standard tal-emigranja, fejn ikun hemm hteġa terapewtika għal din is-sustanza bħala kura alternattiva/tal-aħħar linja.

Sigurtà klinika

Id-derivati tal-ergotina huma rikonoxxuti li kapaċi jinduċu fibrozi, b'mod partikolari fibrozi tal-valvi tal-qalb. Ir-relazzjoni bejn il-fibrozi u l-attivazzjoni tar-riċetturi serotoninergici, b'mod partikolari r-riċetturi ta' 5-HT_{2B} minn derivati tal-ergotina ġiet deskritta b'mod estensiv fil-letteratura. L-agoniżmu għar-riċetturi ta' 5-HT_{2B} jinduċi rispons proliferattiv u mitogeniċità taċ-ċelloli li jesprimu dan riċettur li jwassal għal fibrogenesi. B'mod ġenerali, l-affinità varjabbli għar-riċetturi serotoninergici bid-derivati differenti tal-ergotina u d-dożi terapewtiċi użati jistgħu jispjegaw id-differenzi osservati fir-rati ta' notifiċa għar-reazzjonijiet fibrotiċi. Għalhekk, anke jekk farmakoloġikament huwa plawsibbli ħafna li d-derivati tal-ergotina li jaġixxu bħala agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B} jistgħu jinduċu mard "serotonergiku" tal-valvi simili għal dak ikkawżat minn tumuri karċinojdi jew leżjonijiet fibrotiċi ta' tessuti oħra, wiehed għandu jiftakar li xi derivati tal-ergotina mhumix agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B}. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra li jinduċi l-fibrozi, li jissuġġerixxi rabta kawżali bejn il-fibrozi u l-agoniżmu tar-riċetturi ta' 5-HT_{2A} u 5-HT_{1B} u anke effett plawsibbli fuq it-trasportatur tas-serotonin.

Kienu rappurtati total ta' 30 każ relatati ma' avvenimenti fibrotiċi. Il-lokalizzazzjoni prinċipali tal-fibrozi hija b'mod preferenzjali iż-żona pulmonari u wkoll iż-żona retroperitoneali u kardijaka.

Erba' każijiet ta' avvenimenti fibrotiċi kienu esklużi mill-analiżi. F'ħames każijiet ma kienx hemm biżżejjed informazzjoni rapportata, li pprekluda kwalunkwe valutazzjoni sinifikanti.

Fost il-21 każ li kien għad fadal, ma setgħetx tiġi eskluża rabta bejn nicergoline u l-avveniment fibrotiku jew l-avveniment fibrotiku potenzjali. F'dawn il-każijiet, l-avveniment seħħ wara 5 xhur sa 30 sena ta' kura b'nicergoline u f'pazjenti b'età ta' bejn id-59 u d-90 sena. Meta dokumentati, ir-reazzjonijiet seħħew bid-doża rakkomandata ta' kuljum.

Fir-rigward tal-każijiet ta' reazzjonijiet pulmonari, l-għadd ta' każijiet emergenti u t-titjib osservat wara li nicergoline twaqqaf f'10 każijiet li ma kellhom l-ebda fattur li jfixxkel huwa favur rwol kawżali ta' nicergoline, speċjalment f'5 każijiet li fihom it-titjib kien ikkonfermat ukoll permezz ta' radjografija jew skanner. It-titjib, meta dokumentat, kien osservat bejn 3 u 10 xhur wara t-twaqqif ta' nicergoline, f'erba' każijiet mingħajr kura b'kortikojdi.

Fir-rigward tal-każijiet ta' fibrozi peritoneali u kardijaka, is-CHMP kien tal-fehma li r-rwol kawżali ta' nicergoline ma jistax jiġi eskluż. Is-CHMP innota li jista' jkun hemm ukoll suspett ta' nuqqas ta' rapportar ta' avvenimenti avversi minħabba li:

- Reazzjonijiet avversi għall-medicina b'sustanza li tkun ilha fis-suq għal żmien twil ġeneralment jiġu rrapportati anqas
- Il-fibrozi hija wkoll reazzjoni bil-mod u insidjuża li sseħħ wara perjodu twil ta' kura u għalhekk hafna drabi d-dijanjsi ddum biex issir

Bħala konklużjoni, minħabba l-każijiet irrapportati għal reazzjoni li hija diffiċli biex tiġi dijanjostikata kmieni (sintomi ttardjati) u probabbilment mhux daqshekk irrapportata, l-użu tal-medicina f'doża approvata, flimkien ma' profil farmakoloġiku plawisibbli, nicergoline huwa meqjus li huwa assoċjat ma' riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi. Barra minn hekk, minħabba li l-fibrozi hija reazzjoni serja ta' periklu għall-ħajja, osservata wara perjodu twil ta' kura b'nicergoline (medicina li tintuża f'indikazzjonijiet li jeħtieġu perjodu twil ta' kura) dan għandu impatt fuq il-profil tal-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti). Barra minn hekk, matul l-istħarriġ Franciż li sar fl-2011 kienu identifikati każijiet riċenti, li juru li r-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji fis-seħħ bħalissa mhumieq biżżejjed biex jipprevjenu r-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi.

