

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem zarejestrowanych wskazań do stosowania każdego produktu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających nicergolinę (patrz aneks I)

W dniu 18 stycznia 2012 r. Francja wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą następujących produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergokryptyny z kofeiną, dihydroergokrystyny, dihydroergotaminy, dihydroergotoksyny i nicergoliny. Po przeprowadzonej na szczeblu krajowym w 2011 r. analizie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, na podstawie nowych spontanicznych powiadomień o zdarzeniach związanych z niektórymi z wymienionych produktów zidentyfikowano poważne przypadki włóknienia oraz zatrucia alkaloidami sporyszu, i Francja uznała, że ograniczona ilość dowodów świadczących o skuteczności działania nie przeważa nad tego rodzaju zagrożeniem bezpieczeństwa. Zwrócono się zatem do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wydanie opinii dotyczącej celowości utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu w odniesieniu do wymienionych niżej wskazań:

- Leczenie objawowe przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia);
- Leczenie pomocnicze chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD, II stadium zaawansowania);
- Leczenie pomocnicze zespołu Raynauda;
- Leczenie pomocnicze osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego;
- Ostre postacie retinopatii pochodzenia naczyniowego;
- Profilaktyka migrenowych bólów głowy;
- Niedociśnienie ortostatyczne;
- Leczenie objawowe niewydolności żyłnej i limfatycznej.

Nicergolina jest półsyntetyczną pochodną ergoliny, która wydaje się mieć następujące działania: (i) jako antagonist receptoru α_1 -adrenergicznego wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększa przepływ krwi w tętnicach; (ii) wzmacnia aktywność neuroprzekaźników w układzie cholinergicznym i katecholaminergicznym; (iii) hamuje agregację płytek krwi; (iv) pobudza aktywność metaboliczną, w wyniku czego zwiększa się wykorzystanie tlenu i glukozy; oraz (v) wykazuje własności neurotroficzne i antyoksydacyjne.

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktów leczniczych zawierających nicergolinę, które są objęte zakresem niniejszej procedury arbitrażowej i zostały zarejestrowane w co najmniej w jednym państwie członkowskim, są następujące (konkretne sformułowanie danego wskazania do stosowania może różnić się w zależności od produktu):

- Leczenie objawowe przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia);
- Leczenie pomocnicze chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD, II stadium zaawansowania);
- Leczenie pomocnicze zespołu Raynauda;
- Leczenie pomocnicze osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego;
- Ostre postacie retinopatii pochodzenia naczyniowego;
- Profilaktyka migrenowych bólów głowy.

Wskazanie do stosowania w otępieniu i stanach związanych z otępieniem nie są objęte zakresem niniejszej procedury arbitrażowej.

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności z badań klinicznych i badań obserwacyjnych, włącznie z danymi udostępnionymi od czasu przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne przedstawiły również wyniki własnych przeglądów i krytyczne streszczenia wszystkich spontanicznych zgłoszeń dotyczących odczynów w postaci włóknienia (włóknienie struktur serca z jednoczesnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub bez nadciśnienia, włóknienie płuc, opłucnej, otrzewnej, włóknienie zaotrzewnowe itp.)

oraz zatrucia alkaloidami sporyszu związanych ze stosowaniem wytwarzanych przez nie produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu. W miarę możliwości dostarczono także analizy wszystkich innych dostępnych danych (to znaczy danych z piśmiennictwa, danych przedklinicznych i innych danych klinicznych, w tym z badań epidemiologicznych) istotnych dla oceny ryzyka występowania włóknienia.

CHMP uwzględnił w całości dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nicergoliny.

Skuteczność kliniczna

W przypadku wskazania do stosowania w „*leczeniu objawowym przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia)*” przedstawiono głównie dane dotyczące skuteczności, pochodzące z opublikowanych badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem (choroba Alzheimera, otępienie wielozawałowe, otępienie naczyniowe, choroba Parkinsona itp.), chociaż otępienie zostało wyłączone z zakresu niniejszej procedury arbitrażowej.

Zasadniczo plany badań były odpowiednie (badania randomizowane, z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo), rozpoznania ustalono na podstawie kryteriów klasyfikacji obowiązujących w czasie prowadzenia tych badań, a skale służące do pierwszoplanowej oceny skuteczności określono z góry (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Wykazano statystycznie istotną różnicę między nicergoliną a placebo, na korzyść nicergoliny.

