

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie lieku
na trh alebo pozastavenia povolení na uvedenie na trh s ohľadom
na schválené indikácie pre každý liek**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich nicergolín (pozri prílohu I)

Dňa 18. januára 2012 Francúzsko iniciovalo predloženie podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre tieto lieky obsahujúce ergotové deriváty: dihydroergokryptín/kofeín, dihydroergokristín, dihydroergotamín, dihydroergotoxín a nicergolín. Na základe vnútroštátneho prieskumu v rámci dohľadu nad liekmi, ktorý sa uskutočnil v roku 2011, boli podané nové spontánne hlásenia o niektorých týchto výrobkoch, pri použití ktorých sa zistili závažné prípady fibrózy a ergotizmu. Francúzsko usúdilo, že túto výhradu týkajúcu sa bezpečnosti neprevyšujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Výbor CHMP preto požiadal o vydanie stanoviska k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ergotové deriváty majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v súvislosti s ďalej uvedenými indikáciami:

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom oklúznom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu.
- prevencia migrenózne bolesti hlavy,
- ortostatická hypotenzia,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Nicergolín je polosyntetický ergolínový derivát, ktorý zrejme pôsobí: i) ako antagonista adrenoreceptora α_1 , indukuje vazodilatáciu a zvyšuje prietok arteriálnej krvi; ii) zlepšuje funkciu cholinergických a katecholamínergických neurotransmiterov; iii) inhibuje zhukovanie krvných doštičiek; (iv) podporuje metabolickú aktivitu, čo vedie k lepšiemu využitiu kyslíka a glukózy; a (v) má neurotrófné a antioxidačné vlastnosti.

Zo schválených indikácií pre lieky obsahujúce nicergolín, predloženie tohto podnetu sa týka týchto indikácií, ktoré sú schválené najmenej v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku):

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom oklúznom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu.
- prevencia migrenózne bolesti hlavy.

Demencia a indikácie spojené s demenciou sú vylúčené z tohto postupu pri predložení podnetu.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili všetky dostupné údaje o účinnosti z klinických štúdií a pozorovacích štúdií vrátane údajov, ktoré sú dostupné od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili tiež vlastné prieskumy a kritické súhrny všetkých spontánných hlásení o fibrotických reakciách (srdcová fibróza s pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo bez pľúcnej arteriálnej hypertenzie, pľúcna, pleurálna, peritoneálna, retroperitoneálna fibróza atď.) a ergotizme pri používaní liekov obsahujúcich ergotové deriváty, ktoré uviedli na trh. Keď to bolo možné, bol predložený prehľad všetkých ďalších dostupných údajov (t. j. údaje z literatúry, predklinické údaje a ďalšie klinické údaje vrátane epidemiologických štúdií), ktoré súviseli s posudzovaním rizika fibrózy.

Výbor CHMP vzal do úvahy všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti nicergolínu.

Klinická účinnosť

Pokiaľ ide o účinnosť pri indikácii „*symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)*“, údaje o účinnosti boli predložené najmä z publikovaných štúdií, na ktorých sa zúčastnili pacienti s demenciou (Alzheimerova choroba, multiinfarktová demencia, cievna demencia, Parkinsonova choroba atď.), zatiaľ čo demencia je vylúčená z tohto postupu pri predložení podnetu.

Rozvrhy štúdií boli celkovo adekvátne (randomizované dvojito zaslepené štúdie kontrolované placebom), diagnózy boli stanovené podľa klasifikačných kritérií v čase uskutočnenia štúdií, stupnice primárnej účinnosti boli definované a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Z výsledkov vyplýva štatisticky významný rozdiel medzi nicergolínom a placebom v prospech nicergolínu.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh usudzujú, že najkomplexnejší prieskum účinnosti nicergolínu sa uskutočnil na základe meta-analýzy, ktorú v roku 2008 vykonali Winblad a kol. V tejto publikácii sa opísala meta-analýza 13 dvojito zaslepených randomizovaných štúdií kontrolovaných placebom, ktorú uskutočnila organizácia Cochrane Collaboration v roku 2001. Tento prieskum organizácie Cochrane týkajúci sa účinnosti nicergolínu sa uskutočnil v prípade pacientov s miernou až stredne závažnou demenciou, a preto nie je súčasťou tohto postupu.

