II

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

CONSIGLIO

RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO
del 9 febbraio 1987
relativa alle prove per l'immissione sul mercato delle specialità medicinali

(87/176/CEE)

IL CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la proposta della Commissione (1),

visto il parere del Parlamento europeo (2),

visto il parere del Comitato economico e sociale (3),

considerando che, nella sua raccomandazione 83/571/CEE (4), relativa alle prove per l'immissione sul mercato delle specialità medicinali, il Consiglio ha adottato una prima serie di note esplicative intese a prevenire le divergenze di valutazione nell'applicare le norme e i protocolli per la sperimentazione delle specialità medicinali disposte dalla direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali (5), modificata dalla direttiva 83/570/CEE (6);

considerando che l'adozione di nuove note esplicative, a completamento di quelle allegate alla raccomandazione 83/571/CEE, contribuirà a promuovere la libera circolazione delle specialità medicinali facilitando agli Stati membri il compito di prendere in considerazione le autorizzazioni all'immissione in commercio già concesse da altri Stati membri;

considerando che il comitato farmaceutico e il comitato delle specialità medicinali sono stati consultati in merito alle misure che formano oggetto della presente raccomandazione,

RACCOMANDA AGLI STATI MEMBRI:

1. di vigilare affinché i richiedenti le autorizzazioni di immissione sul mercato delle specialità medicinali rispettino, nel corso delle prove e nella presentazione dei risultati, i principi e la metodologia esposti nelle note esplicative che figurano in allegato;
2. di istruire e valutare, in base alle stesse note esplicative, le domande di autorizzazione e di immissione sul mercato.

Fatto a Bruxelles, addì 9 febbraio 1987.

Per il Consiglio
Il Presidente
P. DE KEERSMAEKER

(1) GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 8.
(2) GU n. C 36 del 17. 2. 1986, pag. 152.
(3) GU n. C 160 dell'1. 7. 1985, pag. 18.
(4) GU n. L 332 del 28. 11. 1983, pag. 11.
(5) GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 1.
(6) GU n. L 332 del 28. 11. 1983, pag. 1.

ALLEGATO I

STUDIO DELLA TOSSICITÀ PER SOMMINISTRAZIONE UNICA

Nota esplicativa per l'applicazione dell'allegato della direttiva 75/318/CEE, parte seconda, capitolo I, B 1, ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale.

1. INTRODUZIONE

Le presenti note riguardano lo studio qualitativo dei fenomeni di tossicità e delle loro manifestazioni, riferito al tempo, dopo una singola somministrazione della sostanza, o associazione di sostanze in esame.

Studi di questo tipo possono fornire indicazioni sui possibili effetti di un iperdosaggio acuto nell'uomo ed essere utili per gli studi sulla tossicità a dosi ripetute nelle specie animali adatte.

Le prove di tossicità acuta devono evidenziare i sintomi e il modo della morte. In certe specie si potrà procedere a una valutazione della dose letale approssimativa e ottenere dati sulla relazione dose/effetto, senza che sia necessario un elevato grado di precisione.

I tossicologi devono adoperarsi per mettere a punto metodi di ricerca che consentono di acquisire il massimo numero di informazioni utili ricorrendo al minor numero di animali.

2. CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

a) **Principio attivo**

Le caratteristiche di impurezza del principio attivo devono essere se possibile analoghe a quelle del prodotto da commercializzare. Qualora nella forma impiegata per la somministrazione dovessero essere presenti impurezze notevolmente diverse per qualità o quantità da quelle del lotto di prova, si deve procedere ad accertarne l'eventuale tossicità. Si terrà conto delle caratteristiche fisiche dei principi attivi in relazione alla via di somministrazione; ad esempio, per un farmaco da somministrare per via orale sono importanti le dimensioni delle particelle.

b) **Prodotto finito**

Impiegando animali di grossa taglia per gli studi di tossicità acuta, sarà possibile effettuare prove sulla formulazione farmaceutica destinata ad essere posta in commercio. Ciò è particolarmente consigliabile quando la formulazione farmaceutica può condurre a modifiche rilevanti della biodisponibilità del (dei) principio(i) attivo(i).

c) **Eccipienti**

Un nuovo eccipiente impiegato la prima volta deve essere studiato come un nuovo principio attivo.

d) **Associazioni di principi attivi**

Nel caso di associazioni di principi attivi è necessario studiare separatamente i singoli principi attivi, nonché la loro associazione nella stessa proporzione presente nel prodotto finale, per valutare se vi sia un aumento della tossicità o se si verifichino effetti tossici inattesi. Procedure differenti da quelle qui indicate dipenderanno da differenze documentate di farmacocinetica o di farmacodinamica tra la specie animale studiata e l'uomo.

e) **Prodotti di degradazione**

Quando le condizioni di conservazione possono condurre a prodotti di degradazione, questi ultimi vanno valutati nei riguardi della loro possibile tossicità, la quale è meglio sia valutata sin dall'inizio con uno studio di tossicità acuta.

3. ANIMALI

a) Le prove di tossicità acuta devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di ceppo noto, impiegando un uguale numero di animali di ciascun sesso. Per lo studio qualitativo dei sintomi di intossicazione e per la determinazione della dose letale approssimativa si presentano bene i roditori, quali il topo, il ratto e il criceto. Se non esistono differenze negli

animali dei due sessi della prima specie di roditori, è sufficiente utilizzare animali di un solo sesso nelle successive ricerche di tossicità acuta. Nel caso degli altri mammiferi si devono osservare e registrare i segni di tossicità in modo particolareggiato per ciascun animale impiegato.

b) Indipendentemente dalla specie o dal ceppo di animali prescelto è essenziale fornire le seguenti indicazioni: età, sesso, peso, origine, tempo trascorso nel laboratorio prima della prova, eventuale carattere degli animali come «indenni da agenti patogeni specifici», eventuali vaccinazioni impiegate e altre procedure. Va altresì precisato il modo di accesso e il tipo di alimentazione, nonché la disponibilità di acqua. È noto che tutti i fattori sopra menzionati possono influire sulla tossicità acuta delle sostanze.

4. SOMMINISTRAZIONE

a) **Via di somministrazione**

Nel caso dei roditori in generale, le vie di somministrazione da impiegare devono essere almeno due e comprendere, se possibile, quelle proposte per l'uomo; almeno una deve assicurare il passaggio in circolo del farmaco immodificato. Se viene proposta la somministrazione endovena all'uomo, la sperimentazione sugli animali può limitarsi a questa via.

b) **Condizioni della sperimentazione**

Vanno indicate le modalità di somministrazione del prodotto, con particolare riguardo al veicolo e ai coadiuvanti impiegati, al metodo di preparazione della sospensione nel caso dei prodotti insolubili, alla concentrazione della soluzione impiegata ed al volume somministrato. La via e il metodo di somministrazione devono essere chiaramente indicati. La formulazione da somministrare deve essere il più vicino possibile al pH e all'osmolalità fisiologici.

Si deve rivolgere particolare attenzione all'eventualità che la formulazione sia alcalina, acida o potenzialmente corrosiva. Si dovrà evitare di eccedere il volume tollerabile. Nel caso di somministrazione endovenosa, vanno indicati la velocità d'infusione (ml/min) nonché il pH e la temperatura della soluzione.

Nel caso di somministrazione parenterale, dovrà essere precisato se è stato necessario usare più di una sede di iniezione.

c) **Dosi**

In tutte le specie utilizzate il numero delle dosi impiegate deve permettere di evidenziare lo spettro di tossicità. Lo studio sui roditori deve permettere di ottenere una valutazione quantitativa della letalità approssimativa e della relazione dose/effetto.

5. OSSERVAZIONI

Gli animali devono essere osservati a intervalli regolari, registrando tutti i segni di tossicità, il momento della loro comparsa, la loro gravità, durata e progressione. Devono essere documentati il momento e le modalità della morte di ogni animale. Tutti i sintomi di intossicazione devono essere descritti separatamente per ciascun animale.

Le osservazioni devono abitualmente protrarsi per 14 giorni, ma devono proseguire per tutto il tempo in cui persistono segni di tossicità, quali perdita progressiva di peso o rallentamento dell'accrescimento.

6. AUTOPSIA

Tutti gli animali che sopravvivono alla fine dello studio e tutti gli animali che muoiono durante il periodo di osservazione devono essere sottoposti ad autopsia. Tutti gli organi che presentano alterazioni macroscopiche diverse da quelle dovute allo stato agonico devono essere sottoposti ad esame istopatologico, a meno che esse non siano ben documentate ed adeguatamente spiegabili in base a precedenti esperienze sul ceppo animale impiegato.

7. PRESENTAZIONE DATI

I risultati utilizzati per i calcoli devono essere riportati in dettaglio e si devono precisare i metodi di calcolo impiegati.

Gli effetti tossici, ivi compresa la valutazione della loro incidenza, devono essere descritti per ciascuna specie, per ciascuna via di somministrazione e per ogni dose.

È compito del ricercatore trarre ogni conclusione rilevante dai dati ottenuti in questi studi.

Tutte le eventuali variazioni rispetto alle presenti linee direttive dovranno essere giustificate.

ALLEGATO II

SPERIMENTAZIONE DEI PRODOTTI MEDICINALI DAL PUNTO DI VISTA DEL LORO POTENZIALE MUTAGENO

1. INTRODUZIONE

Per «mutagenesi» si intendono le modifiche del materiale genetico, nei singoli soggetti o nelle cellule, che si manifestano spontaneamente o vengono indotte con mezzi chimici o fisici, e per effetto delle quali i successori differiscono in modo permanente e ereditabile dai predecessori. Le attuali conoscenze scientifiche confermano al di là di ogni dubbio l'idea che molti prodotti chimici posseggano proprietà mutagene quinali e possano costituire un potenziale rischio di ordine genetico per le generazioni future e di ordine cancerogeno per la generazione presente. È pertanto necessario identificare i prodotti chimichi dotati di tali proprietà e limitarne i contatti con l'essere umano. Nel valutare il rischio di azione cancerogena di un prodotto devono essere prese in considerazione le dimostrazioni positive di una sua azione mutagena (vedi direttiva 75/318/CEE). Finalità primaria delle presenti note esplicative è quella di individuare la possibile esistenza di un rischio di effetti mutageni.

Il danno all'apparato genetico può presentarsi al livello dei singoli geni (mutazioni puntuali); l'interferenza può altresì manifestarsi in forma più grossolana, alterando la struttura dei cromosomi (mutazioni cromosomiche) o il loro numero (mutazioni del genoma). Se l'alterazione strutturale è piccola e ha come risultato la delezione di pochi geni o di uno solo, può essere difficile distinguerne l'effetto netto da quello di una mutazione puntuale. È stata messa a punto una vasta gamma di procedimenti destinati a sperimentare l'attitudine dei prodotti chimici a indurre questi diversi tipi di mutazione in vari organismi: in questi ultimi, la molecola di acido desossiribonucleico (ADN) può essere disposta nel modo più semplice, come avviene nei batteri (procarioti), oppure essere associata in modo più complesso con proteine e sistemi enzimatici (cromatina), formando i sistemi cromosomici che si ritrovano negli eucarioti, dai più primitivi miceti ai più evoluti (dagli insetti ai mammiferi).

2. OBIETTIVI DI UNA PROCEDURA DI SPERIMENTAZIONE DELL'AZIONE MUTAGENA

La direttiva 75/318/CEE stabilisce che ogni nuova sostanza destinata ad essere impiegata nelle specialità medicinali deve essere esaminata sotto il profilo delle sue eventuali proprietà mutagene prima di essere posta in commercio. Le presenti note si propongono di fornire qualche indicazione sul modo di effettuare tali esami. Nel concepire un procedimento di sperimentazione sull'azione mutagena hanno fondamentale importanza i seguenti punti:

a) il procedimento deve permettere di identificare con il massimo di esattezza ed entro limiti ragionevoli di spesa i prodotti chimici dotati di azione mutagena. Pertanto, deve essere effettuata una scelta oculata fra la grande varietà di prove disponibili;

b) il procedimento deve permettere di rivelare le classi principali di danno genetico rilevante, in particolare la mutazione del gene, la mutazione del cromosoma e — dove possibile — la mutazione del genoma;

c) sebbene l'ADN sia universalmente presente tanto nei procarioti quanto negli eucarioti, l'organizzazione del materiale genetico è molto differente fra i due tipi di organismi. Di ciò deve essere tenuto conto nella procedura;

d) le capacità di metabolizzare composti xenobiotici differiscono ampiamente fra i vari organismi e fra i vari sistemi di prova. Nei procedimenti in vitro, il metabolismo dei mammiferi viene stimolato mediante l'aggiunta di uno o più sistemi estrinseci di attivazione metabolica. Può peraltro avvenire che questi non riescano a simulare la situazione in vivo in situazioni critiche: pertanto, è necessario prevedere una prova in vivo. In tutte le prove si deve tener conto delle caratteristiche del metabolismo della sostanza.

3. PROPOSTE DI PROVE DI AZIONE MUTAGENA PER I PRODOTTI MEDICINALI

È generalmente ammesso che, per soddisfare alle esigenze sopra esposte, non è sufficiente una prova singola, ma bisogna ricorrere a un'opportuna associazione di metodi. Tale associazione dipenderà in ogni caso dalle caratteristiche specifiche della sostanza da esaminare.