Podmioty odpowiedzialne uważają, że najwszechstronniejszą analizę skuteczności działania nicergoliny przedstawiono w metaanalizie wykonanej w 2008 roku przez zespół Winblad i wsp. Faktycznie, w tej publikacji opisano metaanalizę 13 randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w 2001 roku przez organizację Cochrane Collaboration. Ta analiza skuteczności nicergoliny dotyczyła pacjentów z łagodnym lub umiarkowanie nasilonym otępieniem, w związku z tym także nie wchodzi w zakres niniejszej procedury.

CHMP zauważył, że żadne ze wspomnianych badań nie zostało zaplanowane z zamiarem odniesienia się do omawianego wskazania (*leczenie objawowe przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia)*) i że znaczenie tych danych zostało dodatkowo osłabione przez błędy systematyczne publikacji oraz zmiany w pojmowaniu właściwych kryteriów diagnostycznych dla przyjętych obecnie rozpoznań.

Podmiot odpowiedzialny dostarczył dodatkowo informacji na temat sześciu klinicznych porównawczych badań nad zaburzeniami czynności mózgu wieku starczego, a także krótki opis badania nieporównawczego i trzech badań obserwacyjnych, na potwierdzenie skuteczności działania nicergoliny we wskazaniu do stosowania w „*leczeniu objawowym łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych pochodzenia naczyniowego u osób w podeszłym wieku*”. Zdaniem CHMP na podstawie tych danych można zasadniczo stwierdzić, że istnieją pewne dowody przemawiające za korzystnym wpływem nicergoliny na funkcje poznawcze i zachowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu wieku starczego o różnej etiologii. Jednak znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane. Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość informacji z tych badań (przedstawiono tylko streszczenia badań), niejasne kryteria włączenia do badania i wykluczenia z udziału w badaniu oraz przeprowadzone analizy statystyczne, na podstawie przedłożonych danych nie można wyciągnąć żadnych wniosków.

CHMP uznał, że w związku z tym na podstawie przedłożonych danych nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących skuteczności nicergoliny w „*leczeniu objawowym przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia)*”.

Poza tym w grudniu 2012 r. na życzenie CHMP zwołano zebranie naukowej grupy doradczej, na którym opierając się na swoim doświadczeniu klinicznym, specjaliści dyskutowali o tym, czy ta substancja ma znaczenie w leczeniu objawowym przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia). Grupa podkreśliła, że deklarowane wskazanie do stosowania nie jest już uwzględniane w praktyce klinicznej i że z klinicznego punktu widzenia nie ma obecnie żadnych dowodów na istnienie terapeutycznego zapotrzebowania na tę substancję czynną w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku.

W przypadku wskazania do stosowania w „*leczeniu pomocniczym chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (PAOD, II stadium zaawansowania)*” nie przedłożono żadnych danych i w związku z tym CHMP uznał je za niepotwierdzone.

W przypadku wskazania do stosowania w „*leczeniu pomocniczym zespołu Raynauda*” przedstawione badania tak naprawdę nie dotyczą oceny stosowania nicergoliny u pacjentów z tym konkretnym wskazaniem, ale przeprowadzono je raczej z udziałem pacjentów z zaburzeniami tętnic obwodowych. Populacja badana składała się z ludzi starszych cierpiących na chromanie przestankowe, co nie odzwierciedla precyzyjnie wskazania popieranego przez podmiot odpowiedzialny. CHMP wziął jednak pod uwagę możliwość ewentualnego wykorzystania niektórych z tych badań do potwierdzenia wskazania do stosowania w „*leczeniu pomocniczym chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (PAOD, II stadium zaawansowania)*”. W przedstawionych badaniach oceniano nicergolinę przeznaczoną do stosowania doustnie lub parenteralnie, a punkty końcowe analizy skuteczności były niejednorodne, np. wrażliwość na zimno, przepływ krwi w naczyniach obwodowych, odległość pokonywana pieszo przez pacjentów, dolegliwości bólowe, jakość życia. W większości badania, które udostępniono po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, były bardzo stare, przeważnie nierandomizowane i przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów, a jakoś zastosowanej w nich metodologii była słaba. W związku z tym ich wiarygodność i znaczenie kliniczne są wątpliwe. Dlatego zdaniem CHMP te istotne mankamenty metodologiczne uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących skuteczności nicergoliny (podawanej doustnie lub parenteralnie) w zespole Raynauda, a w jeszcze większym stopniu w zaburzeniach krążenia obwodowego.

