

II

(Atti per i quali la pubblicazione non è una condizione di applicabilità)

CONSIGLIO

DIRETTIVA DEL CONSIGLIO

del 20 maggio 1975

relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali

(75/318/CEE)

IL CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea, in particolare l'articolo 100,

vista la proposta della Commissione,

considerando che occorre proseguire il ravvicinamento iniziato con la direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali ⁽¹⁾, e assicurare l'applicazione dei principi posti con la direttiva stessa ;

considerando che, da una parte, fra le disparità che ancora sussistono, quelle relative al controllo delle specialità medicinali sono di fondamentale importanza e che, d'altra parte, l'articolo 4, secondo comma, punto 8, della direttiva succitata prevede la presentazione di informazioni e documenti riguardanti i risultati di prove effettuate sulla specialità medicinale che costituisce oggetto di una domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio ;

considerando che norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sulle specialità medicinali, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo delle specialità stesse e, pertanto, per la salvaguardia della salute pubblica, sono atti a facilitare la circolazione

delle specialità medicinali in quanto fissano regole comuni per l'esecuzione delle prove, la costituzione dei fascicoli e l'istruzione delle domande ;

considerando che l'adozione delle stesse norme e protocolli da parte di tutti gli Stati membri permetterà alle competenti autorità di giudicare sulla base di prove uniformate e secondo criteri comuni, contribuendo in tal modo a prevenire le divergenze di valutazione ;

considerando che le prove fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche previste all'articolo 4, secondo comma, punto 8 della direttiva 65/65/CEE sono strettamente connesse ai punti 3, 4, 6 e 7 dello stesso comma e che è dunque necessario precisare anche i dati che dovranno essere forniti in virtù di tali punti ;

considerando che essenziale è la qualità delle prove e che pertanto le prove effettuate in conformità delle presenti disposizioni debbono essere prese in considerazione senza tener conto né della nazionalità degli esperti che le hanno effettuate né del paese in cui sono state eseguite ;

considerando che i concetti di « nocività » e di « effetto terapeutico » di cui all'articolo 5 della direttiva 65/65/CEE possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale ; che

⁽¹⁾ GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

dai documenti e dalle informazioni che debbono essere uniti alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio deve risultare l'aspetto favorevole dell'equilibrio tra efficacia e rischi potenziali; che, in mancanza di ciò, la domanda deve essere respinta;

considerando che la valutazione della nocività e dell'effetto terapeutico può evolvere in seguito a nuove scoperte e che le norme e protocolli dovranno essere adattati al progresso scientifico,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA :

Articolo 1

Gli Stati membri adottano ogni utile disposizione affinché le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punti 3, 4, 6, 7 e 8 della direttiva 65/65/CEE siano forniti dagli interessati in conformità dell'allegato della presente direttiva.

Qualora, ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punto 8, lettera a) o b) della citata direttiva, sia presentata una documentazione bibliografica, si applicano per analogia le disposizioni della presente direttiva.

Articolo 2

Gli Stati membri prendono ogni utile disposizione affinché le autorità competenti esaminino le informazioni e i documenti presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in conformità dei criteri dell'allegato della presente direttiva, senza pregiudizio delle disposizioni contenute in altre direttive concernenti le specialità medicinali.

Articolo 3

Gli Stati membri prendono tutte le misure necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il termine di diciotto mesi a decorrere dalla sua notifica e ne informano immediatamente la Commissione.

Gli Stati membri provvedono a comunicare alla Commissione il testo delle disposizioni essenziali di diritto interno che essi adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, addì 20 maggio 1975.

Per il Consiglio

Il Presidente

R. RYAN

ALLEGATO

PARTE PRIMA

PROVE FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE DELLE
SPECIALITÀ MEDICINALI

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione in virtù dell'articolo 4, secondo comma, punto 3 della direttiva 65/65/CEE devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Per « composizione qualitativa » di tutti i componenti della specialità si intende la designazione o la descrizione :

- del costituente o dei costituenti attivi ;
- del costituente o dei costituenti dell'eccepiante, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservativi, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc. ;
- dei costituenti della forma farmaceutica destinati ad essere ingeriti o, in generale, somministrati al paziente, come capsule, gelatinose o no, rivestimenti esterni di cachets o di capsule rettali, ecc.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura.