Per rispondere nel modo più appropriato alle condizioni di cui al punto 2, lettere da a) a d), si propone un sistema basato sulle attuali conoscenze e fondato su quattro categorie di prove. Ciò non esclude tuttavia la validità di altre prove o l'utilità di altri risultati sperimentali quale possibile alternativa a parte dell'assieme. L'opportunità di discostarsi dalle procedure indicate potrebbe ad esempio derivare da particolari caratteristiche del composto studiato o del suo metabolismo: sarebbe, ad esempio, fuori luogo cercare di valutare l'azione mutagena di un potente agente antibatterico attra-

verso una prova su batteri, e viceversa, quando gli studi di tossicità hanno rivelato effetti sul sistema riproduttore, può essere opportuno sperimentare su cellule di germi come indicato al punto 3, lettera d). In ogni caso, spetterà al richiedente giustificare la scelta delle singole prove e spiegare la strategia globale adottata nel sistema di prove prescelto. Di norma, va scelta una prova per ciascuna delle quattro seguenti categorie.

a) **Ricerca delle mutazioni del gene nei batteri**

Questo tipo di prova è il più impiegato per valutare le proprietà mutagene dei prodotti chimici. Gli esperimenti vengono effettuati impiegando vari ceppi batterici ben caratterizzati, designati per individuare vari tipi di mutazione genetica, tra cui lo spostamento del quadro e il cambiamento delle basi. Le prove vengono effettuate con e senza attivazione metabolica estrinseca.

b) **Ricerca delle aberrazioni cromosomiche su cellule di mammiferi in vitro**

Per questo procedimento si possono impiegare tanto linfociti umani quanto varie stirpi di cellule di mammiferi. Il danno viene valutato attraverso l'esame microscopico dei cromosomi in metafase mitotica. Le prove vengono effettuate con e senza attivazione metabolica estrinseca.

c) **Ricerca delle mutazioni del gene in sistemi eucariotici**

L'importanza di questa prova stà nel fatto che un risultato positivo riscontrato sui batteri può essere ulteriormente studiato in un sistema caratterizzato dalla complessa struttura cromosomica degli eucarioti. Questa complessità strutturale consente altresì la possibilità di rivelare le mutazioni insorgenti attraverso meccanismi che non possono manifestarsi nel semplice genoma batterico. Tra le prove più idonee sono comprese quelle fondate sull'impiego di cellule di mammiferi e intese a rivelare l'induzione di mutazioni in loci specifici, come quelli in cui avviene la codificazione per gli enzimi ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi o timidina-chinasi. Si possono prendere in considerazione altri eucarioti, come funghi e insetti. Questa prova può comprendere un'opportuna attivazione metabolica estrinseca.

d) **Ricerca in vivo del danno genetico**

La principale funzione della prova in vivo nelle quattro categorie di prove è quella di accertare se nel corso delle prove in vitro un composto mutageno è passato inosservato a causa dell'impiego di sistemi di attivazione metabolica non appropriati. Le prove meglio convalidate sono quelle il cui punto terminale è costituito da un danno cromosomico, come ad esempio le prove del micronucleo e della metafase sul midollo osseo e la prova della dominante letale. Come prova in vivo per le mutazioni genetiche somatiche si va estendendo l'impiego dello «spot test» sul topo.

Tutti i metodi di prova impiegati devono essere ben convalidati ed applicati conformemente alle procedure stabilite nella più moderna letteratura scientifica internazionale.

Il gruppo di prove raccomandato più sopra contiene una notevole lacuna, in quanto non comprende una prova intesa primariamente alla rivelazione delle mutazioni del genoma (non disgiunzione, aneuploidia). I metodi specifici attualmente in corso di sviluppo non sono abbastanza convalidati da poter essere presi in considerazione.

Le presenti note esplicative sono state preparate alla luce delle conoscenze attuali. È probabile che in futuro vengano messe a punto nuove metodiche, o modifiche di quelle già note, destinate ad entrare nell'uso corrente. Per tenerne conto, le presenti note orientative dovranno essere periodicamente aggiornate.

4. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I procedimenti di ricerca dell'azione mutagena servono a stabilire con ragionevole certezza se una sostanza possegga o meno proprietà mutagene. Da essi deriva un secondo aspetto della questione, cioè quale sia il significato dei risultati ottenuti sotto il profilo del rischio genetico per l'uomo. Se i risultati di tutte le prove indicano in modo convincente che una sostanza è sprovvista di effetti, sembra ragionevole concluderne che la possibilità di rischio mutageno sia di ordine accettabilmente basso (sebbene ciò non costituisca una prova sufficiente della mancanza di potenziale cancerogeno). Se tutti i risultati, sia in vitro che in vivo, indicano che il composto studiato possiede proprietà mutagene, ciò costituisce un forte indizio dell'esistenza di un rischio per l'essere umano. Avviene di frequente che i risultati non siano uniformi: ciò è naturale, in quanto le prove sono concepite in modo da avere punti terminali differenti e/o caratteristiche diverse sotto il profilo dell'attivazione metabolica. In tali casi, il significato dei risultati positivi e negativi non deve essere giudicato in base al loro numero, bensì alla loro natura. Ad esempio, nell'insieme di cui sopra, il risultato positivo di una prova in vivo merita maggior peso del risultato positivo di prova su batteri. Questa differenza vale per i risultati negativi, nel senso che l'esito negativo di una prova in vivo non toglie necessariamente valore a una serie di risultati positivi in vitro. Il potenziale genotossico della sostanza può essere meglio approfondito attraverso ricerche supplementari: sta al fabbricante deci-

dere se effettuarne e quali scegliere. Questa scelta deve basarsi sui risultati già ottenuti, sulle altre proprietà del composto e sull'uso a cui esso è destinato. Può essere utile consultare in merito le autorità competenti in materia di legislazione.

5. CONSIDERAZIONI SUL RAPPORTO RISCHI/VANTAGGI

Quando è dimostrato che una sostanza possiede proprietà mutagene, ciò indica che essa rappresenta un potenziale rischio per l'uomo sotto il profilo genetico (e probabilmente anche sotto quello cancerogeno). Esperimenti sui mammiferi, come la prova di traslocazione ereditabile o la prova del locus specifico, possono essere occasionalmente utili per la valutazione del rischio genetico nei confronti dell'uomo. Queste prove sono peraltro costose e richiedono un grande numero di animali; la loro applicazione è quindi giustificata soltanto in casi di particolare importanza.

Nella valutazione globale del rapporto rischi/vantaggi per un prodotto mutagero si deve tener conto non soltanto dei risultati delle prove di azione mutagena ma anche della farmacocinetica, del metabolismo e dell'intero profilo di tossicità della sostanza studiata. Va inoltre tenuto conto dell'uso a cui il prodotto medicinale è destinato, del grado di esposizione che esso comporta, dell'età e dello stato riproduttivo del paziente e dell'aspetto del potenziale rischio collegato all'impiego di altre sostanze a titolo alternativo.

ALLEGATO III

GLICOSIDI CARDIACI

1. OSSERVAZIONI GENERALI

Le seguenti note mirano a fornire una valutazione clinica dei glicosidi cardiaci e sono applicabili anche ad altri farmaci che svolgono azioni farmacologiche analoghe sul cuore, come gli effetti inotropi positivi e cronotropi e dromotropi negativi.

Queste note dovrebbero essere considerate sulla base delle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) e hanno il solo scopo di aiutare i richiedenti ad interpretarle in relazione ai problemi dei glicosidi cardiaci e dei farmaci analoghi.

La terapia delle malattie cardiache utilizzando questi farmaci (e quindi la valutazione dei farmaci stessi) presenta difficoltà che possono derivare da:

— il basso rapporto dose terapeutica/dose tossica di questi composti;

— i problemi della loro farmacocinetica, quali la tendenza all'accumulo;

— i problemi di biodisponibilità;

— la serie di fattori estrinseci ed intrinseci che possono incidere sulla loro efficacia terapeutica;

— il fatto che lo studio di tali farmaci viene inevitabilmente effettuato su pazienti gravemente malati con quadri patologici instabili, di varia etiologia.

2. PROBLEMI DERIVATI DAL BASSO RAPPORTO TRA DOSE TERAPEUTICA E DOSE TOSSICA

a) **Osservazioni generali**

Spesso un iperdosaggio anche modesto provoca sintomi di tossicità extracardiaca senza prova evidente di tossicità cardiaca. Non è sempre facile inoltre sapere quando una terapia è insufficiente. La determinazione delle concentrazioni plasmatiche ha fornito alcune indicazioni, ma non si conosce ancora con precisione il rapporto tra la farmacocinetica, la farmacodinamica e gli effetti terapeutici e tossici.

b) **Raccomandazioni**

Nonostante le difficoltà che comporta, la determinazione delle concentrazioni plasmatiche dovrebbe essere effettuata poiché può dire se effetti collaterali imprevisti dipendono da concentrazioni tossiche del farmaco o dei suoi metaboliti a livello del recettore o di altri organi bersaglio, e se l'insuccesso della terapia può essere dovuto a valori inaspettatamente bassi. Sarebbe opportuno fornire, se possibile, le informazioni quantitative sul rapporto fra concentrazioni plasmatiche terapeutiche e tossiche e sulla sua correlazione con la dose.

3. TENDENZA ALL'ACCUMULO

a) **Osservazioni generali**

I glicosidi cardiaci sono comunemente caratterizzati da una relativamente bassa captazione da parte dei tessuti, da un elevato legame tessutale e da un tempo di dimezzamento prolungato con un'azione di lunga durata. Questi fattori farmacocinetici e farmacodinamici devono pertanto essere ben definiti.

b) **Raccomandazioni**

Per evitare un eccessivo accumulo si dovranno conoscere chiaramente i limiti del dosaggio; sarebbe opportuno conoscere i dati clinici ed eventualmente farmacocinetici relativi ai dosaggi durante la terapia di una affezione cronica con (se necessario) o senza dosi di carico, nonché quelli concernenti l'intervallo di tempo previsto fra l'inizio della terapia e i primi effetti clinici. Anche i primi studi clinici sugli effetti del farmaco dovrebbero proseguire oltre il tempo necessario ad ottenere livelli plasmatici stabili; la durata dello studio di base dipende pertanto dalla farmacocinetica di ogni singolo glicoside. Inoltre, come per altri farmaci di somministrazione prolungata, l'efficacia, gli effetti negativi e soprattutto le eventuali prove cliniche di accumulo dovrebbero essere studiati più a lungo per ottenere altre prove ed escludere il rischio dell'accu-

mulo. Nello studio dei dati si dovrebbe tener conto dei fattori clinici, come quelli elencati nel paragrafo 4, che possono alterare profondamente il comportamento farmacocinetico del farmaco.

4. PROBLEMI RELATIVI ALLA BIODISPONIBILITÀ

a) Osservazioni generali

Differenze irrilevanti nella composizione farmaceutica possono provocare concentrazioni nel plasma nettamente diverse in individui diversi per la differenza di velocità e di entità d'assorbimento dei glicosidi cardiaci dopo somministrazione orale. Dato il loro limitato indice terapeutico queste varianti nelle concentrazioni plasmatiche possono essere pericolose. Questo fattore è di estrema importanza per la maggior parte dei glicosidi cardiaci; nella pratica clinica si può trovare qualunque livello di biodisponibilità, che può variare di circa il 3 % per l'ouabaina per via orale fino al 90 % nel caso della digitossina. Le variazioni nelle concentrazioni plasmatiche in uno stesso individuo o fra individui diversi aumentano col diminuire della biodisponibilità.

L'assorbimento per via orale dipende dalle proprietà farmacochimiche del glicoside e della sua forma farmaceutica.

b) Raccomandazioni

Se il farmaco è disponibile per somministrazione endovenosa e per somministrazione orale, la percentuale di biodisponibilità della compressa, della capsula o della soluzione dovrebbe essere idealmente valutata raffrontando i dati farmacocinetici dopo somministrazione orale con quelli ottenuti dopo somministrazione per via endovenosa. Dovrebbe essere fornita una descrizione completa dei metodi sia radiochimici sia biochimici impiegati per l'analisi delle concentrazioni nel plasma o nell'urina, del farmaco e/o dei suoi metaboliti e dovrebbe essere indicata la precisione, la sensibilità e la specificità del metodo impiegato. Nel calcolare l'area sottesa dalla curva (ASC) si dovrebbe tener conto della fase di distribuzione relativamente lunga dei glicosidi cardiaci e calcolare l'area estrapolando all'infinito la fase di eliminazione.

È improbabile che venga accettato un glicoside cardiaco con una biodisponibilità inferiore al 50 %. Le variazioni individuali dovrebbero essere ben definite e quanto più possibile modeste.

Per ogni nuovo glicoside dovrebbe essere determinato il tasso di dissoluzione in vitro. Qualsiasi successiva alterazione della formulazione o del procedimento farmaceutico richiederà nuovi ed adeguati studi sul tasso di dissoluzione in vitro. In alcuni casi, a seconda dei risultati delle analisi in vitro e della natura della modificazione, si dovrà confrontare in vivo il tasso e l'entità dell'assorbimento della nuova formulazione con quelli della vecchia, studiando la concentrazione nel plasma in dosi singole e multiple.