W odniesieniu do wskazań do stosowania w „*leczeniu pomocniczym osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego*” oraz „*ostrych postaci retinopatii pochodzenia naczyniowego*” CHMP zauważył, że korzystne rezultaty kliniczne (dotyczące zwłaszcza postępującej poprawy ostrości wzroku) opisywane były głównie w jednym długoterminowym badaniu z otwartą próbą w kontekście ambulatoryjnej praktyki okulistycznej obejmującej 213 pacjentów z niejednorodnymi zmianami patologicznymi (np. ze zwyrodnieniem siatkówki, z chorobami siatkówki i nerwu wzrokowego o podłożu zapalnym, z niedrożnością naczyń żylnych i tętniczych, jaskrą itp.) (Hasslinger, 1986). Poprawę ostrości wzroku odnotowano również w badaniu prowadzonym przez Ganescu (46 pacjentów z różnymi schorzeniami narządu wzroku), ale nie było to badanie porównawcze. Dlatego, mimo jednoznacznych wniosków autorów dotyczących postępującej poprawy ostrości wzroku pod wpływem leczenia nicergoliną, CHMP stwierdził, że ze względu na brak porównania z grupą kontrolną placebo nie można wyciągnąć żadnych wiarygodnych wniosków na podstawie tych rezultatów klinicznych, które odnoszą się do niejednorodnych danych i opierają na niewielkiej liczbie pacjentów z różnymi schorzeniami narządu wzroku. Ostatecznie CHMP uznał, że w kilku badaniach stwierdzono pewne pozytywne wyniki w badanej populacji, ale ze względu na nieodpowiednią metodologię wiarygodność i znaczenie kliniczne tych wyników są wątpliwe. Dlatego żadnego z tych badań nie można uznać za potwierdzające ponad wszelką wątpliwość skuteczność działania we wskazaniach będących przedmiotem oceny.

W przypadku wskazania do stosowania w „*profilaktyce migrenowych bólów głowy*” dostępne dane dotyczące migrenowych bólów głowy pochodzą z badań prowadzonych metodą otwartej próby z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (40 i 17 pacjentów). Czterdzieścioro (40) pacjentów z migreną oceniano w badaniu klinicznym z otwartą próbą, które udostępniono po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Większość z nich leczono wcześniej z niezadowalającym skutkiem różnymi lekami przeciwmigrenowymi, takimi jak dihydroergotamina, pizotyfen i propranolol. W momencie przystąpienia do badania u pacjentów występowały od 1 do 3 napadów migreny w tygodniu. Przez pierwszych 10 dni pacjentom podawano nicergolinę w dawce 10 mg trzy razy na dobę, a następnie przez 3–5 tygodni w dawce 5 mg trzy razy na dobę. Całkowite ustąpienie napadów migreny uzyskano u 45% pacjentów, natomiast zmniejszenie liczby napadów co najmniej o 50% odnotowano u 18% pacjentów. Nicergolinę podawano również 17 pacjentom z migreną w celu zapobieżenia napadom (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). W 8 przypadkach uzyskano całkowitą remisję, a w 3 przypadkach stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania i intensywności napadów. W 6 przypadkach leczenie okazało się nieskuteczne. CHMP uznał, że dane te są niewystarczające do stwierdzenia korzystnego działania nicergoliny w profilaktyce migrenowych bólów głowy.

Poza tym w grudniu 2012 r. na prośbę CHMP zwołano zebranie naukowej grupy doradczej, na którym opierając się na swoim doświadczeniu klinicznym, specjaliści dyskutowali o tym, czy ta substancja ma znaczenie w profilaktyce migrenowych bólów głowy. Na podstawie doświadczeń klinicznych grupa ta stwierdziła, że nie ma konkretnej populacji, w której leczenie tą substancją czynną w ramach profilaktyki migrenowych bólów głowy mogłoby przynieść korzyść. Dlatego grupa uznała, że nie ma

wyraźnie określonej populacji odpowiadającej w sposób niezadowalający na standardową profilaktykę przeciwmigrenową, w której istniałoby zapotrzebowanie kliniczne na tę substancję jako lek alternatywny/leczenie ostatniej linii.