2. Per « termini usuali » impiegati per designare i componenti della specialità bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 4, secondo comma, punto 3 della direttiva 65/65/CEE :

- per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione ;
- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune, o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta ; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale, o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione ;

— per le sostanze coloranti, la designazione mediante il numero « E » che sarà loro attribuito in una futura direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte alle specialità medicinali ai fini della loro colorazione.

3. Per indicare la « composizione quantitativa » dei costituenti attivi della specialità si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per i principi attivi il peso o il numero di unità internazionali, o per unità di dose o per unità di peso o di volume.

Tali indicazioni vanno integrate :

- per i preparati iniettabili, con il peso di ciascun principio attivo contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare ;
- per le specialità che devono essere somministrate a gocce, col peso di ciascun principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente a una dose media ;
- per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrati in misure determinate, col peso di ciascun principio attivo per unità di misura.

I principi attivi allo stato di composti o di derivati sono designati quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario od importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola (per esempio, nel caso del palmitato di cloramfenicolo devono essere precisati il peso dell'estere ed il peso di cloramfenicolo corrispondente).

Le « unità biologiche » di prodotti non chimicamente definiti, per le quali non esiste una idonea titolazione in bibliografia, debbono essere espresse in maniera tale da informare, senza possibilità di equivoci, circa l'attività della sostanza.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE

La « descrizione sommaria del metodo di preparazione », da presentare unitamente alla domanda d'autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punto 4 della direttiva 65/65/CEE, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno :

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica non abbiano potuto dar luogo ad alterazione dei componenti ;
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito ;
- la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere tuttavia indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga ; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione ;
- l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono stati effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove nel corso della fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità della specialità.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini dell'applicazione del presente punto, per « materie prime » si debbono intendere tutti i componenti della specialità, nonché se necessario, il recipiente, quali sono menzionati al paragrafo A, punto 1.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda d'autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punti 7 e 8 della direttiva 65/65/CEE comprendono in particolare i risultati delle prove che si riferiscono al controllo di qualità di tutti i costituenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che figurano nella farmacopea stessa.

Per gli altri prodotti, ogni Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite nel suo territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 4, secondo comma, punto 7 della direttiva 65/65/CEE. In tal caso, la descrizione dei metodi d'analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno degli Stati membri sia stata preparata con metodo che può lasciare impurità non menzionate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità debbono essere segnalate con l'indicazione del tasso massimo ammissibile e deve essere proposto un metodo adeguato di ricerca.

Il riferimento ad una qualsiasi farmacopea dei paesi terzi può essere autorizzato se la sostanza non è descritta né nella farmacopea europea né nella farmacopea nazionale dello Stato interessato ; in tal caso, viene presentata la monografia utilizzata accompagnata all'occorrenza da una traduzione eseguita sotto la responsabilità del richiedente.

In ogni caso le materie coloranti debbono soddisfare ai requisiti fissati con una futura direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle regolamentazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte alle specialità medicinali ai fini della loro colorazione.

Per le prove correnti di ciascuna partita di materia prima è obbligatoria soltanto l'osservanza di quella parte della farmacopea relativa ai controlli (purezza e dosaggio), mentre i caratteri di identità non debbono essere tutti necessariamente verificati, purché quelli adottati permettano una caratterizzazione inequivocabile. Il riferimento alla monografia della farmacopea di cui al capoverso sopra enunciato deve essere allora accompagnato da precisazioni a tale riguardo.

Qualora la specificazione di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione in commercio.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono essere oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti :

- a) *la denominazione della sostanza*, conforme ai requisiti fissati al paragrafo A, punto 2, verrà integrata con i sinonimi commerciali o scientifici ;
- b) *la descrizione della sostanza*, conforme a quella adottata ai fini della redazione di un articolo della farmacopea europea deve essere corredata da tutte le giustificazioni necessarie, particolarmente per quanto riguarda la struttura molecolare, se possibile ; questa deve pertanto essere corredata da un'indicazione sommaria del procedimento di sintesi. Per quanto riguarda i prodotti che si possono definire soltanto attraverso il loro metodo di preparazione, quest'ultimo dovrà essere sufficientemente particolareggiato per caratterizzare un prodotto avente composizione ed effetti costanti ;
- c) *i mezzi d'identificazione* possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, ed in prove che devono essere effettuate usualmente ;
- d) *le prove di purezza* devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili ed in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici ;

- e) *la tecnica o le tecniche di dosaggio* vengono descritte in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurle in sede di controllo, su richiesta delle competenti autorità; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formar oggetto di una descrizione sufficiente, con eventuale schema in appoggio; la formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione.