Inoltre, durante la somministrazione orale cronica (studi su dosi multiple), è opportuno fornire dati sulle concentrazioni plasmatiche che si raggiungono nello stato di equilibrio.

Se si può dimostrare che una parte nota e sostanziale del farmaco viene escreta, non metabolizzata, nelle urine, l'analisi delle urine può essere accettata per studi comparativi della biodisponibilità.

5. INDAGINI CLINICHE E FATTORI CHE POSSONO INCIDERE SULL'EFFICACIA E LA SICUREZZA

a) Osservazioni generali

L'efficacia clinica di un glicoside deve essere dimostrata in un gruppo sufficientemente numeroso di pazienti affetti da sindromi cliniche, per le quali vengono prescritti glicosidi cardiaci, come lo scompenso ventricolare sinistro e la fibrillazione atriale rapida. L'efficacia e la sicurezza cliniche dipendono da molteplici fattori relativi ai singoli pazienti e i dati ottenuti su volontari sani non sono validi in presenza di uno o più di questi fattori. Mentre l'incidenza di fattori come la giovinezza e la vecchiaia, le disfunzioni renali ed epatiche può essere valutata abbastanza bene mediante studi farmacocinetici, ciò non avviene per fattori che influenzano la farmacodinamica, come l'ipopotassiemia e la disfunzione tiroidea.

b) Raccomandazioni

È necessario fornire oltre alla stima sulle concentrazioni nel plasma una valutazione completa degli effetti clinici del glicoside sui pazienti affetti da fibrillazione atriale. Sarebbe opportuno e a volte fondamentale, benché più difficile, disporre di dati quantitativi sulla funzionalità car-

diaca (per esempio, l'indice cardiaco) di almeno alcuni pazienti che soffrono di scompenso cardiaco con un ritmo sinusale regolare cui vengono somministrati i glicosidi cardiaci per produrre un effetto inotropo positivo o per prevenire il verificarsi di tachicaritmie. Se disponibili, i dati sulla concentrazione nel plasma dovrebbero essere registrati. Per i nuovi farmaci è necessario stabilire se esiste un rapporto tra livelli plasmatici e insorgenza di effetti indesiderati. Si dovrebbe controllare attentamente il verificarsi di qualsiasi reazione negativa durante gli studi; benché la maggior parte delle reazioni negative ai glicosidi cardiaci siano dovute ad iperdosaggio, dovrebbero essere descritte chiaramente sia le reazioni extracardiache che le eventuali reazioni negative cardiache (aritmia). Non è necessario esaminare un gran numero di pazienti, ma gli esami devono essere programmati, eseguiti e registrati con estrema cura.

Gli studi clinici dovrebbero essere effettuati di preferenza su pazienti in cui non si riscontrino le complicazioni di cui sopra (punto 5, lettera a)) ma i dati ottenuti in presenza di tali complicazioni non verranno necessariamente esclusi.

6. DIFFICOLTÀ DI RACCOMANDARE DOSAGGI ADEGUATI

Le raccomandazioni inerenti alle dosi (comprese le dosi di carico) dovrebbero basarsi su prove farmacocinetiche valide. Gli schemi posologici che si discostano dalla norma dovrebbero esser fondati su osservazioni ben documentate in adeguate sindromi cliniche come la fibrillazione atriale rapida, le disfunzioni renali, epatiche o tiroidee oppure durante interventi chirurgici sul cuore e cardioversione. Quando la sicurezza e l'efficacia del farmaco vengono particolarmente indicate per alcune condizioni cliniche, questo presuppone che siano stati effettuati adeguati studi farmacocinetici e farmacodinamici.

7. RACCOMANDAZIONI RELATIVE AI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

a) **Raccomandazioni concernenti il dosaggio**

Dovrebbero sempre essere fornite le indicazioni relative alle dosi per i bambini, per le persone anziane e per i pazienti che richiedono dosaggi speciali. Poiché vari fattori farmacocinetici e farmacodinamici intrinseci ed estrinseci possono influenzare l'efficacia terapeutica dei glicosidi cardiaci, e la maggior parte di questi fattori si presenta in situazioni cliniche gravi, le raccomandazioni relative al dosaggio (cambiamenti della dose o degli intervalli tra una dose e l'altra o altre misure terapeutiche), basate o no su dati clinici, dovrebbero essere fornite per i seguenti casi:

— ridotta funzionalità renale;

— disfunzioni epatiche;

— ipo- e ipertiroidismo;

— pazienti giovani od anziani.

Sono necessari avvertimenti speciali sull'uso del glicoside cardiaco nei seguenti casi:

— ipocaliemia,

— ipercalcemia,

— ipomagnesiemia,

— cardioversione,

— chirurgia cardiaca.

b) **Interazioni**

Se esiste la possibilità di interazioni, rilevanti sul piano clinico, è necessario studiarle nei particolari e menzionarle nel foglietto indicativo.

c) **Precauzioni**

Dovrebbero essere fornite tutte le informazioni disponibili concernenti le misure terapeutiche da prendere in caso di sovradosaggio accidentale o di avvelenamento volontario.

8. ASSOCIAZIONI FISSE

Dato il limitato indice terapeutico dei glicosidi digitalici e la necessità di un'accurata determinazione individuale del dosaggio, è estremamente improbabile che le associazioni fisse dei glicosidi cardiaci con altri farmaci possano ottemperare a quanto viene previsto nelle norme e protocolli (vedi le «note orientative» sulle associazioni fisse di farmaci).

ALLEGATO IV

SPERIMENTAZIONE CLINICA DEGLI ANTICONCEZIONALI

1. GENERALITÀ

Le presenti note orientative devono essere lette alla luce delle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) nonché della direttiva 65/65/CEE (1). Esse hanno l'unico scopo di aiutare i richiedenti nell'interpretazione di questi documenti per quanto si riferisce agli specifici problemi clinici connessi con la determinazione dell'innocuità e dell'efficacia degli anticoncezionali per uso orale.

Le presenti note sono state redatte innanzitutto tenendo presente quegli anticoncezionali caratterizzati da attività ormonale e somministrati alle donne per via orale. È evidente che per altri prodotti anticoncezionali soggetti alla legislazione sui medicinali, i metodi d'indagine necessari per valutarne l'efficacia e l'innocuità saranno analoghi, ma non necessariamente identici.

Gli anticoncezionali costituiti da uno o più componenti dovranno essere studiati in modo da chiarire i punti cui si fa accenno nelle note orientative in materia di associazioni fisse, cioè dovranno essere studiate le proprietà dei singoli componenti ed il loro contributo all'effetto totale.

Quando un nuovo prodotto anticoncezionale può essere considerato, per la sua efficacia e sicurezza, come la modifica di un altro anticoncezionale già noto (soprattutto quando si tratta soltanto di un piccolo cambiamento di dosaggio o quando un estrogeno viene sostituito da un altro estrogeno ammesso), sarà possibile semplificare le prove a condizione che la base teorica della nuova formulazione appaia esatta.

2. STUDI CLINICO-FARMACOLOGICI

Gli studi clinico-farmacologici eseguiti con un anticoncezionale per uso orale (e, nel caso di un'associazione fissa, anche con i suoi componenti) si avvicinano alle norme definite nella sezione «Norme e protocolli», terza parte, capitolo II A, punti 1-4 se forniscono dati su quanto segue:

a) l'azione o le azioni farmacologiche che producono l'effetto anticoncezionale;

b) altri effetti farmacologici sul sistema di riproduzione e sul processo riproduttivo, compresi quelli sull'attività ipotalamica e ipofisaria, sulla secrezione endocrina ovarica, sull'ovulazione, sull'istologia e sull'attività biochimica dell'endometrio, sul muco cervicale, nonché sulla citologia e sulla secrezione vaginale. Gli effetti sulla funzione tubarica che non possono essere studiati nella donna, possono esserlo negli animali;

c) grado di attività progestogenica, estrogenica, androgenica, corticosteroidica ed altre azioni ormonali od antiormonali del prodotto e dei suoi componenti nella donna. È noto che lo studio quantitativo di taluni di questi effetti (soprattutto l'androgenicità e l'antiandrogenicità) nella fase clinico-farmacologica, può essere difficile, ma è possibile trarre conclusioni su questi punti anche da studi effettuati sugli animali e da effetti collaterali che si manifestano durante le ricerche sull'efficacia;

d) natura ed attività ormonale dei principali metaboliti;

e) eventuali interazioni con altri farmaci che possono alterare l'efficacia del prodotto;

f) effetti negativi che possono essere individuabili con prodotti di questo tipo anche in una popolazione limitata, compresi quegli effetti che riguardano la funzionalità epatica, l'attività surrenalica, il metabolismo lipidico e glucidico, la tiroide ed i meccanismi emostatici.

3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULL'EFFICACIA ED INNOCUITÀ

Gli studi clinici effettuati su di un anticoncezionale per via orale si avvicinano alle norme stabilite in «Norme e protocolli», parte 3, capitolo II B, se queste ultime tengono conto dei seguenti principi:

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

a) **Popolazione sottoposta alla prova**

La popolazione sottoposta alla prova deve essere sensibilmente confrontabile con quella del paese o dei paesi nei quali si intende introdurre il prodotto. È necessario tener presente che le abitudini alimentari, le malattie endemiche, il peso corporeo, la mancanza d'istruzione, ecc. possono sostanzialmente influenzare i risultati ottenuti con un dato metodo anticoncezionale.

b) **Portata delle prove**

Le ricerche cliniche devono essere abbastanza estese da rendere possibile un calcolo attendibile dell'efficacia (in termini di indice Pearl e di metodo delle tabelle di mortalità) e dell'incidenza di reazioni negative. In pratica, per un prodotto anticoncezionale del tutto nuovo si considera di regola opportuno (ad esempio un prodotto che contiene un nuovo progestativo) lo studio di circa 20 000 cicli di trattamenti. Quando si studia una modifica di un prodotto già esistente, è possibile talvolta trarre valide conclusioni da un numero più limitato di cicli.

Dato che, tanto l'effetto del prodotto, quanto il grado di precisione con il quale viene usato, possono cambiare, in caso di uso protratto del prodotto, una parte rilevante della popolazione totale studiata deve aver usato l'anticoncezionale per un periodo non inferiore a 12 mesi, per esempio, un quarto dei dati totali disponibili deve riferirsi ad un uso prolungato. Sebbene qualsiasi studio effettuato su ampia scala per un anticoncezionale orale debba essere, di norma, condotto contemporaneamente in parecchi centri, nell'analisi totale devono essere inclusi soltanto dati provenienti da quei centri che abbiano acquisito un'esperienza fondamentale nel prodotto.

c) **Studi riguardanti i criteri di ammissione**

L'anamnesi e l'esame clinico al momento dell'ammissione alle prove devono fornire dati dettagliati su qualsiasi fattore di rischio, sulle relative controindicazioni o su altri elementi che possono essere successivamente importanti per valutare l'efficacia e gli eventuali effetti negativi, ad esempio:

— età,
— obesità,
— consumo di tabacco,
— alcolismo,
— disturbi cardiovascolari,
— disturbi o sintomi psichici,
— emicrania,
— disturbi endocrini e metabolici,
— epilessia,
— anemia,
— disturbi dell'emostasi,
— disturbi renali,
— disturbi epatici,
— tumori.

Deve essere nota l'anamnesi di ordine ostetrico, ginecologico ed anticoncezionale; si dovrà registrare la somministrazione recente o attuale di altri medicinali.

I dati relativi a taluni dei punti suddetti possono chiaramente portare ad escludere dalla prova alcuni soggetti.

d) **Registrazione di dati**

In uno studio sui prodotti anticoncezionali si raccomanda di registrare i dati relativi ad ogni singola paziente su un formulario ben noto, del tipo di quello raccomandato dall'Organizzazione mondiale della sanità. Le persone sottoposte alla prova dovranno essere esaminate ad intervalli non superiori a tre mesi.

Tutte le pazienti che prendono parte a siffatti studi dovranno essere sottoposte ad una visita ginecologica periodica che comprenda lo striscio cervicale, nonché l'esame dei seni, la determinazione del peso e della pressione sanguigna, una prova di glicosuria ed una relazione dettagliata sul ciclo mestruale e su eventuali azioni indesiderate. Dovranno essere registrate malattie intercorrenti, eventuali fenomeni negativi notati dalla paziente ed eventuali alterazioni della libido.

In un sottogruppo saranno eseguiti esami di laboratorio dettagliati per individuare eventuali alterazioni dell'endometrio, della funzionalità epatica, del metabolismo lipidico, dei parametri ematologici, del quadro proteico, degli elettroliti del siero, della composizione dell'urina, dell'attività surrenalica, del metabolismo dei carboidrati e di ogni altro parametro che è possibile prevedere che possa essere influenzato sulla base di osservazioni farmacologiche e tossico-

logiche. Quando vengono individuate palesi anormalità, la paziente sarà sottoposta ad esami clinici ed i risultati registrati, senza tenere conto del fatto che la stessa continui o meno a prender parte alla prova.

Tutte le pazienti ammesse allo studio, nonostante la presenza di certi fattori di rischio o di disordini funzionali al tempo dell'accettazione, dovranno essere nuovamente sottoposte, durante la prova, a esami regolari sui punti suddetti.