Výbor CHMP poznamenal, že žiadna z týchto štúdií nemala riešiť konkrétnu skúmanú indikáciu (*symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)*) a že údaje nie sú presvedčivé vzhľadom na nedostatky publikácií a zmeny v porozumení náležitých kritérií pre aktuálne diagnózy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej predložil informácie o šiestich klinických komparatívnych štúdiách skúmajúcich senilnú cerebrálnu nedostatočnosť, a stručný opis nekomparatívnej štúdie a troch pozorovacích štúdií na podporu účinnosti nicergolínu v konkrétnej indikácii „*symptomatická liečba mierneho poškodenia kognitívnej funkcie cievneho pôvodu v prípade starších osôb*“. Výbor CHMP dospel k názoru, že tieto údaje celkovo poskytujú určitý dôkaz o pozitívnych účinkoch nicergolínu na kognitívnu funkciu a správanie v prípade pacientov so senilnou cerebrálnou nedostatočnosťou rôzneho pôvodu. Klinický význam však nie je známy. Vzhľadom na obmedzené informácie predložené z týchto štúdií (boli predložené len súhrny týchto štúdií), nejasné inklúzne/exklúzne kritériá a použité štatistické analýzy sa nedá z predložených údajov vyvodiť žiadny záver.

Výbor CHMP dospel k záveru, že na základe predložených údajov sa nedá vyvodiť žiadny záver o účinnosti nicergolínu ako „*symptomatickej liečby chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)*“.

Na žiadosť výboru CHMP sa v decembri 2012 stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností, či táto látka hrá úlohu pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie). Skupina zdôraznila, že nároková indikácia sa už nepoužíva v klinickej praxi a že z klinického hľadiska nie je v súčasnosti k dispozícii žiadny dôkaz, že táto účinná látka je terapeuticky potrebná pri liečbe poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb.

Pokiaľ ide o indikáciu „*doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom okluzívnom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň)*“, neboli predložené žiadne údaje a výbor CHMP preto považoval túto indikáciu za nepodporenú.

Pokiaľ ide o indikáciu „*doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu*“, predložené štúdie v skutočnosti nehodnotili nicergolín v prípade pacientov s touto konkrétnou indikáciou, ale zahŕňali pacientov s periférnou arteriopatiou. Pacienti v tejto skupine boli starí a trpeli intermitentnou klaudikáciou. To sa presne neodzrkadľuje v indikácii, ktorú podporil držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP však posudzoval, či by sa niektoré z týchto štúdií mohli použiť na podporu indikácie „*doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom okluzívnom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň)*“. Predložené štúdie hodnotili nicergolín na perorálne alebo parenterálne použitie a mali heterogénne parametre účinnosti, ako je: citlivosť na chlad, prietok periférnej krvi, prejdená vzdialenosť, bolesť a kvalita života. Väčšina štúdií, ktoré sa sprístupnili po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh, boli veľmi staré a mali slabú metodickú kvalitu, neboli randomizované a počet pacientov v nich bol nízky. Teda spoľahlivosť a klinický význam týchto štúdií sú sporné. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že tieto závažné metodické nedostatky bránia vyvodeniu akéhokoľvek záveru

o účinnosti nicergolínu (podávaného perorálne alebo parenterálne) pri Raynaudovom syndróme, všeobecnejšie pri poruchách periférneho obehu.