La precisione del metodo, la sua accuratezza ed i limiti di accettazione dei risultati devono essere specificati e, se necessario, motivati.

Per quanto riguarda i prodotti complessi d'origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali costituenti dal caso dei prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;

- f) sono indicate *le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo di validità della materia prima.*

D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punti 7 ed 8 della direttiva 65/65/CEE, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità della specialità alla formula, quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, una tecnica di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutti i componenti attivi (o dei costituenti dell'eccezione che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per i componenti attivi).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di preparazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punti 7 ed 8 della direttiva 65/65/CEE comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Caratteri generali delle diverse forme farmaceutiche

Alcuni controlli dei caratteri generali, che possono essere effettuati nel corso della fabbricazione devono figurare obbligatoriamente fra le prove del prodotto finito.

A titolo indicativo e salvo le eventuali prescrizioni della farmacopea europea o delle farmacopee nazionali degli Stati membri, si indicano al punto 5 (seguito) i caratteri generali che devono essere verificati per le diverse forme farmaceutiche.

Tali controlli riguardano, ogniqualvolta ciò si renda necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove fisico-chimiche o microbiologiche, i caratteri organolettici come limpidezza, colore, sapore, i caratteri fisici come densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ciascuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, norme e limiti.

2. Identificazione e dosaggio del componente o dei componenti attivi

La descrizione della tecnica analitica del prodotto finito deve indicare, con precisione sufficiente per renderli direttamente riproducibili, i procedimenti impiegati, per l'identificazione e il dosaggio del componente o dei componenti attivi, su un campione medio rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose considerate separatamente.

In ogni caso i procedimenti devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono fornire indicazioni e giustificazioni in merito sia alla precisione sia all'accuratezza del metodo analitico, sia agli scarti massimi tollerabili.

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei componenti attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più componenti attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Questa tecnica semplificata dev'essere allora integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle competenti autorità di far verificare la conformità alla formula delle specialità posta in commercio.

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione dell'attività biologica.

Quando dalle indicazioni fornite al paragrafo B risulta un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione della specialità, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito comprende, all'occorrenza, lo studio chimico ovvero tossico-farmacologico dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione o dosaggio dei prodotti di degradazione.

3. Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere almeno oggetto di una caratterizzazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco che sarà allegato ad una futura direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle regolamentazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte alle specialità medicinali ai fini della loro colorazione.

Devono essere obbligatoriamente sottoposti a una prova limite superiore i costituenti dell'eccipiente cui si applicano le norme in materia di sostanze tossiche o che sono utilizzati come conservativi; si devono invece sottoporre a dosaggio quelli che possono influire sulle funzioni organiche.

4. Prove di innocuità

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta d'autorizzazione per l'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità o di tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati abitualmente per verificare la qualità del prodotto.

5. Caratteri generali che debbono costituire oggetto di verifica sistematica sui prodotti finiti secondo la forma farmaceutica

Questi requisiti vengono menzionati a titolo indicativo e salvo eventuali prescrizioni della farmacopea europea o delle farmacopee nazionali degli Stati membri; per esempio, il controllo microbiologico dei preparati che vengono somministrati per via orale sarà effettuato in base alle prescrizioni della farmacopea europea.

Compresse e pillole: colore, peso e scarti di peso unitario tollerati; se necessario, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione impiegato.

Compresse ricoperte: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione impiegato; peso delle compresse ricoperte; peso del nucleo e scarti di peso unitario tollerati.

Capsule e capsule gelatinose: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione impiegato; aspetto e peso del contenuto con scarti di peso unitario tollerati.

Preparati acidoresistenti (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, tempo di resistenza in ambiente gastrico artificiale con indicazione del metodo di determinazione; tempo di disgregazione in ambiente intestinale artificiale con indicazione del metodo di determinazione.

Preparati con rivestimento protettivo speciale (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, verifica dell'efficacia del rivestimento per il raggiungimento del fine perseguito.

Preparati a liberazione progressiva del principio attivo: oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, requisiti relativi alla liberazione progressiva con indicazione del metodo di determinazione.