In caso di insuccesso del prodotto anticoncezionale dovranno essere registrati dati relativi alla gravidanza e alle condizioni del neonato o dell'embrione, nonché si dovrà valutare la possibilità di un errore della paziente.

Quando una paziente viene tolta dalla sperimentazione, dovrà essere registrato il motivo della sua esclusione, e, se possibile, la stessa paziente dovrà essere seguita per determinare la data di ricomparsa delle mestruazioni e della fertilità e eventuali effetti sulla gravidanza che ne consegue.

Controllo: in caso di rilevanti alterazioni delle funzioni metaboliche, si dovrà controllare se e quando queste ritornano nella norma dopo la fine dello studio.

e) **Analisi dei dati**

i) *Generalità*

Per il programma di ricerca globale e per i vari studi dovranno essere presentati dati relativi all'efficacia, al controllo del ciclo, alle reazioni negative e ai risultati di laboratorio; essi saranno altresì analizzati per cercare di individuare eventuali correlazioni con qualsiasi fattore tale da poter influenzare i risultati.

ii) *Efficacia*

Se durante il periodo dello studio si sono verificate gravidanze, dovrà essere presentata un'analisi dettagliata di ciascun singolo caso.

iii) *Controllo del ciclo*

Dati relativi al controllo del ciclo dovranno essere registrati e presentati in maniera tale da mettere in luce l'incidenza e la gravità delle irregolarità mestruali, delle perdite, delle emorragie e dell'amenorrea, ed in modo da mettere in evidenzia qualsiasi variazione provocata da fattori individuali ed in un certo periodo di tempo. È utile indicare se questi fenomeni siano stati ritenuti accettabili da parte delle pazienti e degli esaminatori.

iv) *Risultati di laboratorio*

I dati di laboratorio anormali saranno analizzati, tra l'altro, per determinare eventuali correlazioni con le osservazioni cliniche fatte nei soggetti studiati.

f) **Efficacia ed innocuità assoluta e relativa**

Un anticoncezionale orale viene considerato efficace se il grado di efficacia anticoncezionale ottenuto quando il prodotto viene usato in condizioni normali, da una popolazione normale, non è inferiore a quello generalmente ottenuto con altri metodi anticoncezionali ampiamente accettati. Un grado di efficacia leggermente inferiore potrebbe essere accettabile se fosse compensato da vantaggi in termini di sicurezza e di tolleranza e a condizione che i rischi d'insuccesso contraccettivo possano essere quantificati e chiaramente spiegati nei foglietti illustrativi messi a disposizione dalle pazienti.

Un anticoncezionale orale può essere considerato come non nocivo se i suoi effetti negativi non sono più gravi, o protratti, di quelli degli anticoncezionali orali di uso corrente ed a condizione che il suo uso prolungato non causi disturbi persistenti del ciclo mestruale o alterazioni persistenti dopo la sua interruzione.

g) **Studi successivi all'immissione in commercio**

Anche se le direttive 65/65/CEE e 75/318/CEE non impongono studi successivi all'immissione in commercio, si raccomanda vivamente ai richiedenti che intendano immettere in commercio anticoncezionali orali di tipo nuovo, di esaminare le possibilità di effettuare nuove prove a lungo termine e controlli clinici successivamente all'introduzione in commercio di prodotti in questione. Ciò faciliterà ampiamente la valutazione di rapporti riguardanti eventuali reazioni negative.

ALLEGATO V

INFORMAZIONE PER LE DONNE CHE FANNO USO DEI CONTRACCETTIVI ORALI

1. GENERALITÀ

La presente nota intende fornire alle donne che fanno uso dei contraccettivi orali delle informazioni sugli anticoncezionali da inserire, per esempio, nel foglietto d'istruzione (articolo 6 della direttiva 75/319/CEE). È necessario fare le seguenti osservazioni:

a) La presente nota è destinata esclusivamente alla donna che fa uso del prodotto e pertanto è selettiva e redatta in linguaggio non tecnico. Se si ritiene che un foglietto illustrativo debba fornire dati anche al medico o al farmacista, esso dovrà essere molto più esteso; in questo caso sarà opportuno separare questa informazione tecnica da quella destinata alla donna.

b) La nota è redatta alla luce delle attuali conoscenze e si riferisce ad anticoncezionali orali contenenti progestativi ed estrogeni, che vengono usati per inibire l'ovulazione. Per anticoncezionali di altro tipo sarà forse necessario apportare alcune modifiche.

c) La nota rappresenta soltanto un modello standard; in alcuni casi può essere più opportuno fornire informazioni più dettagliate o estese oppure omettere punti senza importanza per il contesto nazionale.

d) La nota dovrebbe essere tale da risultare di comprensione immediata per una donna di media cultura.

e) L'ordine in cui le informazioni vengono fornite non deve necessariamente essere quello delle presenti note orientative.

2. NATURA DEL PRODOTTO

È necessario indicare la natura del prodotto e le sue applicazioni. In altri termini è necessario precisare i casi nei quali un prodotto sia destinato sia ad essere usato come anticoncezionale orale, sia per trattamenti ginecologici.

3. CONSULTAZIONE DEL MEDICO

Questa sezione dovrebbe comprendere indicazioni del seguente tipo:

a) «Consultate un medico prima di cominciare l'assunzione di questa preparazione; infatti solo il medico potrà determinare se quest'ultima sia o non sia adatta a voi. Dovreste consultare il vostro medico anche prima di cambiare tipo di prodotto anticoncezionale.

b) In alcuni casi è, in linea di massima, sconsigliabile l'uso di anticoncezionali orali. È particolarmente importante che informiate il vostro medico se avete sofferto di uno dei seguenti disturbi:

— trombosi dei vasi polmonari o degli arti inferiori;

— colpi apoplettici, attacchi di cuore o angina pectoris;

— cancro o tumori diagnosticati o sospettati;

— inconsuete perdite sanguigne, vaginali, la cui causa sia ancora ignota;

— ittero.

Per lo stesso motivo, dovrete informare il vostro medico se avete qualche motivo di sospettare di essere già incinta.

c) In taluni casi, il medico vorrà prendere per voi precauzioni speciali oppure consigliarvi un altro tipo di contraccezione. Accertatevi che egli sia al corrente se voi abbiate o meno sofferto di qualcuno dei seguenti disturbi:

— qualunque tipo di disturbi del seno, o secrezione dal seno,

— diabete,

— ipertensione,

— elevata lipemia,

— emicranie,

— malattie cardiache,

— malattie renali,

— epilessia,

— sordità,

— depressioni nervose,

— fibromi uterini,

— affezioni della cistifellea.

Per lo stesso motivo è necessario informare il medico sul vostro eventuale consumo di tabacco (anche perché nelle forti fumatrici aumentano i rischi di taluni effetti collaterali), ed in merito ad eventuali medicinali che prendete spesso, compresi gli analgesici».

4. COME USARE IL PRODOTTO IN QUESTIONE

Questa sezione deve comprendere quanto segue:

a) Chiare istruzioni circa:

— il giorno di assunzione della prima compressa;

— il momento della giornata in cui la compressa deve essere presa (se necessario);

— la durata dell'ingestione per ciascun ciclo;

— l'ordine in cui le compresse devono essere prese (se nella confezione esse sono disposte in un ordine fisso);

— il giorno in cui devono avere inizio il secondo ed i successivi cicli di trattamento.

b) Precise indicazioni per i seguenti casi:

— se una compressa (oppure più di una compressa) è stata dimenticata;

— se non sopravvengono le mestruazioni previste.

c) Sarà necessario avvertire in quali casi l'affidabilità della preparazione non è più garantita. Questi casi variano a seconda della natura e del dosaggio del prodotto, ma possono comprendere il primo ciclo di trattamento (soprattutto se è stata precedentemente usata una preparazione a dose più elevata), l'uso contemporaneo di alcuni altri farmaci e l'evenienza di vomito o di diarrea grave.

5. INFORMAZIONI ED AVVERTIMENTI DI CARATTERE GENERALE

a) Il grado di affidabilità della preparazione deve essere indicato in termini generali.

b) È necessario raccomandare alla donna di informare qualunque altro medico o chirurgo eventualmente consultato che essa sta prendendo anticoncezionali per uso orale, data l'importanza di questo elemento a fini diagnostici o terapeutici.

c) Sarà necessario raccomandare alla paziente di consultare nuovamente il medico che ha prescritto il prodotto ad intervalli regolari, con il suo accordo e anche in caso di:

— comparsa di sintomi inquietanti durante l'uso della pillola;

— sospetto di gravidanza;

— prima di ricominciare il trattamento dopo un'interruzione;

— prima di ricominciare il trattamento dopo una gravidanza o durante l'allattamento;

d) La paziente deve essere informata su quanto può verificarsi in caso di interruzione dell'assunzione del prodotto (ad esempio, tempo di ricomparsa delle prime mestruazioni e della fertilità) e consigliata di farsi visitare nuovamente qualora riscontrasse qualcosa di inconsueto in quel periodo.

e) Una donna che desiderasse una gravidanza dovrebbe essere sconsigliata per i tre mesi successivi all'interruzione del prodotto e ciò per far sì che la funzione riproduttiva abbia il tempo di ripristinare completamente le caratteristiche fisiologiche originarie.

6. REAZIONI NEGATIVE

a) Sarà necessario elencare le reazioni negative consuete, indicandone la frequenza all'inizio del trattamento. Gli effetti elencati in questa sede dovrebbero comprendere i sintomi gastroenterici, leggera cefalea, sensazione di disagio o di ringonfiamento mammario, aumento di peso, cloasma e leggera depressione. Gli effetti sul ciclo mestruale devono essere descritti in termini adatti al prodotto in questione.

b) È necessario far accenno anche alle reazioni negative meno comuni, ma gravi, soprattutto trombosi e colestasi, e inoltre deve essere fornito un elenco di quei sintomi che rendono necessaria la consultazione immediata di un medico, quali:

— secrezioni dal seno e formazione di noduli;

— notevole alterazione del flusso mestruale;

— accentuata secrezione vaginale;

— vertigini, senso di malessere;

— itterizia;

— improvviso indebolimento della vista;

— improvviso dolore toracico o addominale;

— dolore o rigonfiamento a carico degli arti inferiori;

— forte mal di testa o emicrania;

— qualsiasi altro sintomo imprevisto.

ALLEGATO VI

FOGLI D'INFORMAZIONE PER I FARMACI ANTIMICROBICI

1. OSSERVAZIONI GENERALI

Considerata la vastità del campo di prodotti antimicrobici disponibili e la complessità dei dati di cui è necessario disporre, relativamente a ciascuno di essi, per potere, in ogni caso specifico, scegliere ed impiegare nel migliore dei modi il prodotto più idoneo, è vantaggioso standardizzare in qualche misura la presentazione dei dati tecnici relativi ai prodotti di questo tipo.

Il presente documento non è destinato a sostituire o modificare le linee direttrici, esistenti o future, sul piano nazionale o internazionale, relative alla presentazione di «fogli d'informazione», «schede tecniche» o «foglietti illustrativi», esso si limita a suggerire gli argomenti ai quali deve essere dedicata particolare attenzione al momento di compilare questo tipo di documento per i farmaci ad azione antimicrobica, nonché il miglior modo di redigere le informazioni.

Le presenti note guida valgono per tutti i farmaci ad azione antimicrobica, indipendentemente dal modo di somministrazione e della forma farmaceutica.

Nella presentazione dei dati relativi ad un farmaco ad azione antimicrobica, i confronti con altri agenti antimicrobici, che devono essere menzionati col loro nome generico, sono ammissibili soltanto quando costituiscono un elemento essenziale per valutare il modo più appropriato di utilizzare il prodotto esaminato.

Data la possibilità di modifiche della resistenza da parte dei microrganismi, i fogli di informazione per gli antimicrobici devono essere datati ed essere soggetti a revisione ogni volta che ciò sia necessario.

2. MODELLO GENERALE

Il testo deve contenere i seguenti capitoli, disposti ed intestati in conformità all'articolo 4 A della direttiva 65/65/CEE:

— composizione,
— microbiologia,
— farmacocinetica,
— indicazioni,
— controindicazioni,
— uso durante la gravidanza,
— uso durante l'allattamento,
— avvertenze,
— precauzioni,
— interazioni,
— dosaggio ed altre istruzioni per l'uso,
— reazioni sfavorevoli,
— tossicologia umana e trattamento dell'iperdosaggio,
— conservazione e stabilità,
— forma di confezione.

Non tutti i capitoli di tale documento si applicheranno strettamente ad ogni tipo o presentazione di agenti antimicrobici. Per taluni farmaci somministrati per via esterna o orale, che vengono scarsamente assorbiti, sarà, ad esempio, sufficiente menzionare lo scarso assorbimento anzichè includere una descrizione farmacocinetica dettagliata; tuttavia, se determinate circostanze, come lesioni dermali o intestinali, aumentano considerevolmente l'assorbimento di questo tipo di farmaco, tale fatto va menzionato.