Bezpieczeństwo kliniczne

Pochodne alkaloidów sporyszu uznaje się za substancje, które mogą indukować proces włóknienia, a w szczególności zwłóknienie zastawek serca. Związek między włóknieniem a aktywacją przez pochodne alkaloidów sporyszu receptora serotoninergicznego, zwłaszcza receptorów 5-HT_{2B}, jest szeroko opisywany w literaturze fachowej. Agonistyczne działanie wobec receptorów 5-HT_{2B} wywołuje reakcję proliferacyjną i wpływa mitogenicznie na komórki, w których stwierdza się ekspresję tego receptora, co prowadzi do fibrogenyzy. Zróżnicowany stopień powinowactwa do receptorów serotoninergicznego, obserwowany w przypadku zastosowania różnych pochodnych alkaloidów sporyszu i różnych dawek terapeutycznych, może stanowić wytłumaczenie dla obserwowanych różnic współczynników powiadomień o odczynach w postaci włóknienia. Dlatego nawet jeśli z punktu widzenia farmakologii jest wysoce prawdopodobne, że działanie pochodnych alkaloidów sporyszu jako agonistów receptora 5-HT_{2B} może indukować „serotoninergiczne” zwłóknienie zastawek serca podobne do tego, jakie wywołują rakowiaki albo zmiany włókniste w innych tkankach, należy pamiętać o tym, że niektóre pochodne alkaloidów sporyszu nie są agonistami receptora 5-HT_{2B}. Nie można zatem wykluczyć innych mechanizmów indukujących proces włóknienia, co wskazuje na istnienie związku przyczynowego między włóknieniem a agonistycznym działaniem wobec receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B}, a także na prawdopodobny wpływ na transporter serotoninowy.

Zgłoszono w sumie 30 przypadków włóknienia. Włóknienie pojawia się głównie w okolicy płuc i jest to najczęstsza lokalizacja zmian, ale także zaotrzewnowo i w okolicy serca.

Z analizy wykluczono cztery przypadki włóknienia. W pięciu przypadkach podano niewystarczające informacje, co uniemożliwia jakąkolwiek znaczącą ocenę.

W pozostałych 21 przypadkach nie można wykluczyć związku między stosowaniem nicergoliny a włóknieniem lub potencjalnym włóknieniem. W tych przypadkach włóknienie pojawiło się po upływie 5 miesięcy do 30 lat od zakończenia leczenia nicergoliną u pacjentów w wieku od 59 do 90 lat. W przypadkach, które zostały udokumentowane, reakcja wystąpiła po podaniu zalecanej dawki dobowej.

Jeśli chodzi o odczyny płucne, liczba przypadków oraz poprawa obserwowana po przerwaniu leczenia nicergoliną w 10 przypadkach, w których nie stwierdzono obecności żadnych czynników wikłających, przemawiają za sprawczą rolą nicergoliny, szczególnie w 5 przypadkach, w których poprawę potwierdzono również w badaniach obrazowych (radiologicznych). W udokumentowanych przypadkach poprawę stwierdzono po 3 i 10 miesiącach od daty przerwania leczenia nicergoliną, przy czym w czterech przypadkach nie zastosowano kortykoidów.

W opinii CHMP nie można wykluczyć sprawczej roli nicergoliny w procesie włóknienia otrzewnej i serca. CHMP zauważył, że można również podejrzewać niedoszacowanie liczby powiadomień o zdarzeniach niepożądanych, przyjmując że:

- w przypadku substancji dostępnych w obrocie od dłuższego czasu niepożądane działania leku są na ogół rzadziej zgłaszane;
- włóknienie to reakcja przebiegająca powoli i podstępnie, która pojawia się po upływie długiego czasu od zakończenia leczenia i rozpoznawana jest z opóźnieniem.

Podsumowując, można stwierdzić, że ze względu na to, iż zgłoszenia przypadków dotyczą reakcji, w których wczesne rozpoznanie jest trudne (późne wystąpienie objawów) i które prawdopodobnie są zbyt rzadko zgłaszane, lek stosowany jest w zarejestrowanych dawkach, a dodatkowo jego profil farmakologiczny jest wiarygodny, leczenie nicergoliną uważa się za związane z ryzykiem wystąpienia odczynów w postaci włóknienia. Poza tym, biorąc pod uwagę to, że włóknienie jest poważną, zagrażającą życiu reakcją obserwowaną po długotrwałym leczeniu nicergoliną (lek stosowany jest we wskazaniach wymagających długotrwałego leczenia), ma to wpływ na stosunek korzyści do ryzyka opisywanych produktów. Ponadto podczas sondażu przeprowadzonego we Francji w 2011 r. zidentyfikowano świeże przypadki, co pokazuje, że obecnie stosowane środki minimalizacji ryzyka nie wystarczą, aby zapobiec rozwojowi odczynów w postaci włóknienia.

W prowadzonej przez podmiot odpowiedzialny bazie danych dotyczących bezpieczeństwa nie zidentyfikowano żadnego przypadku zatrucia alkaloidami sporyszu po rozpatrzeniu zgłoszeń określonych według terminów zalecanych jako zatrucie alkaloidami sporyszu związane z nicergoliną.