Cachets, bustine e sacchetti: natura e peso del contenuto e scarti di peso unitario tollerati.

Preparati per iniezioni: colore, volume del contenuto e relative tolleranze; pH, limpidezza dei soluti, dimensioni limite delle particelle per le sospensioni; controllo della sterilità con descrizione dei metodi; salvo casi particolari, prova di apirogenicità, con descrizione del metodo, per i preparati in dose unitaria pari o superiore a 10 ml.

Fiale con contenuto solido: quantitativo di prodotto per fiala e limiti di variazione di peso ammessi; prove e requisiti di sterilità.

Fiale per somministrazione orale: colore, aspetto; volume del contenuto e relative tolleranze.

Pomate, creme, ecc.: colore e consistenza; peso e relative tolleranze; natura del contenitore; controllo microbiologico in determinati casi.

Sospensioni: colore; quando vi sia formazione di un deposito, facilità di riportare in sospensione il materiale depositato.

Emulsioni: colore; tipo; stabilità.

Supposte e ovuli: colore; peso e scarti di peso unitario tollerati; temperatura di fusione o tempo di disgregazione, con relativi metodi di determinazione.

Aerosol: descrizione del recipiente e della valvola, con precisazioni circa il getto; dimensioni limite delle particelle se il prodotto è destinato all'inalazione.

Colliri, pomate oftalmiche, bagni oculari: colore; aspetto; controllo di sterilità con descrizione del metodo; eventualmente limpidezza o dimensioni limite delle particelle per le sospensioni, determinazione del pH.

Sciroppi, soluzioni, ecc.: colore, aspetto.

F. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punti 6 e 7 della direttiva 65/65/CEE devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Devono essere descritte le ricerche che hanno permesso di determinare la durata di validità proposta.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti tossici di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione o di dosaggio.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano la durata di validità proposta in condi-

zioni normali o, eventualmente, in condizioni particolari di conservazione.

Uno studio sull'interazione fra medicinale e recipiente deve essere presentato in tutti i casi in cui si possa prevedere il rischio di una tale interazione e specialmente quando si tratti di preparati da iniettare o di aerosol per uso interno.

PARTE SECONDA

PROVE TOSSICOLOGICHE E FARMACOLOGICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione in virtù dell'articolo 4, secondo comma, punto 8 della direttiva 65/65/CEE sono forniti in conformità delle prescrizioni dei seguenti capitoli I e II.

CAPITOLO I

ESECUZIONE DELLE PROVE

A. INTRODUZIONE

Le prove tossicologiche e farmacologiche debbono mettere in evidenza:

1. i limiti di tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico ;
2. le sue proprietà farmacologiche, in rapporto qualitativo e quantitativo con l'impiego prescritto per l'uomo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, sempreché ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici sia nell'elaborazione dei metodi sperimentali sia nella valutazione dei risultati.

Inoltre è necessario che al clinico venga illustrata la possibile utilità del prodotto in terapia.

B. TOSSICITÀ

1. Tossicità per somministrazione unica (tossicità « acuta »)

Per prova di tossicità acuta si intende lo studio qualitativo e quantitativo dei fenomeni tossici che si possono riscontrare dopo somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nella specialità, nelle proporzioni in cui dette sostanze sono presenti nella specialità stessa.

Sempre che la cosa risulti fattibile, il prodotto nella sua forma farmaceutica sarà sottoposto a una prova di tossicità acuta.

Questo studio descriverà la sintomatologia osservata, compresi i fenomeni locali, e fornirà, ove possibile, l'indicazione della DL₅₀ con i suoi limiti di fiducia (95 %). La

durata dell'osservazione degli animali sarà precisata dallo sperimentatore e non sarà inferiore ad una settimana.

Le prove di tossicità acuta devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi, di ceppo definito e, normalmente, per almeno due vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella prevista per l'uso umano e l'altra idonea ad assicurare l'assorbimento del prodotto. Queste prove devono essere effettuate su animali, maschi e femmine, in numero uguale fra loro.

Nel caso di associazioni di componenti attivi, lo studio verrà eseguito in modo da accertare se vi siano o meno fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

2. Tossicità per somministrazioni ripetute (tossicità « subacuta » e tossicità « cronica »)

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomo-patologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive, e a stabilire le condizioni della comparsa di tali alterazioni in funzione della posologia.