Per gli agenti antimicrobici hanno particolare importanza i seguenti capitoli:

a) **Microbiologia**

Devono essere indicati la classificazione, la natura ed il meccanismo d'azione del farmaco, nonché i gruppi di microrganismi sensibili ad esso. Questi dati devono essere ricavati da prove fondate sull'impiego di ceppi diversi, isolati di recente e privi di relazioni epidemiologiche fra loro, di ciascuna specie indicata come sensibile al farmaco. Speciale attenzione deve essere dedicata ai microrganismi particolarmente sensibili o insensibili, soprattutto quando tale sensibilità od insensibilità appare inattesa in considerazione della natura del farmaco. Il testo deve indicare in quale misura possa svilupparsi una resistenza, nonché la rapidità e le condizioni in cui essa si manifesta. Deve essere riferita l'eventuale resistenza crociata nei confronti di altri antimicrobici. Se possibile, vanno indicati i punti di rottura.

Qualora si includano dati relativi alla MIC (concentrazione minima inibente), questo tipo di informazione, per essere comprensibile, deve rispondere alle seguenti norme:

— i microrganismi sensibili devono essere elencati per gruppi in un'apposita tabella, per ordine crescente di MIC;

— devono essere indicate brevi specificazioni riguardanti i metodi microbiologici impiegati per la determinazione dei valori di MIC, come ad esempio l'entità dell'inoculo, l'origine dei microrganismi e il numero di ceppi esaminati, il terreno di coltura e la data dello studio;

— qualora la differenza tra i valori della MIC e della MCB (concentrazione minima battericida) sia molto bassa o molto elevata, tale fatto va indicato. Se durante l'impiego terapeutico si raggiungono concentrazioni dotate di azione battericida in vitro, tale fatto può essere menzionato, perché clinicamente significativo; devono essere specificati i microrganismi in causa e i siti in cui le concentrazioni sono state raggiunte.

Qualora sia stato riscontrato un grado significativo di sinergismo o di antagonismo con altri farmaci antimicrobici, tale fatto va menzionato.

b) **Farmacocinetica**

È consigliabile raggruppare i dati relativi alla farmacocinetica umana in sottosezioni concernenti l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'escrezione.

i) *Biodisponibilità ed assorbimento*

Deve essere indicata la biodisponibilità del principio attivo.

Devono essere elencati i fattori che influenzano in misura rilevante il tasso e la velocità di assorbimento.

ii) *Distribuzione e concentrazioni nel plasma*

Per i farmaci ad azione antimicrobica devono essere forniti dati di significato clinico per quanto concerne la distribuzione.

Ha particolare importanza l'indicazione dei seguenti punti:

— concentrazioni medie, massime e minime raggiunte nel siero o nel plasma dopo somministrazione nel modo opportuno. Vanno precisati la dose somministrata, il regime di dosaggio e gli intervalli di tempo in corrispondenza dei quali si è raggiunta una concentrazione massima. Quando le variazioni singole nella concentrazione del farmaco sono forti, ciò va specificato;

— emivita nel plasma;

— penetrazione in altri fluidi corporei, nella misura in cui essa è rilevante per le indicazioni e/o la tossicità;

— eventuale penetrazione intracellulare del farmaco;

— concentrazione raggiunta dal farmaco libero nel plasma (la cui indicazione è sufficiente quando la distribuzione è in prevalenza extracellulare);

— nella misura in cui ciò abbia rilevanza ai fini terapeutici, organi e tessuti (ad esempio occhio, prostata, sistema nervoso centrale) nei quali la penetrazione del farmaco è scarsa;

— nella misura in cui il fatto abbia rilevanza clinica o tossicologica, particolari organi o tessuti nei quali si ha accumulo del farmaco, secondo studi effettuati sugli animali.

iii) *Biotrasformazione*

Lo schema della biotrasformazione deve essere indicato; per i farmaci ad azione antimicrobica è particolarmente importante includere i dati disponibili su qualsiasi metabolita che abbia effetti antimicrobici o tossici significativi.

iv) *Escrezione*

Devono essere indicati le vie di escrezione del farmaco ed i metaboliti più importanti cui esso dà luogo. L'escrezione attraverso le urine, la bile e le feci deve essere espressa come percentuale della dose totale somministrata e, dove ciò abbia rilevanza clinica, debbono essere elencate le concentrazioni probabilmente raggiungibili. L'eliminazione attraverso l'escreato deve essere indicata nella misura in cui ha rilevanza per le indicazioni terapeutiche.

c) **Indicazioni**

Deve essere chiarito adeguatamente che le indicazioni del farmaco si limitano alle malattie provocate dai microrganismi sensibili ad esso. Anche all'interno di tale campo è opportuno restringere le indicazioni di un nuovo farmaco antimicrobico, allo scopo di conservarne l'utilità quanto più a lungo possibile.

È accettabile presentare un sommario degli organi e dei tessuti le cui malattie microbiche possono essere trattate con efficacia. Non è opportuno menzionare specifiche malattie, salvo il caso in cui l'utilità clinica di un farmaco può essere definita solo attraverso l'indicazione di una particolare malattia, o quando sia necessario evidenziare che il farmaco è inadatto al trattamento di una determinata condizione patologica. Quando vengono indicate le indicazioni profilattiche, sarà opportuno menzionare in termini specifici o generali le malattie in causa, purché il valore del farmaco a questo fine sia stato adeguatamente dimostrato.

Indicazioni troppo generiche dei campi di applicazione (come «infezioni chirurgiche», «infezioni pediatriche», ecc., non sono ammissibili).

Qualora, in determinate situazioni, sia preferibile impiegare un'altra forma di somministrazione del farmaco, ciò va indicato.

d) **Impiego durante l'allattamento**

Deve essere indicato se il farmaco viene escreto attraverso il latte e se esistono rischi di sensibilizzazione del lattante.

e) **Avvertenze**

Debbono essere elencati gli altri antimicrobici coi quali possono verificarsi ipersensibilità e/o resistenze crociate.

Se d'interesse, va menzionata l'eventualità di una sovrainfezione da parte di microrganismi insensibili.

f) **Dosaggio ed altre istruzioni d'impiego**

Debbono essere elencate le dosi correnti nelle varie situazioni cliniche il cui farmaco è utile, che possono differire sostanzialmente fra loro.

Deve essere specificatamente indicato se l'adattamento del dosaggio è necessario in caso di insufficienza renale o in presenza di altre malattie concomitanti, e se il farmaco può essere somministrato a pazienti molto giovani o molto anziani.

Se il farmaco è suscettibile di somministrazione ai bambini, ai neonati ed ai prematuri, deve essere fornito uno schema di dosaggio per i bambini al di sotto dei tre anni, in cui la dose venga riferita ai chilogrammi di peso o ai m^2 di superficie corporea, al giorno. Per bambini di età superiore ai tre anni e per gli adulti può essere indicata una dose totale.

Se d'interesse, va indicato un regime speciale di dosaggio per gli anziani, particolarmente quando ciò è reso necessario dal declino fisiologico della funzione renale.

Dovunque esse siano note, devono essere elencate le dosi massime totali sprovviste di effetti nocivi per l'intero corso della terapia.

La compatibilità con le infusioni deve essere indicata qualora il farmaco possa essere impiegato per tale via.

ALLEGATO VII

REQUISITI IN MATERIA DI PROVE CLINICHE PER FARMACI DESTINATI AD UN IMPIEGO PROLUNGATO

INTRODUZIONE

I requisiti generali per le prove cliniche sono indicati nella parte terza della direttiva 75/318/CEE. Le presenti note orientative si riferiscono alle prove cliniche che possono essere richieste per i farmaci destinati ad una somministrazione a lungo termine. La programmazione e la definizione di studi a lungo termine che precedono la commercializzazione devono tener conto dei problemi specifici sollevati da ciascun tipo di farmaco e di affezione; i seguenti orientamenti sono di tipo generale e non escludono raccomandazioni specifiche per speciali tipi di terapia.

1. SOMMINISTRAZIONE A LUNGO TERMINE

a) Il CPMP ha così definito recentemente la somministrazione a lungo termine nei suoi orientamenti sulla carcinogenicità «se il farmaco viene somministrato regolarmente per un lungo periodo della vita, ad esempio senza interruzioni per un periodo minimo di sei mesi, oppure frequentemente in maniera intermittente così da avere un'esposizione complessiva analoga».

b) La terapia mediante farmaci può essere quindi così definita:

i) occasionale, ad esempio, l'uso poco frequente di un analgesico, per un'occasionale odontalgia e mal di testa: la prescrizione di un antibiotico di improbabile ripetizione o di un gas anestetico. Questo certamente non è un impiego a lungo termine;

ii) intermittente, ad esempio, un antibiotico prescritto regolarmente in caso di bronchite cronica, oppure l'impiego regolare di un analgesico in caso di dismenorrea;

iii) prolungata
iv) a vita

} ad esempio, trattamento dell'epilessia, dell'ipertensione, dell'artrite reumatoide o dell'insufficienza cardiaca.

Le categorie iii) e iv) rientrano nelle somministrazioni a lungo termine e saranno applicate a qualsiasi farmaco se la prassi medica corrente le inserisce in una di queste categorie, indipendentemente da qualsiasi raccomandazione del produttore. Il fatto che ii) costituisca una somministrazione a lungo termine nell'accezione delle presenti note orientative dipenderà dalle circostanze, specialmente dalla natura dell'affezione, dai rischi previsti e dalla novità del composto. Gli esempi dati sono esplicativi e l'enumerazione non ha la pretesa di essere esauriente.

2. CONTROLLO DELL'EFFICACIA NEGLI STUDI A LUNGO TERMINE

a) L'esigenza di comprovare l'efficacia a lungo termine presuppone generalmente che essa sia stata comprovata, nella somministrazione a breve termine, per ciascuna indicazione proposta, mediante studi opportunamente controllati, eseguiti con la formulazione e con il dosaggio proposti. Deve inoltre essere fornita la prova che l'efficacia permane nell'impiego a lungo termine o in caso di ripetuta interruzione.

b) È meglio ricorrere a criteri oggettivi di efficacia, se disponibili, piuttosto che utilizzare criteri soggettivi.

c) I pazienti che partecipano alle prove dovranno essere ben definiti sul piano diagnostico e quanto alla presenza di fattori di rischio. Essi dovranno essere quanto più possibile rappresentativi della popolazione che sarà trattata successivamente con il farmaco. In particolare, dovranno essere opportunamente rappresentati i gruppi di età estrema (anziani e bambini).

Come per l'efficacia in generale, per ciascun uso proposto dovrà essere presentata una documentazione relativa a studi ben controllati, eseguiti ciascuno con un numero adeguato di pazienti confrontabili ai fini di validità scientifica, con opportuni ben definiti obiettivi quali criteri di efficacia.

La grandezza del campione deve essere tale da mettere in evidenza le differenze significative. Qualora rispetto ai farmaci di riferimento non risultassero differenze significative, è necessario dimostrare mediante calcolo della potenza o degli intervalli di affidabilità che la sensibilità della prova sarebbe stata sufficiente a mettere in evidenza eventuali differenze di rilievo. Di norma dovranno essere eseguite prove controllate randomizzate, utilizzando in certi casi il placebo.

Se programmati ed eseguiti accuratamente, altri tipi di studi possono dare una prova ulteriore dell'efficacia.

La durata degli studi può variare in funzione della finalità delle prove e della natura del farmaco. Essa dovrà tenere conto di qualsiasi variazione spontanea nel corso dell'affezione, degli eventuali effetti del farmaco sul decorso della malattia e di eventuali cambiamenti della compliance da parte del paziente.

Se si ritiene che le variazioni stagionali influiscano sul decorso dell'affezione e sulla risposta alla terapia, se ne deve tener conto all'atto della programmazione delle prove e dell'interpretazione dei risultati.

La valutazione dei risultati dovrà sempre comprendere almeno un'analisi di tutti i pazienti assegnati al trattamento ed ai gruppi di controllo, includendo tutte le eventuali esclusioni per qualsiasi ragione. Dovranno possibilmente essere annotati i motivi per cui i pazienti non hanno completato il periodo di studio. Si richiede una descrizione esaurientemente documentata di tutti gli eventi critici, anche di quelli occorsi dopo l'interruzione della terapia.

d) Se l'efficacia è stata verificata nel corso di studi a breve termine con dosaggi più elevati di quelli proposti per gli studi a lungo termine, la prova dell'efficacia deve essere basata su un numero adeguato di pazienti sottoposto allo studio con la dose effettiva o con una dose compresa nell'ambito di dosi proposte.

3. INDAGINI SULL'INNOCUITÀ NEGLI STUDI A LUNGO TERMINE

a) Come nel caso dei farmaci destinati alla somministrazione a breve termine, è importante fornire la prova che è stato controllato un numero di pazienti sufficiente ad escludere il verificarsi di frequenti e gravi effetti negativi e a definire la frequenza di complicazioni meno gravi. Eventuali asserzioni sulla frequenza relativamente bassa di reazioni negative dovranno essere suffragate da studi comparativi.

L'esperienza clinica complessiva deve includere in generale dati relativi ad un gruppo di pazienti ampio e rappresentativo (ad esempio 100) esposto al farmaco per almeno 12 mesi, indipendentemente dalle indicazioni. In taluni casi il richiedente può essere in grado di giustificare un'indagine estesa ad un numero più vasto di pazienti (200-300) per una durate inferiore (6 mesi). Questo può essere il caso, in particolare, dei farmaci di uso intermittente. Può essere accettato un numero inferiore di pazienti nel caso in cui l'unica indicazione del farmaco riguardi un'affezione rara.