Fir-rigward tal-ergotiżmu, ma kienx hemm każijiet identifikati fid-dejtabejż tas-sigurtà tal-MAH li rrapportaw it-terminu preferut ergotiżmu assoċjat ma' nicergoline. Madankollu, il-MAH ipprova wkoll analiżi dwar ir-rapporti spontanji kollha għall-aħħar 40 sena (n=390, fosthom 205 każijiet medikament ikkonfermati). Disgħin (90) każ instabu li fihom termini potenzjalment indikattivi ta' sintomi jew ergotiżmu, bħal parasteżija, formikazzjoni, tnmnim, iskemija intestinali/cerebrovaskulari/periferali/tal-ilsien, anġina pectoris, koronaropatija, uġiġħ toraċiku, dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, sensazzjoni ta' kesħa, trombozi, puplesija, kankrena, nekrozi, vażokostriżżjoni/važospazmi, ċjanozi, mijaġġja, bugħawwieġ, uġiġħ fl-estremittajiet, vertiġini, ipoestesija, tnmnim, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, allucinazzjonijiet. Għalhekk, is-CHMP kien tal-fehma li mhuwix possibbli li tiġi eskluża l-possibbiltà li dawn effettivament jikkorrispondu mal-iżvilupp tal-ergotiżmu.

Is-CHMP ikkunsidra l-proposta tal-MAHs għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji: l-inkluzjoni ta' informazzjoni relatata mal-fibrozi u l-ergotiżmu fis-sezzjoni 4.4 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. Madankollu, l-għoti ta' informazzjoni dwar dawn l-avvenimenti mhuwix biżżejjed biex jiġi evitat li xi pazjenti jiżviluppaw fibrozi u ergotiżmu matul il-kura.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-ebda sitwazzjoni ma tista' tiġi ġustifika li pazjent jiġi espost għar-riskju ta' fibrozi u ergotiżmu meta wiehed iqis l-informazzjoni limitata hafna dwar l-effikaċja.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom nicergoline mhuwix favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja), għall-kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II), għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud, għall-kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari, għal retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari u għall-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.

Raġunijiet għas-sospensjoni / varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- II-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina fl-indikazzjonijiet ikkonċernati.
- II-Kumitat ikkunsidra d-dejta ġenerali sottomessa pprovduta mill-MAHs u r-riżultat tal-grupp konsultattiv xjentifiku.
- II-Kumitat hass li ma tistax tiġi eskluża rabta kawżali potenzjali bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi jew l-ergotiżmu u nicergoline. Id-dejta disponibbli fil-fatt tindika tali relazzjoni kawżali. Ġew issottolinjati s-serjetà ta' dawn l-effetti avversi u l-eżitu fatali possibbli tagħhom.
- II-Kumitat huwa tal-fehma li l-evidenza għall-effikaċja klinikament sinifikanti ta' nicergoline fl-indikazzjonijiet attwalment ivvalutati hija limitata ħafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa meġħlub mir-riskju identifikat.
- II-Kumitat hass li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom nicergoline:
 - Mhuwix favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
 - Mhuwix favorevoli għall-kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II).
 - Mhuwix favorevoli għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.
 - Mhuwix favorevoli għall-kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari.
 - Mhuwix favorevoli għal retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari.
 - Mhuwix favorevoli għall-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE s-CHMP jirrakkomanda:

- II-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom nicergoline msemmija fl-Anness I, it-tneħħija tal-indikazzjonijiet ta' hawn taħt (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-iehor u minn pajjiż għall-iehor) kif ukoll kwalunkwe referenza rilevanti għal dawn l-indikazzjonijiet, meta jkun hemm indikazzjonijiet terapewtiċi oħra approvati bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom:
 - Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
 - Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II).
 - Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.
 - Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari.
 - Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari.
 - Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.

- Is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom nicergoline msemija fl-Anness I fil-każ li ma jkun hemm l-ebda indikazzjoni oħra approvata bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom. Sabiex is-sospensjoni titneħħa, il-MAHs għandhom jidentifikaw popolazzjoni speċifika ta' pazjenti li għalihom il-benefiċċji tal-prodott ikunu akbar mir-riskju.