In linea generale è utile che vengano fatte due prove: una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di applicazione clinica. Quest'ultima prova serve a stabilire i limiti di innocuità sperimentale del prodotto esaminato e dura per lo più da tre a sei mesi.

Per le specialità medicinali che nell'uso clinico vanno somministrati a dose unica, basterà una prova sola della durata da due a quattro settimane.

Se tuttavia, in relazione alle diversità della presumibile durata d'impiego nell'uomo, lo sperimentatore responsabile riterrà opportuno adottare periodi di sperimentazione diversi — per eccesso o per difetto — da quelli sopra indicati, è tenuto a fornirne adeguata motivazione.

Lo sperimentatore dovrà inoltre fornire la giustificazione delle dosi scelte.

Le sperimentazioni per somministrazioni ripetute dovranno essere effettuate su due specie di mammiferi di cui una non roditoria, e la scelta della via o delle vie d'introdu-

zione dovrà tener conto di quelle previste per l'impiego terapeutico e delle possibilità di assorbimento. Le modalità ed il ritmo delle somministrazioni dovranno essere chiaramente indicati.

È utile che la dose più alta sia scelta in modo da far comparire effetti tossici, giacché così le dosi più piccole permetteranno di fissare il margine di tolleranza del prodotto nell'animale.

Le condizioni sperimentali ed i controlli compiuti dovranno tener conto dell'importanza del problema preso in esame e permettere la stima dei limiti di fiducia ogniqualvolta ciò sia possibile e comunque almeno nel caso di piccoli roditori.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché in base ai reperti autoptici corredati dei relativi esami istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria d'esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove croniche a lungo termine possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel caso in cui l'esame della tossicità acuta e subacuta abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici. A queste sostanze, conosciute ed esaminate secondo le presenti norme, sono assimilate quelle che si sono rivelate innocue, nel corso di un uso molto vasto in terapia umana, da almeno tre anni, o in seguito ad esami controllati.

Un eccipiente usato per la prima volta nel campo farmaceutico va considerato come una sostanza attiva.

C. TOSSICITÀ FETALE

Questo studio consiste nell'esame dei fenomeni tossici, fra cui quelli teratogenici, osservabili nel prodotto del concepimento quando il medicamento in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

Sebbene queste prove abbiano a tutt'oggi soltanto un limitato valore di previsione per quanto riguarda la trasposizione dei risultati alla specie umana, si ritiene che esse permettano di raccogliere informazioni importanti quando i risultati mettono in luce complicazioni quali riassorbimenti, anomalie, ecc.

La non realizzazione di tali prove, sia per i farmaci che abitualmente non trovano impiego nelle donne in età feconda, sia in altri casi, dovrà essere adeguatamente giustificata.

Le prove di cui trattasi saranno effettuate almeno su due specie di animali: il coniglio (di razza sensibile a sostanze riconosciute dotate di tossicità fetale) e il ratto o il topo (di cui deve essere precisato il ceppo) o, eventualmente, un'altra specie animale.

Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, momento della somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) verranno determinate tenendo conto dello

stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere.

D. ESAME DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Se dai risultati delle altre sperimentazioni effettuate emergono elementi atti a far sospettare effetti nocivi per la prole o alterazioni nella fertilità maschile o femminile, la funzione riproduttiva dovrà essere adeguatamente controllata.

E. CANCEROGENESI

Sperimentazioni atte a rivelare fenomeni cancerogeni sono indispensabili:

1. per quelle sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni;
2. per quelle sostanze che, nel corso dello studio tossicologico a lungo termine, abbiano provocato manifestazioni sospette.

Tali sperimentazioni possono anche essere richieste per le sostanze contenute in prodotti che devono essere somministrati regolarmente per un lungo periodo della vita.

F. FARMACODINAMICA

Si intende per farmacodinamica lo studio delle variazioni provocate dal farmaco nelle funzioni degli organismi, siano esse normali o sperimentalmente alterate.

Tale studio deve essere condotto in base a due principi distinti.

Il primo deve descrivere adeguatamente le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre), e, possibilmente, in confronto con sostanze ad attività ben nota. Se un prodotto viene presentato come dotato di un coefficiente terapeutico migliore, tale differenza dev'essere dimostrata in base ai limiti di fiducia.