Questi pazienti devono essere sottoposti ad un completo controllo delle reazioni negative sul piano clinico, biochimico ed ematologico. Per taluni farmaci sarà inoltre utile conoscere l'effetto sul sistema immunitario. Quanto viene richiesto varia necessariamente a seconda della natura del farmaco e dell'affezione, nonché degli effetti negativi noti di composti affini. Ovviamente questo gruppo sottoposto ad un controllo completo comprenderà, di norma, soltanto una parte dell'esperienza clinica complessiva relativa alla somministrazione del farmaco a lungo termine. Qualora disponibili, dovranno essere forniti dati su singoli pazienti che hanno ricevuto il farmaco per periodi più lunghi.

b) Per ogni farmaco destinato ad essere somministrato a lungo termine si deve inoltre prestare attenzione ai seguenti punti specifici:

i) Nessuna ricerca precedente alla commercializzazione è in grado di offrire un quadro completo delle reazioni negative a lungo termine; si esortano pertanto i fabbricanti ad eseguire opportuni controlli dopo la commercializzazione.

ii) Sono necessari dati sperimentali sull'accumulo del farmaco somministrato secondo lo schema di dosaggio proposto, che deve essere adeguato e non comportare rischi. Questi dati devono essere confermati da una prova clinica supplementare di innocuità.

iii) Con la somministrazione a lungo termine aumenta ovviamente la probabilità di un uso simultaneo di altri farmaci ed occorre prestare particolare attenzione al problema delle loro interazioni.

iv) Quando vi è il rischio di reazioni negative di natura stagionale, ad esempio fotosensibilità, occorre provarne l'innocuità. Se reazioni negative possono presentarsi in particolari categorie di pazienti (ad esempio anziani e bambini) che potrebbero essere sottoposti alla terapia, occorre provare l'innocuità per questi pazienti.

v) Nel caso in cui gli effetti negativi si verifichino in una particolare categoria di pazienti, e se si asserisce che il farmaco è innocuo per le altre categorie di pazienti, l'innocuità deve essere dimostrata su un numero adeguato di pazienti della categoria alla quale il farmaco è destinato.

vi) All'occorrenza, si dovrà studiare l'eventuale insorgere di sindromi da astinenza o da ripercussioni qualora venga arrestata la somministrazione del farmaco. Detti effetti dovranno poter essere distinti dalla semplice recrudescenza dei sintomi iniziali.

vii) Qualora si siano riscontrati effetti negativi per una dose più alta di quella proposta, la prova dell'innocuità deve essere basata sullo studio di un numero adeguato di pazienti trattato con il dosaggio proposto.

4. ASSOCIAZIONI FISSE

(si vedano le note orientative CEE relative ai prodotti ad associazione fissa)

In linea di massima le presenti note orientative si applicano alle nuove associazioni fisse nonché ai composti completamente nuovi. Comunque, nei casi singoli, i requisiti dipenderanno dalla natura dei composti, dall'originalità dell'associazione fissa nonché dall'uso propostone.

ALLEGATO VIII

PRODOTTI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI PER LA TERAPIA DELLE AFFEZIONI CRONICHE

INTRODUZIONE

Queste note orientative devono essere lette tenendo conto dei requisiti generali richiesti nelle «norme e nei protocolli» (direttiva 75/318/CEE).

1. DEFINIZIONE

Il presente documento riguarda le domande per la registrazione di prodotti antinfiammatori non steroidei destinati essenzialmente alla terapia sintomatica a lungo termine di malattie quali l'artrite reumatoide, l'osteoartrosi ed altre affezioni articolari, muscolari e dei tendini. Per indicare questi farmaci vengono usati comunemente nelle varie lingue termini quali «antireumatico» ed «antiflogistico».

Queste note non si riferiscono in modo particolare ai farmaci usati per indurre una remissione.

2. FASI DELL'INDAGINE CLINICA

a) **Primi studi a breve termine su pazienti (3-14 giorni)**

I primi studi clinici effettuati sui pazienti serviranno a definire l'azione antinfiammatoria del preparato e qualsiasi reazione negativa che possa manifestarsi a breve termine nonché ad indicare approssimativamente la posologia. Almeno alcuni di questi studi devono essere effettuati in confronto con un placebo.

b) **Studi a medio termine su pazienti (2-8 settimane)**

Nei successivi studi controllati è opportuno paragonare le proprietà antinfiammatorie del prodotto, a diverse posologie, con quelle almeno di un altro farmaco ben noto di tipo analogo, somministrato a dosi pienamente efficaci.

c) **Indagini cliniche a lungo termine (vedi anche la note orientative sui «farmaci per uso prolungato»)**

Poiché questi prodotti sono destinati ad essere usati per periodi molto lunghi, almeno per talune indicazioni, è della massima importanza, sotto l'aspetto dell'efficacia e della sicurezza, studiarne gli effetti durante l'uso prolungato.

i) *Efficacia*

L'efficacia a lungo termine nel caso di farmaci di questo tipo può, in linea di massima, essere adeguatamente definita in studi controllati di durata sino a 6 mesi per ciascuna delle principali indicazioni menzionate.

Quando i farmaci di questo tipo sono indicati principalmente per l'artrite reumatoide, lo studio a lungo termine si deve riferire a tale condizione patologica. Nel predisporre queste prove e nell'interpretarne i risultati si deve tener conto delle note variazioni stagionali dell'artrite reumatoide. Anche quando tra le indicazioni vengono menzionate l'osteoartrosi o la spondilite anchilosante, sono necessarie indagini a lungo termine, la cui entità e durata dipenderanno però dall'insieme delle prove cliniche disponibili sul farmaco: ad esempio, dall'esistenza di studi analoghi sull'artrite reumatoide. Nelle indagini cliniche a lungo termine particolare attenzione verrà prestata a tutti gli altri fattori che potrebbero influenzare i risultati, come ad esempio, altre forme di terapia. Data la natura prolungata di questa fase, molti pazienti seguiranno contemporaneamente terapie d'altro genere, delle quali si dovrà prender nota. In particolare, indipendentemente dal tipo di prova (lettere b) e c)), sarà consentito usare, all'occorrenza, quale terapia supplementare, un analgesico che non abbia una vera e propria azione antinfiammatoria. Un simile trattamento dovrebbe essere registrato a parte.

ii) *Sicurezza*

Per quanto riguarda il numero di pazienti e la durata della terapia si vedano le note orientative sui «farmaci per uso prolungato».

A causa delle differenze di clima, gli esatti criteri di somministrazione variano, entro certi limiti, da un paese all'altro; nei climi più temperati questi farmaci vengono generalmente somministrati tutto l'anno, mentre in climi più caldi la terapia tende ad essere sospesa durante l'estate. Le prove devono comunque tener conto delle eventuali variazioni stagionali degli effetti negativi.

Dosaggio e modalità d'uso devono essere quelli che più si avvicinano all'uso pratico. Nei pazienti oggetto della prova dovrà essere compresa un'alta percentuale di anziani.

3. ATTIVITÀ ANALGESICA ED ANTIPIRETICA

Quando viene dichiarata implicitamente o esplicitamente una proprietà analgesica specifica, questa deve essere stata direttamente ricercata in studi controllati, che comportano un confronto a «doppio cieco», a breve termine, con il placebo e confronti con altri preparati.

4. PARAMETRI CLINICI

In tutti gli studi i parametri clinici devono essere tali da indicare chiaramente in quale misura l'affezione, i sintomi e la funzione fisica possono essere influenzati. I criteri in vigore per la diagnosi e la classificazione dell'artrite reumatoide possono servire come base.

5. ESTRAPOLAZIONE DEI RISULTATI

Poiché, dal punto di vista patologico, le varie affezioni delle articolazioni, dei tendini e delle borse sinoviali, ecc., di solito trattate con farmaci antinfiammatori ed analgesici, differiscono le une dalle altre, è importante studiare gli effetti terapeutici di un farmaco in diversi tipi di condizioni cliniche, ben definite ed accuratamente diagnosticate. L'estrapolazione dei risultati ad un'altra affezione è assimilabile soltanto se le due malattie sono strettamente connesse dal punto di vista patologico e clinico. Se si afferma che il farmaco è indicato per l'artrite reumatoide giovanile ciò deve essere giustificato da studi eseguiti su bambini affetti da questa malattia.

6. EFFETTI COLLATERALI

È necessario uno studio accurato degli effetti collaterali (natura, frequenza e gravità). L'affermazione che la frequenza di alcuni di tali effetti sia inferiore a quella di altri prodotti analoghi deve essere debitamente provata mediante la somministrazione di dosi pienamente efficaci. Nella valutazione di tutti i dati si dovrà tener conto in modo particolare della tolleranza gastrointestinale, degli effetti sul sangue, sulla empoiesi e sull'aggregazione piastrinica, delle reazioni negative che possono essere previste alla luce della farmacologia e tossicologia animale e infine del rapporto tra gli effetti negativi principali e la dose.

I dati che motivano eventuali interruzioni di studi clinici dovranno essere disponibili, in quanto possono far luce sulla gravità degli effetti secondari.

Quando i dati farmacologici e/o tossicologici indicano che un farmaco può stimolare o sopprimere la risposta immunitaria o interferire in maniera significativa col sistema immunitario, si dovrebbe cercare di determinare, mediante dosi terapeutiche, se tali effetti sono di importanza clinica.

7. INTERAZIONI

Durante le prove cliniche sarebbe opportuno cercare le interazioni con altri farmaci prescritti contemporaneamente, come di frequente avviene per gli anziani, e registrare accuratamente tutti i diversi farmaci che vengono prescritti.

Si dovrebbero svolgere studi specifici sulle eventuali interazioni con farmaci particolari che è possibile possano essere usati congiuntamente, quando vi è motivo di ritenere che tali interazioni esistano.

ALLEGATO IX

FARMACI ANTIEPILETTICI / ANTICONVULSIVANTI

1. OSSERVAZIONI GENERALI

Le note seguenti si riferiscono essenzialmente alla valutazione clinica di medicinali destinati all'uso prolungato nella terapia delle forme epilettiche. Sono essenziali studi clinici a lungo termine opportunamente progettati, da presentare congiuntamente a studi a breve termine riguardanti aspetti specifici dell'efficacia, della tolleranza e della sicurezza. In base alle esperienze effettuate finora, si raccomanda ai fabbricanti ed ai medici, indipendentemente da qualsiasi obbligo giuridico, di continuare a tenere sotto controllo i farmaci di questo tipo dopo la loro registrazione ed immissione sul mercato, per evidenziare effetti insoliti, azioni negative a lungo termine, ovvero alterazioni degli effetti terapeutici in un periodo prolungato (vedi anche le note orientative sui «farmaci destinati ad un impiego a lungo termine»).

2. RICERCATORI

Fatta eccezione per la primissima fase degli studi di tolleranza è in genere auspicabile che la valutazione clinica degli effetti dei farmaci antiepilettici venga eseguita da medici esperti nella diagnosi e nella terapia dell'epilessia.

3. SELEZIONE DEI PAZIENTI

Particolarmente nelle prime fasi dello studio terapeutico si consiglia di limitarsi a soggetti che soffrano di uno o più tipi di attacchi ben definiti e di frequenza conosciuta. Per gli studi terapeutici principali si dovrebbero di preferenza selezionare pazienti affetti da una forma epilettica stabile, e qualore fossero stati loro già somministrati farmaci, dovrebbe essere nota la risposta terapeutica alla precedente terapia. Alcuni studi dovrebbero includere inoltre ricerche sui risultati terapeutici raggiunti con pazienti affetti da epilessia di varia gravità.

È comunemente ammesso che, nell'interesse dei pazienti, i nuovi farmaci antiepilettici spesso devono essere valutati in associazione con altri trattamenti farmacologici noti e che durante le fasi iniziali della valutazione tale metodo è in generale indispensabile. I pazienti non completamente controllati dai farmaci esistenti costituiscono un'importante sottogruppo di studio per definire lo spettro di azione del nuovo farmaco. In questi casi i farmaci precedenti devono essere stati prescritti per un periodo sufficientemente lungo, in modo da raggiungere una condizione di stabilità.

I livelli ematici di questi precedenti trattamenti devono essere noti e stabili e dovrebbero continuare ad essere oggetto di esame, dopo la somministrazione del nuovo composto. Una volta determinata l'efficacia del nuovo composto in associazione con altri, è altrettanto importante stabilire l'efficacia del farmaco somministrato da solo. In genere gli studi terapeutici iniziali vengono eseguiti esclusivamente su pazienti ricoverati, ma nelle fasi ulteriori è essenziale effettuare uno studio dell'efficacia e della sicurezza del farmaco sperimentato su pazienti esterni, inclusi quelli che svolgono una normale attività lavorativa.