Pokiaľ ide o indikácie „doplňujúca liečba zhoršenia zrakovkej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu“ a „akútne retinopatie cievneho pôvodu“, výbor CHMP poznamenal, že pozitívne klinické výsledky (najmä v súvislosti s progresiou zrakovkej ostrosti) boli opísané najmä v jednej otvorenej dlhodobej štúdii v kontexte oftalmologickej ambulantnej praxe, ktorá zahŕňala 213 pacientov s rôznymi patológiami (napr. degeneráciou sietnice, zápalových ochorení sietnice a očného nervu, oklúziou žíl a tepien, glaukómom atď.) (Hasslinger, 1986). Zlepšenia zrakovkej ostrosti boli hlásené tiež v štúdii Ganescu (46 pacientov s rôznymi očnými stavmi), ale táto štúdia nebola komparatívna. Napriek pozitívnym záverom autorov v súvislosti s progresiou zrakovkej ostrosti počas liečby nicergolínom výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na to, že liek sa neporovnával s placebom, nemôže sa vyvodiť spoľahlivý záver z týchto klinických výsledkov, ktoré sa odvolávajú na heterogénne údaje na základe malých skupín pacientov s rôznymi očnými stavmi. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že v niektorých štúdiách sa dosiahli pozitívne výsledky v testovaných skupinách pacientov, ale vzhľadom na neadekvátnu metodiku je spoľahlivosť a klinický význam týchto výsledkov sporný. Žiadna štúdia sa preto nemôže považovať za štúdiu, ktorá jednoznačne podporuje dôkazy o účinnosti v posudzovaných indikáciách.

Pokiaľ ide o indikáciu „prevencia migrenóznej bolesti hlavy“, dostupné údaje o migrenóznej bolesti hlavy pochádzajú z otvorených štúdií zahŕňajúcich nízky počet pacientov (40 a 17 pacientov). V jednej otvorenej klinickej štúdii, ktorá bola sprístupnená po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh, bolo hodnotených štyridsať (40) pacientov s migrénou (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Väčšina týchto pacientov bola v minulosti liečená rôznymi liekmi proti migréne, ako je dihydroergotamín, pizotifen a propranolol s neuspokojivými výsledkami. Pri prijatí do štúdie mali pacienti 1 až 3 ataky migrény týždenne. Pacienti dostávali 10 mg nicergolínu trikrát denne počas prvých 10 dní a potom dostávali dávku 5 mg trikrát denne počas 3-5 týždňov. Úplnú úľavu od atakov migrény dosiahlo 45 % pacientov, zatiaľ čo zníženie počtu atakov migrény najmenej o 50 % sa pozorovalo v prípade 18 % pacientov. Nicergolín sa podával tiež 17 pacientom trpiacich migrénou na prevenciu atakov migrény (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). V 8 prípadoch sa dosiahla úplná remisia a v 3 prípadoch sa výrazne znížila frekvencia a intenzita atakov migrény. V 6 prípadoch liečba neúčinkovala. Výbor CHMP považoval tieto údaje za nedostatočné na vyvodenie záveru o dobrej účinnosti nicergolínu pri prevencii migrenóznej bolesti hlavy.

V decembri 2012 sa na žiadosť výboru CHMP stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností o tom, či táto látka hrá úlohu pri prevencii migrenóznej bolesti hlavy. Na základe klinických skúseností skupina usúdila, že nie je k dispozícii konkrétna skupina pacientov, pre ktorú by liečba touto účinnou látkou pri prevencii migrenóznej bolesti hlavy mohla byť prínosom. Skupina preto dospela k názoru, že nie je jasne definovaná skupina pacientov, ktorá neuspokojivo reaguje na štandardnú preventívnu liečbu migrény, pre ktorú je terapeuticky potrebná táto látka ako alternatívna liečba/liečba poslednej línie.