Il secondo deve dare una caratterizzazione generale del preparato tenendo in speciale considerazione le possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno esplorare le principali funzioni della vita vegetativa e della vita di relazione e tale esplorazione deve essere tanto più approfondita quanto più le dosi capaci di provocare gli effetti collaterali si avvicinano a quelle che determinano le azioni fondamentali per le quali la sostanza viene proposta.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimo-

strazione del loro valore euristico. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa degli effetti al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche.

Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce quelle interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico.

Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali.

Quando in una associazione entra una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

G. FARMACOCINETICA

Si intende per farmacocinetica la sorte che il prodotto subisce negli organismi. La farmacocinetica comprende lo studio dell'assorbimento, della ripartizione, della biotrasformazione e dell'eliminazione.

Lo studio di queste diverse fasi potrà essere effettuato con metodi fisici, chimici o biologici nonché mediante la rilevazione dell'attività farmacodinamica stessa della sostanza.

Le informazioni relative alla ripartizione ed all'eliminazione sono necessarie per i prodotti chemioterapici (antibiotici, ecc.) e per quei farmaci il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (specialmente dei numerosi mezzi diagnostici, ecc.) nonché in tutti quei casi in cui le indicazioni ottenute sono indispensabili per la loro applicazione all'uomo.

Per i preparati dotati di effetti farmacodinamici, è auspicabile l'esame farmacocinetico.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, qualora le prove tossicologiche e gli esami clinici lo giustificano. A queste sostanze già conosciute ed esaminate secondo le presenti norme sono assimilate quelle che, durante un ampio uso di almeno tre anni in terapia umana, o in seguito ad esami controllati, sono apparse efficaci e non dannose.

H. PRODOTTI AD USO TOPICO

Nei casi in cui una specialità medicinale è destinata ad uso topico si deve studiarne l'assorbimento, tenendo altresì conto delle eventuali applicazioni del prodotto su una pelle che presenta lesioni. Solo quando sia dimostrato che in queste condizioni l'assorbimento è trascura-

bile, si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazione ripetuta per via generale, le prove di tossicità fetale e il controllo della funzione riproduttiva.

Tuttavia, se le prove cliniche dimostrano l'esistenza di assorbimento, si deve eseguire la tossicologia sugli animali e, eventualmente la prova di tossicità fetale.

Comunque, le prove di tolleranza locale dopo applicazioni ripetute devono essere particolarmente accurate e dovranno comportare esami istologici: si devono prendere in esame le ricerche sulla possibilità di sensibilizzazione e la cancerogenicità deve essere ricercata nei casi previsti al paragrafo E.

CAPITOLO II

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle sperimentazioni tossicologiche e farmacologiche deve comprendere:

- a) una introduzione che permetta d'inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;
- b) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove previste ai paragrafi precedenti, e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usati, della specie, razza o ceppo degli animali, della loro origine e del loro numero, e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate nonché, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF) o tradizionali;
- c) tutti i risultati rilevanti ottenuti, favorevoli o sfavorevoli, e tutti i valori originali forniti in modo da permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo ed esemplificativo, i risultati potranno essere corredati da materiale iconografico che riproduca tracciati chimografici, microfotografie, ecc.;
- d) una valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e la variabilità;
- e) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a delle conclusioni sulle proprietà tossicologiche e farmacologiche del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale e i suoi eventuali effetti secondari, sui campi d'applicazione, sulle dosi attive e le possibili incompatibilità;
- f) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del preparato proposto e i consigli sul trattamento delle eventuali intossicazioni acute che possono verificarsi nell'uomo, come pure degli effetti secondari;
- g) un riassunto e delle indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE TERZA

PROVE CLINICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, punto 8 della direttiva 65/65/CEE sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I e II.

osservare è che siano comunicati i risultati di tutte le prove cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.