Mimo to podmiot odpowiedzialny dostarczył również analizę wszystkich spontanicznych zgłoszeń z ostatnich 40 lat (n=390, w tym 205 przypadków potwierdzonych medycznie). W dziewięćdziesięciu (90) przypadkach stwierdzono występowanie określeń potencjalnie wskazujących na objawy zatrucia alkaloidami sporyszu, takie jak parestezje (zaburzenia czucia), mrowienie, ciarki, niedokrwienie jelit/mózgu/języka/niedokrwienie obwodowe, dławica piersiowa, zaburzenia naczyń wieńcowych, ból w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, uczucie zimna, zakrzepica, udar, zgorzel, martwica, skurcz naczyń krwionośnych, sinica, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, zawroty głowy, niedoczulica, drętwienie, ból głowy, dezorientacja, omamy. Dlatego zdaniem CHMP nie da się wykluczyć możliwości, że rzeczywiście odpowiadają one zatruciu alkaloidami sporyszu.

CHMP rozważył proponowane przez podmiot odpowiedzialny środki minimalizacji ryzyka: uwzględnienie informacji dotyczących włóknienia i zatrucia alkaloidami sporyszu w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego. Jednakże podanie informacji o tych zdarzeniach nie wystarczy, aby uniknąć u niektórych pacjentów rozwoju włóknienia i zatrucia alkaloidami sporyszu podczas leczenia. Zdaniem CHMP, biorąc pod uwagę bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności, żadna sytuacja nie może usprawiedliwić narażenia pacjenta na ryzyko wystąpienia włóknienia i zatrucia alkaloidami sporyszu.

Stosunek korzyści do ryzyka

Komitet uznał, że zgodnie z artykułem 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny w przypadku stosowania produktów zawierających nicergolinę w leczeniu objawowym przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia), leczeniu pomocniczym chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (PAOD, II stadium zaawansowania), leczeniu pomocniczym zespołu Raynauda, leczeniu pomocniczym osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego, w ostrych postaciach retinopatii pochodzenia naczyniowego oraz w profilaktyce migrenowych bólów głowy.

Podstawy do zawieszenia/zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu.
- Komitet rozpatrzył wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne i stanowisko naukowej grupy doradczej.
- Komitet uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowego między odczynami w postaci włóknienia lub zatruciem alkaloidami sporyszu a stosowaniem nicergoliny. Dostępne dane rzeczywiście świadczą o istnieniu takiego związku przyczynowego. Podkreśla się powagę takich działań niepożądanych oraz możliwość ich potencjalnych skutków śmiertelnych.
- Zdaniem Komitetu materiał dowodowy przemawiający za istotną klinicznie skutecznością nicergoliny w ocenianych obecnie wskazaniach jest bardzo ograniczony i dlatego w tych wskazaniach ujawnione ryzyko przeważa nad potencjalnymi korzyściami dla pacjentów.
- Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających nicergolinę:
 - jest niekorzystny w przypadku stosowania w leczeniu objawowym przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia);
 - jest niekorzystny w przypadku stosowania w leczeniu pomocniczym chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (PAOD, II stadium zaawansowania);
 - jest niekorzystny w przypadku stosowania w leczeniu pomocniczym zespołu Raynauda;
 - jest niekorzystny w przypadku stosowania w leczeniu pomocniczym osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego;

- jest niekorzystny w przypadku stosowania w ostrych postaciach retinopatii pochodzenia naczyniowego;
- jest niekorzystny w przypadku stosowania w profilaktyce migrenowych bólów głowy.

Dlatego, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, zalecenia CHMP są następujące:

- Zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nicergolinę wymienionych w aneksie I polegająca na usunięciu wymienionych niżej wskazań (konkretne sformułowanie danego wskazania może się różnić w zależności od produktu i w poszczególnych krajach), a także wszelkich odnośników do tych wskazań, kiedy w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów zarejestrowane zostały inne wskazania do stosowania:
 - Leczenie objawowe przewlekłych patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia);
 - Leczenie pomocnicze chromania przestankowego w objawowej miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD, II stadium zaawansowania);
 - Leczenie pomocnicze zespołu Raynauda;
 - Leczenie pomocnicze osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia przypuszczalnie pochodzenia naczyniowego;
 - Ostre postacie retinopatii pochodzenia naczyniowego;
 - Profilaktyka migrenowych bólów głowy.
- Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nicergolinę wymienionych w aneksie I, w przypadku gdy w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów nie zarejestrowano innych wskazań do stosowania. Aby możliwe było odstąpienie od zawieszenia, podmiot odpowiedzialny musi określić konkretną populację pacjentów, w której korzyści związane ze stosowaniem produktu przeważają nad ryzykiem.