Klinická bezpečnosť

Je známe, že ergotové deriváty môžu indukovať fibrózu, najmä fibrózu srdcových chlopní. Vzťah medzi fibrózou a aktiváciou sérotonínnergických receptorov, najmä receptorov 5-HT_{2B} pomocou ergotových derivátov je podrobne opísaný v literatúre. Agonizmus k receptorom 5-HT_{2B} indukuje proliferatívnu odpoveď a mitogenitu buniek exprimujúcich tento receptor, čo vedie k fibrogenéze. Premennivá afinita rôznych ergotových derivátov k sérotonínnergickým receptorom a použité terapeutické dávky môžu vysvetliť rozdiely pozorované v hlásených frekvenciách fibrotických reakcií. Teda aj keď je z farmakologického hľadiska veľmi pravdepodobné, že ergotové deriváty pôsobiace ako agonisti receptorov 5-HT_{2B} môžu indukovať sérotonergické ochorenie srdcových chlopní podobné ochoreniu vyvolanému karcinoidnými tumormi alebo fibrotickými léziami iných tkanív, je potrebné pamätať na to, že niektoré ergotové deriváty nie sú agonistami receptorov 5-HT_{2B}. Preto sa nedajú vylúčiť ďalšie mechanizmy indukujúce fibrózu, čo naznačuje príčinný vzťah medzi fibrózou a agonizmom receptorov 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a tiež pravdepodobný účinok na sérotonínový transportér.

Celkovo bolo hlásených 30 prípadov spojených s fibrotickými udalosťami. Hlavným miestom fibrózy je oblasť pľúc a tiež retroperitoneálna oblasť a oblasť srdca.

Štyri prípady fibrotických udalostí boli vylúčené z analýzy. V piatich prípadoch boli hlásené nedostatočné informácie, v dôsledku čoho sa tieto prípady nemohli posúdiť.

V 21 zvyšných prípadoch sa nemohla vylúčiť súvislosť medzi nicergolínom a fibrotickou udalosťou alebo potenciálnou fibrotickou udalosťou. V týchto prípadoch sa udalosť vyskytla po 5 mesiacoch až 30 rokoch liečby nicergolínom a v prípade pacientov vo veku od 59 do 90 rokov. Keď boli tieto účinky dokumentované, vyskytli sa pri použití odporúčanej dennej dávky.

Pokiaľ ide o pľúcne účinky, počet prípadov a zlepšenie pozorované po vysadení nicergolínu v 10 prípadoch bez zasahujúceho faktora podporuje príčinnú úlohu nicergolínu, najmä v 5 prípadoch, v ktorých sa zlepšenie potvrdilo rádiograficky alebo na základe snímky. Keď bolo zlepšenie dokumentované, pozorovalo sa 3 až 10 mesiacov po vysadení nicergolínu, v štyroch prípadoch bez liečby kortikoidmi.

Pokiaľ ide o peritoneálnu fibrózu a fibrózu srdca, výbor CHMP dospel k názoru, že príčinná úloha nicergolínu sa nedá vylúčiť. Výbor CHMP poznamenal, že je tiež podozrenie na nedostatočné podávanie hlásení o nežiaducich udalostiach vzhľadom na to, že:

- vo všeobecnosti je hlásených menej nežiaducich účinkov lieku pri použití látky, ktorá je na trhu už dlhý čas,
- fibróza je pomalý a zákerný účinok, ktorý sa vyskytuje po dlhodobej liečbe a diagnóza je stanovená neskoro.

Teda vzhľadom na to, že v hlásených prípadoch je ťažké včas diagnostikovať tento účinok (oneskorené príznaky), vzhľadom na to, že tento účinok bol pravdepodobne hlásený v nedostatočnej miere a použitie lieku v schválenom dávkovaní podporuje pravdepodobný farmakologický profil, usudzuje sa, že nicergolín je spojený s rizikom fibrotických reakcií. Profil prínosu a rizika týchto výrobkov tiež ovplyvňuje skutočnosť, že fibróza je závažná reakcia ohrozujúca život, ktorá sa pozoruje po dlhodobej liečbe nicergolínom (liek, ktorý sa používa pri indikáciách vyžadujúcich dlhodobú liečbu). Počas prieskumu, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku v roku 2011, sa zistili nové prípady, z čoho vyplýva, že opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré sú v súčasnosti zavedené, nie sú dostatočné na zabránenie vzniku fibrotických reakcií.