2. I risultati delle prove dovranno essere presentati secondo la seguente suddivisione.

CAPITOLO I

ESECUZIONE DELLE PROVE

1. Le prove cliniche e terapeutico-sperimentali devono essere sempre precedute da prove tossicologiche e farmacologiche sufficienti, effettuate sull'animale secondo le disposizioni della presente direttiva. Il clinico deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico. Il responsabile deve fornire al clinico la relazione completa.
2. È necessario che le prove cliniche vengano effettuate sotto forma di « controlled clinical trials » (prove cliniche controllate). Esse saranno eseguite in una maniera che varierà caso per caso e che dipenderà anche da considerazioni d'ordine etico. Così, a volte, potrà essere più interessante confrontare l'effetto terapeutico di una nuova specialità con quello di un medicinale già applicato di cui sia comunemente noto il valore terapeutico, piuttosto che con quello di un placebo.
3. Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratti di prove in cui l'effetto del medicinale non sia obiettivamente misurabile, si deve ricorrere a prove controllate, attuate secondo il metodo « double blind ».
4. Se, per determinare l'effetto terapeutico, devono essere utilizzati metodi statistici, i criteri adottati nel corso delle prove devono essere sufficientemente precisi per permettere un'elaborazione statistica. L'impiego di un gran numero di pazienti nel corso di una prova non deve in nessun caso essere considerato atto a sostituire una prova controllata ben eseguita.

A. DATI DI FARMACOLOGIA CLINICA

(farmacologia umana)

1. Ogniqualvolta ciò sia possibile, dovranno essere fornite informazioni sui risultati :
 - a) delle prove che mettono in luce gli effetti farmacologici ;
 - b) delle prove che mettono in evidenza il meccanismo farmacodinamico su cui è fondato l'effetto terapeutico ;
 - c) delle prove che mettono in evidenza la biotrasformazione del prodotto esaminato e gli elementi essenziali della sua farmacocinetica.

Se questi dati mancano totalmente o parzialmente, devono essere indicate le ragioni della mancanza.

Quando nel corso delle prove si producono effetti imprevisti, le sperimentazioni iniziali, tossicologiche e farmacologiche sull'animale, devono essere riprese e ampliate in conseguenza.

2. Per le specialità medicinali destinate ad una somministrazione prolungata, debbono essere forniti ragguagli sulle eventuali modifiche sopravvenute nell'azione farmacologica dopo somministrazione ripetuta.
3. Se il prodotto deve essere correntemente impiegato simultaneamente con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.
4. Dovranno essere singolarmente segnalati tutti gli effetti secondari constatati nel corso di tali prove.

CAPITOLO II

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

1. Le informazioni cliniche da fornire in virtù dell'articolo 4, secondo comma, punto 8 della direttiva 65/65/CEE devono consentire di formarsi un'opinione sufficientemente fondata e scientificamente valida sulla rispondenza della specialità ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo una prima condizione da

B. DATI CLINICI

1. Dati di carattere individuale — Cartelle cliniche

I dati forniti in materia di ricerche cliniche o di terapia sperimentale debbono essere sufficientemente particolareggiati per consentire la formulazione di un giudizio obiettivo. Di norma le ricerche predette debbono essere effettuate in un istituto di cura.

Debbono essere indicati lo scopo delle ricerche ed i criteri di valutazione, sia positivi che negativi.

I seguenti dati vanno raccolti per ogni singolo paziente, individualmente, da parte di ciascun ricercatore, con l'indicazione del suo nome ed indirizzo, delle sue funzioni, dei suoi titoli universitari e delle sue attività ospedaliere, nonché del luogo in cui il trattamento è stato praticato :

1. identificazione del paziente (per es. con il numero della cartella clinica) ;
2. criteri in base ai quali il paziente è stato selezionato per le prove ;
3. età del paziente ;
4. sesso del paziente ;
5. diagnosi e motivo per il quale è stato somministrato il medicinale, nonché precedenti del malato ; sarà fornita ogni indicazione utile sulle altre eventuali malattie del paziente ;
6. posologia e modo di somministrazione del medicinale ;
7. frequenza della somministrazione e precauzioni prese all'atto della somministrazione ;
8. durata del trattamento e del successivo periodo di osservazione ;
9. indicazioni particolareggiate sui medicinali somministrati in precedenza o contemporaneamente, vale a dire durante l'intero periodo della ricerca ;
10. dieta alimentare, se del caso ;
11. tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi d'indagine obiettivi (radiologici, elettrici, quali elettroencefalogrammi od elettrocardiogrammi, analisi di laboratorio, risultati di prove funzionali ecc.) necessari ai fini della valutazione della domanda ; debbono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianze del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento) ;
12. tutte le informazioni relative agli effetti secondari costatati, nocivi o non nocivi, e quelle relative alle misure a tale proposito adottate ; il nesso di causalità deve essere studiato con la stessa esattezza con la quale viene normalmente accertata un'azione terapeutica ;
13. una conclusione su ogni caso particolare.