4. FARMACOCINETICA E BIODISPONIBILITÀ

Tra i vari farmaci antiepilettici attualmente utilizzati, diversi presentano problemi cinetici significativi ai fini di un controllo terapeutico (cinetici non lineari, alterazioni della capacità di legare proteine, metaboliti attivi, ecc.). Per questo tipo di farmaci è pertanto necessario un'approfondita analisi cinetica, che dovrebbe includere informazioni sul grado di variazioni in dipendenza ai due parametri cinetici significativi dal punto di vista clinico. Perciò è necessario disporre di dati su tali parametri riferiti ad un numero adeguato di pazienti. Queste ricerche sono spesso strettamente collegate a quelle riguardanti l'interazione tra farmaci (vedi i punti seguenti). Gli attuali farmaci antiepilettici presentano determinate caratteristiche (quali un margine terapeutico assai ristretto e/o una relazione complessa tra la dose ed il livello nel siero) che creano problemi di biodisponibilità: se la nuova sostanza è simile, dal punto di vista chimico, ai farmaci esistenti, è necessario esaminare questi problemi con particolare attenzione (vedi note orientative sulla biodisponibilità).

5. CRITERI DI EFFICACIA

Nella prima fase di studio è opportuno effettuare un'osservazione ininterrotta. In questa fase ed in quelle successive il principale parametro clinico di efficacia è costituito dalla riduzione della frequenza degli attacchi. Nella valutazione di casi ambulatoriali ed in particolare nei casi di piccolo male può essere opportuno l'impiego della telemetria. È necessario registrare sistematicamente, almeno in alcuni studi, gli effetti elettroencefalografici e del comportamento, indipendentemente dal fatto che essi siano più o meno connessi con il potenziale anticonvulsivo del farmaco. Nelle fasi successive, devono essere misurate e quantificate, in condizioni controllate, tanto la riduzione della frequenza quanto la minore gravità degli attacchi. Contemporaneamente è importante valutare la capacità di inserimento sociale e di lavoro. È necessario inoltre considerare la diminuzione delle reazioni negative quale parametro di misura per il giovamento clinico. Si raccomanda inoltre di ottenere dati sugli effetti di più livelli di dosaggio e di monitorare i livelli nel siero (vedi punto 7 seguente).

6. STUDI COMPARATIVI

L'uso del solo placebo in pazienti affetti da convulsioni dovrebbe essere evitato, ma il confronto con il placebo è possibile (e utile) se si desidera determinare il giovamento di un nuovo farmaco aggiunto ad un regime noto, ma insufficiente. Qualora si controllino gli effetti su alcune altre forme di epilessia (ad esempio il piccolo male) è possibile effettuare uno studio comparativo di un nuovo farmaco rispetto al placebo. Poiché nell'epilessia convulsiva non è sempre possibile nè accettabile dal punto di vista etico effettuare un pieno confronto con un placebo, nelle fasi successive della valutazione è importante effettuare prove cliniche controllate (randomizzate) nelle quali il farmaco viene paragonato ad altri o ad altre associazioni di farmaci correntemente somministrati per gli attacchi in questione.

7. LIVELLI NEI SIERO

La valutazione della dose/risposta (tanto le conseguenze dirette quanto gli effetti collaterali dose-dipendenti) non deve essere considerata completa fino a quando non si abbia un'idea precisa del rango terapeutico e tossico del farmaco, compresi gli studi dei livelli nel siero. Questi ultimi hanno particolare importanza per determinare l'utilità e l'opportunità pratica di controllare la concentrazione sierica durante la terapia.

Qualora si propongano altri parametri di controllo, ad esempio quelli relativi ai livelli salivari, è necessario studiare opportunamente il loro significato ed il grado di attendibilità.

8. REAZIONI NEGATIVE

Deve essere accuratamente registrato tutto ciò che avviene durante il trattamento, con particolare riferimento alle variazioni neurologiche e psicologiche (ad esempio: pensiero, deambulanzione, parola, coordinazione, nistagmo o letargia), nonché ad altri eventuali problemi derivanti dall'impiego, a lungo termine, con osservazioni cliniche integrate da opportune prove di laboratorio.

9. INTERAZIONI

La farmacoterapia antiepilettica in molti casi viene realizzata associando due o più farmaci ed è dunque molto importante eseguire studi atti a rivelarne le principali interazioni a livello clinico. Questi studi devono comunque comprendere quelle associazioni di farmaci antiepilettici che potranno avere una pratica applicazione terapeutica e quelle ritenute in grado di podurre probabili interazioni.

Molti dei farmaci antiepilettici esistenti (ad esempio, fenitoina, barbiturici e carbamazepina) sono noti per le loro interferenze nel metabolismo di altri tipi di farmaci, agendo sull'induzione o sull'inibizione enzimatica: è quindi opportuno effettuare studi per individuare effetti di questo tipo, particolarmente nel caso di farmaci il cui dosaggio è critico (ad esempio i glucosi di cardioattivi, gli anticoagulanti, i contraccettivi orali) o interazioni con l'alcool.

10. DURATA DELLE SPERIMENTAZIONI

I principi esposti nelle note orientative sui farmaci da impiegare a lungo termine devono essere applicati ai farmaci antiepilettici/anticonvulsivanti. Osservazioni ben documentate, riguardo a pazienti trattati per 12 mesi, dovranno essere disponibili per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di questi farmaci durante l'uso prolungato. I dati relativi alla sicurezza dovranno essere ottenuti almeno dall'osservazione di 100 pazienti.

11. CARATTERISTICHE SPECIFICHE EVENTUALI

Talvolta si attribuiscono proprietà particolari ai nuovi farmaci antiepilettici, ad esempio, effetti psicostimolanti. Tali affermazioni devono essere convalidate mediante sperimentazioni cliniche controllate, organizzate ad hoc.

12. ASSOCIAZIONI FISSE

Alcuni pazienti epilettici vengono trattati con due o più anticonvulsivanti. In questi casi, pertanto, è particolarmente importante aggiustare individualmente la dose di ciascun farmaco all'inizio del trattamento, date le variazioni individuali delle loro curve dose/risposta, la cinetica variabile, nonché i margini terapeutici talvolta assai limitati. A meno che non vi sia una ragione specifica, le associazioni fisse di farmaci nel trattamento di disturbi convulsivi sono in linea di massima sconsigliate ed è improbabile che siano accettate, finché o a meno che un'ampia esperienza prolungata nell'arco di alcuni anni abbia dimostrato che una associazione particolare sia effettivamente valida e ben tollerata nella terapia (vedere nota orientativa sulle associazioni di sostanze medicinali specializzate).

13. BAMBINI

Alla luce della direttiva 75/318/CEE, parte terza, capitolo III, paragrafo finale, l'impiego illimitato di un farmaco antiepilettico nei bambini non è considerato accettabile fintanto che non si abbia sufficientemente esperienza in diversi gruppi e tipi di pazienti (ad esempio spasmi infantili, attacchi acinetici) per determinare il dosaggio, i livelli nel siero e l'efficacia. Se fosse possibile, dovrebbero essere programmati studi a lungo termine per determinare i possibili effetti sulla capacità di apprendimento, sull'intelligenza, sulla crescita e sulla pubertà. Come sottolineato nel punto 1 del presente allegato, tali studi potrebbe essere necessario condurli dopo la commercializzazione.

ALLEGATO X

STUDIO DELLA BIODISPONIBILITÀ

1. OSSERVAZIONI GENERALI

Gli studi di biodisponibilità valutano i risultati in vivo delle forme farmaceutiche e delle vie di somministrazione ed implicano la conoscenza della farmacocinetica del medicinale. In senso lato si possono distinguere due tipi di studi sulla biodisponibilità:

a) ricerche effettuate durante la messa a punto di un nuovo prodotto;

b) confronto tra le formulazioni già esistenti e quelle nuove.

La direttiva 75/318/CEE, pur facendo accenno tanto nella sezione farmacologica, (parte seconda, capitolo 1, sezione G), quanto in quella clinico-farmacologica (parte terza, capitolo II, punto 2 A, 1 c) all'esigenza di eseguire studi farmacocinetici, non impone alcuna norma sullo studio della biodisponibilità. Infatti, quando una specialità medicinale è stata sottoposta ai vari studi farmacologici, farmacocinetici e terapeutici di cui alla direttiva, le relazioni sui suddetti studi includono di norma dati precisi sull'assorbimento e sul destino del farmaco, da cui è possibile trarre conclusioni in merito all'adeguatezza e all'affidabilità della sua biodisponibilità della forma in cui esso sarà commercializzato. In alcune situazioni specifiche, tuttavia, il problema della biodisponibilità assume una particolare rilevanza e può richiedere uno studio più esteso e più preciso. Alcuni di questi casi sono indicati nelle presenti note.

Un certo numero di argomenti comunemente trattati come aspetti della biodisponibilità si riferiscono invece effettivamente alla farmacocinetica; per questi problemi si consultino le note orientative separate riguardanti gli studi di farmacocinetica nell'uomo.

2. DEFINIZIONI

Ai fini delle presenti note, si intende per biodisponibilità la velocità e la quantità percentuale della sostanza attiva di un medicinale o di una frazione terapeutica giunta nella sede in cui deve agire quando la sostanza viene somministrata in una particolare forma farmaceutica. La biodisponibilità è una caratteristica di questa forma e non ha necessariamente un decorso parallelo a particolari effetti farmacologici o terapeutici. La biodisponibilità è in genere determinata dal grado e dal tasso e dalla velocità di assorbimento di un medicinale in una particolare forma farmaceutica, ma vi possono essere altri elementi determinanti, quali il suo metabolismo al primo passaggio. Può essere utile distinguere tra biodisponibilità «assoluta» di una data forma farmaceutica confrontata con quella (100 %) successiva a somministrazione endovenosa e la biodisponibilità «relativa» rispetto ad un'altra forma somministrata per via non endovenosa (ad esempio, compresse o confetti rispetto a capsule). La concentrazione nella sede di azione sarà difficilmente misurabile in modo diretto e spesso sarà necessario applicare parametri indiretti (vedi paragrafo «parametri»).

3. PARAMETRI

I problemi di biodisponibilità si verificano quasi sempre nel caso di prodotti somministrati per via orale e le presenti note sono state formulate in questo senso. In tali circostanze il miglior metodo per misurare la biodisponibilità è la curva della concentrazione ematica/tempo della sostanza attiva e/o della sua frazione attiva o dei suoi metaboliti, dato che tale curva corrisponde verosimilmente alla concentrazione raggiunta nella sede di azione. La somministrazione per altre vie solleva talvolta problemi analoghi e richiede un'impostazione simile, anche se non identica. Talvolta gli studi sulla concentrazione ematica non sono realizzabili e in altri casi non forniscono indicazioni dirette sugli effetti di un farmaco. In tali circostanze la misura di altre concentrazioni (per esempio nelle urine), di effetti farmacologici o dell'efficacia terapeutica con metodi sensibili e riproducibili può essere accettabile e talvolta anche più realistica.

Non sembra opportuno fissare in questa sede norme particolareggiate sul metodo di studio della biodisponibilità, ma è possibile effettuare alcune constatazioni generali:

a) L'assorbimento di un medicinale in diversi individui può essere influenzato da fattori genetici, ambientali, alimentari e nutrizionali, nonché dall'età e da precedenti contatti con lo stesso medicinale. Per eliminare o almeno ridurre al minimo tali fattori non connessi alla formulazione è necessario effettuare studi comparativi in condizioni ben definite e controllate. Studi di

questo tipo vengono generalmente attuati applicando uno schema incrociato (cross-over) che richiede un numero inferiore di soggetti rispetto agli studi paralleli. La tecnica di utilizzare campioni della sostanza marcati con un isotopo stabile e campioni non marcati permette di somministrare il farmaco simultaneamente per diverse vie, e quindi semplificare il procedimento.

b) Parallelamente agli studi riguardanti unicamente la biodisponibilità, che normalmente vengono effettuati a stomaco vuoto, sarà talvolta utile effettuare studi cinetici per determinare il destino di un medicinale quando il paziente è a stomaco pieno, come avviene spesso durante l'uso della sostanza nella pratica medica.

4. DOMANDE ACCOMPAGNATE DA UNA DOCUMENTAZIONE CLINICA ESAURIENTE

Nel caso di medicinali basati su sostanze chimiche nuove e su nuove forme di somministrazione di sostanze note, si può presumere che sarà presentato tutto il materiale di cui alla direttiva 75/318/CEE. Come è stato precisato precedentemente, questo materiale può fornire tutte le informazioni sulla biodisponibilità, partendo dalla forma farmaceutica finale, che sono necessarie per trarre conclusioni. Potrebbe tuttavia essere necessario uno studio più preciso ed esauriente sulla disponibilità in alcune situazioni, che vengono esemplificate qui di seguito:

a) quando i risultati di studi effettuati in animali o nell'uomo presentano variazioni rilevanti ed è possibile che queste ultime dipendano da un effetto particolarmente marcato sull'assorbimento del procedimento di preparazione;

b) quando è particolarmente importante somministrare un dosaggio preciso, ad esempio, per il fatto che il medicinale presenta una brusca curva dose-risposta oppure uno stretto margine tra dose terapeutica o dose tossica e/o quando si mette in pericolo la vita del paziente in caso di inefficacia;

c) quando la sostanza è in stretta relazione con un'altra sostanza che notoriamente comporta problemi di biodisponibilità;

d) quando le proprietà fisico-chimiche o farmacocinetiche di un medicinale sono tali che una successiva modifica della formulazione o della lavorazione farmaceutica rischia di alterare la biodisponibilità;

e) quando il procedimento farmaceutico usato è inconsueto o tale da rendere difficile la previsione della costanza della biodisponibilità. Questo caso può verificarsi, per esempio, quando le compresse (o i confetti) hanno un rivestimento protettivo, quando si tratta di una forma a cessione protratta oppure quando la sostanza attiva costituisce soltanto una parte minima della formulazione totale;

f) quando il prodotto contiene più di un ingrediente attivo, se vi sono ragioni teoriche o sperimentali per prevedere che uno di questi ingredienti possa aumentare o diminuire la biodisponibilità dell'altro o degli altri.