Pokiaľ ide o ergotizmus, v databáze bezpečnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa nezistili žiadne prípady s výrazom ergotizmus spojený s nicergolínom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež analýzu všetkých spontánnych hlásení za posledných 40 rokov (n=390 vrátane 205 lekárske potvrdených prípadov). Zistilo sa, že v deväťdesiatich (90) prípadoch je použitý výraz, ktorý by potenciálne mohol naznačovať príznaky ergotizmu, ako je parestézia, svrbenie, brnenie, črevná/cerebrovaskulárna/periférna ischemia /ischemia jazyka, angína pectoris, koronárna patológia, bolesť v hrudníku, nevoľnosť, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, pocit chladu, trombóza, mŕtvica, gangréna, nekróza, vazokonstrikcia/vasospazmus, cyanóza, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, závraty, hypoestézia, necitlivosť, bolesť hlavy, zmätenosť a halucinácie. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že sa nedá vylúčiť, že tieto príznaky v skutočnosti korešpondujú so vznikom ergotizmu.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúci sa opatrení na minimalizovanie rizika: uvedenie informácie o fibróze a ergotizme v časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku. Predloženie informácií o týchto udalostiach však nie je dostatočné na zabránenie vzniku fibrózy a ergotizmu počas liečby u niektorých pacientov. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti by žiadna situácia nemala ospravedlňovať vystavenie pacientov riziku fibrózy a ergotizmu.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce nicergolín nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie), pre doplnujúcu liečbu intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom oklúznom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň), pre doplnujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu, pre doplnujúcu liečbu zhoršenia zrakového ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu, pre akútne retinopatie cievneho pôvodu a pre prevenciu migrenózneho bolesti hlavy.

Odôvodnenie pozastavenia / zmeny v povoleniach na uvedenie lieku na trh

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ergotové deriváty,

- výbor vzal do úvahy celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh a výsledok stretnutia vedeckej poradnej skupiny,
- výbor vzal do úvahy, že potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami alebo ergotizmom a nicergolínom sa nedá vylúčiť. Z dostupných údajov v skutočnosti vyplýva takýto príčinný vzťah. Zdôrazňuje sa závažnosť takýchto nežiaducich účinkov a možný následok smrti,
- výbor dospel k názoru, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti nicergolínu v aktuálne posudzovaných indikáciách sú veľmi obmedzené a uvedené riziko preto prevyšuje potenciálny prínos pre pacientov v týchto indikáciách,
- výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce nicergolín:
 - nie je priaznivý pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
 - nie je priaznivý pre doplňujúcu liečbu intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom okluzívnom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
 - nie je priaznivý pre doplňujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu,
 - nie je priaznivý pre doplňujúcu liečbu zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - nie je priaznivý pre akútne retinopatie cievneho pôvodu,
 - nie je priaznivý pre prevenciu migrenózne bolesti hlavy.

Výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- Zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nicergolín uvedené v prílohe I na vypustenie ďalej uvedených indikácií z informácií o výrobku (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku a krajiny), ako aj akéhokoľvek príslušného odkazu na tieto indikácie, keď sú v rámci povolenia na uvedenie na trh schválené iné terapeutické indikácie:
 - symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
 - doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom okluzívnom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
 - doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
 - doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - akútne retinopatie cievneho pôvodu,
 - prevencia migrenózne bolesti hlavy.
- Pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nicergolín uvedené v prílohe I v prípade, že v rámci povolenia na uvedenie na trh nie sú schválené žiadne iné indikácie. Na zrušenie pozastavenia musia držitelia povolenia na uvedenie na trh identifikovať konkrétnu skupinu pacientov, v prípade ktorej prínosy lieku prevyšujú zistené riziko.