In caso di mancanza di uno o più degli elementi di cui ai precedenti punti da 1 a 13, deve essere presentata una dichiarazione che giustifichi tale mancanza.

I dati di cui sopra debbono essere trasmessi alle autorità competenti.

Queste possono rinunciarvi completamente o parzialmente quando si tratta di una documentazione molto voluminosa o se altre ragioni della stessa natura lo giustificano e

purché non vi siano dubbi sulla fondatezza del sommario e delle conclusioni di cui al punto 2 qui appresso.

Il responsabile dell'immissione in commercio della specialità medicinale prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti, nonché la codificazione che permette di stabilire il legame tra detti documenti e i pazienti interessati, siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dal giorno della trasmissione della documentazione all'autorità competente.

2. Sommario e conclusioni

1. Le osservazioni cliniche e terapeutico-sperimentali formulate nei punti da 1 a 13 del paragrafo 1 debbono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando in particolare :
 - a) il numero dei pazienti trattati, ripartiti per sesso ;
 - b) la scelta e composizione per età dei gruppi sottoposti ad esame e a prove comparative ;
 - c) il numero dei pazienti nei riguardi dei quali le prove sono state interrotte prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione ;
 - d) in caso di prove controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo sottoposto a controllo :
 - non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico,
 - abbia ricevuto un placebo,
 - abbia ricevuto un medicinale di effetto noto ;
 - e) la frequenza degli effetti secondari costatati ;
 - f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolari (persone anziane, bambini, donne gestanti od in periodo di attività sessuale) o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione ;
 - g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e la variabilità.
2. Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla non-nocività in condizioni normali d'impiego, la tolleranza, l'efficacia terapeutica del prodotto, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia ed alla durata media del trattamento ed eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego ed ai sintomi clinici del dosaggio in eccesso.

C. CONSIDERAZIONI D'ORDINE GENERALE

1. Il clinico dovrà sempre segnalare le osservazioni fatte circa :
 - a) gli eventuali fenomeni di assuefazione, di tossicomania o di privazione ;

- b) le accertate interazioni con altri farmaci somministrati contemporaneamente ;
 - c) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalla prova.
2. Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali, debbono essere identiche a quelle previste per un nuovo medicinale, e giustificare l'associazione per quanto riguarda la non-nocività e l'effetto terapeutico.
- 3. L'accertamento del prodursi di un effetto farmacodinamico nell'uomo non autorizza, da solo, alcuna conclusione circa un eventuale effetto terapeutico.
 - 4. Il valore dei dati relativi all'effetto terapeutico ed alla non-nocività alle normali condizioni d'impiego di una specialità è molto maggiore se i dati stessi sono stati forniti da ricercatori diversi, competenti ed indipendenti.
 - 5. Quando, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico e la non-nocività del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto :
 - a) i casi per i quali sono indicati i medicinali di cui trattasi sono tanto rari che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire le informazioni complete ;
 - b) il grado di sviluppo della scienza non consente di dare le informazioni complete ;
 - c) principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali dati in informativi,

CAPITOLO III

ISTRUZIONE DELLA DOMANDA D'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI

Per l'istruzione della domanda presentata ai sensi dell'articolo 4 della direttiva 65/65/CEE le autorità competenti degli Stati membri si atterranno alle seguenti norme.

- 1. Il vaglio delle domande di autorizzazione per l'immissione in commercio sarà fondato su prove cliniche o terapeutico-sperimentali relative all'effetto terapeutico ed alla non-nocività del prodotto alle normali condizioni d'impiego, tenuto conto delle indicazioni terapeutiche del prodotto stesso nella terapia umana. I vantaggi terapeutici devono prevalere sui rischi potenziali.
 - 2. Non possono accertarsi quali prove valide le dichiarazioni cliniche circa l'effetto terapeutico e la non-nocività alle normali condizioni d'impiego di una specialità, qualora esse non siano comprovate scientificamente.
- l'autorizzazione per l'immissione in commercio può essere rilasciata alle seguenti condizioni :
- a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione medica e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, eventualmente in ambiente ospedaliero ;
 - b) il foglio illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni di « carattere sanitario » debbono richiamare l'attenzione del medico sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, non esistono ancora sufficienti elementi d'informazione sul medicinale considerato.