5. DOMANDE NON ACCOMPAGNATE DA UNA DOCUMENTAZIONE ESAURIENTE

Alcune domande si riferiscono a nuove specialità molto simili o perfino identiche nella composizione a farmaci già esistenti, mentre altre domande riguardano modifiche da apportare a prodotti già esistenti. Evidentemente in questi casi non è necessario ripetere tutti gli studi eseguiti con la specialità originaria. Il problema essenziale da chiarire è se la formulazione originaria e quella nuova sono bioequivalenti (vedere appendice) e se eventuali differenze tra le rispettive biodisponibilità possono essere tali da provocare cambiamenti significativi in termini di efficacia e/o di innocuità.

In tal caso si applicano i principi qui di seguito elencati:

a) Quando esistono divergenze significative rispetto alla formulazione originaria, oppure quando è noto che per il medicinale in questione si presentano problemi analoghi a quelli di cui al paragrafo «domande accompagnate da una documentazione esauriente», per poter trarre conclusioni sono necessari studi adeguati di biodisponibilità sul piano clinico e statistico, comprendenti confronti diretti tra le due formulazioni nell'uomo. Tali studi possono essere completati da studi di farmacocinetica o da prove terapeutiche.

b) Nei casi in cui viene apportata soltanto una modifica minima ad un prodotto già esistente, deve essere effettuato un opportuno confronto in vitro tra la formulazione originaria e quella nuova, ad esempio, per quanto riguarda l'andamento di tempi di dissoluzione o la cessione dell'ingrediente attivo.

6. CASI IN CUI LO STUDIO DELLA BIODISPONIBILITÀ NON È NECESSARIO

Gli studi di biodisponibilità non sono in genere necessari nei seguenti casi:

a) quando il medicinale è destinato unicamente alla somministrazione endovenosa;

b) quando il medicinale è destinato ad uso topico (il che non esclude la necessità di eseguire studi sul suo passaggio in circolo);

c) quando il medicinale è destinato ad uso orale senza conseguente assorbimento (questo non esclude l'utilità di studi sul suo passaggio nella circolazione generale);

d) quando il medicinale differisce unicamente per la quantità di sostanza attiva da un altro medicinale avente la stessa forma farmaceutica, la stessa proporzione di ingredienti attivi e di eccipienti e fabbricato dallo stesso produttore, a condizione che la biodisponibilità del farmaco originario sia stata dimostrata e che i due prodotti siano conformi ai requisiti di una opportuna prova in vitro;

e) quando un medicinale è stato riformulato, ma rimane identico (fatta eccezione per il colorante, per l'edulcorante e per il conservativo) al medicinale precedentemente preparato dallo stesso produttore, a condizione che la biodisponibilità del prodotto originario sia nota e che le due versioni siano conformi ai requisiti di un'opportuna prova in vitro.

Appendice

Definizione della bioequivalenza data dalla FDA

(Registro federale, vol. 42, n. 5, 7 gennaio 1977).

Per «prodotti farmaceutici bioequivalenti» si intendono sostanze equivalenti o alternative dal punto di vista farmaceutico il cui grado e tasso di assorbimento non presentano divergenze significative quando vengono somministrate alla stessa dose molare della frazione terapeutica in condizioni sperimentali analoghe, per somministrazione unica o ripetuta. Gli eventuali prodotti farmaceutici equivalenti o alternativi che presentino lo stesso grado di assorbimento, ma non la stessa velocità di assorbimento possono essere considerati bioequivalenti se le differenze della velocità di assorbimento sono intenzionali e vengono citate nell'etichettatura, non sono essenziali per raggiungere l'effettiva concentrazione nell'organismo in caso di somministrazione regolare, oppure vengono considerate insignificanti dal punto di vista medico per il farmaco specifico oggetto dello studio.

ALLEGATO XI

SPERIMENTAZIONI CLINICHE RELATIVE ALLE SPECIALITÀ MEDICINALI IMPIEGATE PER IL TRATTAMENTO DELLE ARTERIOPATIE PERIFERICHE CRONICHE

1. INTRODUZIONE

I farmaci che influenzano l'emodinamica periferica agendo sulla parete dei vasi, sul sangue stesso o in altro modo, vengono normalmente commercializzati per attenuare la claudicazione intermittente, nonché per alleviare il dolore o i sintomi provocati dai vasospasmi. La validità dei farmaci disponibili a tal fine è controversa e l'attendibilità o la pertinenza di buona parte delle prove cliniche effettuate con questi prodotti è discutibile.

2. PRINCIPI GENERALI

La parte clinica della documentazione relativa ai farmaci di questo tipo deve essere conforme a criteri normalmente considerati applicabili ad un corretto procedimento di ricerca. In particolare vanno rilevati i seguenti punti:

a) le indicazioni terapeutiche che vengono affermate dovranno essere comprovate da studi che mettano direttamente in evidenza effetti pertinenti dal punto di vista clinico e statisticamente significativi sui sintomi del paziente o sul decorso della malattia, e non soltanto sui risultati farmacodinamici o sui dati di laboratorio;

b) i risultati che si riferiscono a specifiche entità patologiche, tipi di pazienti o forme di somministrazione non devono essere estrapolati ad altre situazioni senza una valida giustificazione;

c) è necessario precisare, se possibile, perché alcuni pazienti hanno interrotto le prove prima del termine;

d) si deve controllare, con particolare attenzione, l'efficacia e l'innocuità a lungo termine di questi prodotti, nonché gli eventuali effetti riscontrati dopo la sospensione del trattamento.

3. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE

Per quanto riguarda la programmazione e l'analisi degli studi clinici da inserire nella documentazione, si raccomanda in particolare ai richiedenti di considerare i seguenti punti, attinenti in primo luogo agli studi sulla claudicazione intermittente, ma una parte dei quali si può applicare anche ad altre condizioni ischemiche periferiche.

a) **Definizione dei pazienti**

Per effettuare confronti validi e costituire sottogruppi omogenei ai fini dell'analisi, è essenziale definire, nei soggetti da ammettere alla sperimentazione, alcune variabili, quali:

i) natura, localizzazione ed estensione dell'affezione vascolare periferica, da determinare con la massima obiettività (a questo proposito sarebbe estremamente utile una angiografia, spesso effettuata per questo tipo di pazienti);

ii) durata e gravità dei sintomi clinici: negli studi relativi agli arti inferiori devono essere sottoposti alle prove unicamente i pazienti che mostrano una netta riduzione della capacità di camminare;

iii) abitudini alimentari e peso corporeo;

iv) assunzione di alcol e abitudine al fumo;

v) uso di altri medicinali;

vi) presenza di altre eventuali malattie concomitanti (per esempio, diabete, ipertensione);

vii) attività fisica normalmente svolta.

Le variazioni relative ai punti iii)-vii) verificatesi durante lo studio dovranno essere registrate.

b) **Uso dei controlli**

Poiché l'andamento dei sintomi dovuti ad ischemia periferica può avere fluttuazioni spontanee ed essere notevolmente influenzato da fattori quali l'attività fisica ed altri tipi di comportamento, i pazienti sottoposti alle prove devono essere confrontati con un gruppo di controllo contemporaneo. Dato che l'efficacia di tutti i formati esistenti in questo campo è molto controversa, non può essere proposto alcun preparato di riferimento valido e per il momento il confronto dovrà essere effettuato con un placebo.

c) **Scelta dei pazienti**

Dovranno essere scelti pazienti ambulatoriali attivi affetti da claudicazione intermittente stabile, normalmente in una fase non avanzata della arteriopatia cronica. Nel presente documento la malattia viene considerata stabile se non si sono riscontrati mutamenti significativi per quanto riguarda la gravità dei sintomi nei tre mesi precedenti la ricerca.

È necessario un lungo periodo di osservazione per caratterizzare la fluttuazione dei sintomi ed affinché i pazienti raggiungano la stabilità in un regime generale comprendente esercizio fisico, limitazione dell'uso del tabacco e dell'alcool, dieta adeguata e trattamento delle malattie concomitanti; tale regime dovrà rimanere, per quanto possibile, costante durante tutto il periodo della prova.

Prima dell'inizio dello studio effettivo, i pazienti, le cui condizioni sono considerate stabili secondo i criteri suddetti, saranno sottoposti ad un pretrattamento con un placebo al fine di verificare la loro stabilità e valutare le condizioni basali. In questo periodo dovranno essere effettuate con regolarità (per esempio ad intervalli di due settimane) opportune prove standardizzate sotto sforzo finché non verranno ottenuti risultati abbastanza riproducibili. Come si rileva dalle precedenti esperienze, a tal fine, è spesso sufficiente un periodo di 4-6 settimane.

Dopo il periodo di preparazione i pazienti dovranno essere assegnati a caso al gruppo che verrà sottoposto al trattamento oppure al gruppo dei placebo.

d) **Parametri**

I parametri principali sono quelli relativi alla misurazione degli effetti clinici attribuiti al farmaco.

Gli effetti sulla claudicazione intermittente dovranno essere studiati con prove standardizzate di resistenza allo sforzo, per esempio usando un «treadmill». Queste prove dovranno essere effettuate in condizioni di temperatura controllata e dopo un lungo periodo di acclimatazione. Gli studi potranno essere completati registrando la valutazione dei pazienti stessi in merito ai miglioramenti ottenuti.

I farmaci, messi a punto in questo settore, possono influenzare i parametri di vari tipi di studi puramente obiettivi (per esempio, relativi a occlusione venosa, pletismografia, eliminazione dello xenon, come indicazione del flusso sanguigno nei muscoli, misurazione della pressione sanguigna secondo Doppler, oscillometria, calorimetria, P 02 muscolare), ma non esiste sinora un metodo interamente attendibile e nello stesso tempo sufficientemente correlabile con gli effetti desiderati sul piano clinico. Questi metodi possono essere abbastanza utili per selezionare nuovi prodotti, ma se un richiedente intende sostenere che tale tecnica è effettivamente in grado di dimostrare l'utilità clinica di un farmaco deve presentare le prove pertinenti.

e) **Studi comparati**

i) Per tener conto delle fluttuazioni spontanee nel decorso della malattia e per individuare gli eventuali fenomeni di assuefazione ed effetti negativi ritardati, la fase «doppio cieco» del trattamento dovrà durare per periodi abbastanza lunghi (6-12 mesi).

ii) Al momento della costituzione dei gruppi di pazienti si dovrà tenere conto delle incidenze stagionali sull'andamento di tali malattie, nonché della presenza di effetti negativi.

iii) Dovrà essere preso in considerazione qualsiasi fenomeno di rilievo verificatosi dopo la sospensione del trattamento durante o dopo il periodo di sperimentazione.

f) **Analisi dei risultati**

Gli effetti clinici ottenuti non possono essere estrapolati a tutti i tipi di pazienti sottoposti al trattamento. Pertanto, per maggiore chiarezza, sarà necessaria un'analisi accurata dei risultati ottenuti nei sottogruppi precedentemente costituiti (vedi lettera a).

ALLEGATO XII

STUDIO DELLA FARMACOCINETICA NELL'UOMO

OSSERVAZIONI GENERALI

Le presenti note intendono fornire orientamenti e informazioni per quanto riguarda l'interpretazione degli studi preclinici e clinici sulla farmacocinetica di una nuova specialità medicinale, indipendentemente dalla natura, dal tipo di azione o dalla via di somministrazione.

Queste note esplicative devono essere lette alla luce delle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) e vogliono semplicemente fornire indicazioni ai richiedenti la registrazione di una nuova specialità medicinale per quanto riguarda l'interpretazione della normativa suddetta in merito ai problemi specifici farmacocinetici, comprendenti il metabolismo dei farmaci in volontari sani e nei pazienti.

Le presenti note prendono in esame unicamente le norme generali e quindi non tutti i punti citati si applicano necessariamente a ciascuna sostanza. Ogni studio deve perciò essere programmato in base alle proprietà ed alle indicazioni del farmaco oggetto dello studio stesso.

Se possibile, dovrà essere esaminato il rapporto tra dose, concentrazione nel plasma ed effetti terapeutici o tossici. Gli studi di farmacocinetica, necessari di norma per poter utilizzare i medicinali nelle migliori condizioni di efficacia e di innocuità, sono assolutamente indispensabili per fissare il programma terapeutico e valutarne l'adeguatezza, oppure per modificare la posologia nei confronti di determinati pazienti. Questa osservazione vale particolarmente nei casi in cui i farmaci abbiano un margine terapeutico limitato, ovvero sia prevedibile o dimostrabile l'esistenza di una stretta relazione tra le concentrazioni nel plasma e gli effetti terapeutici e/o tossici.

In alcuni casi può essere impossibile effettuare studi di farmacocinetica o si può essere costretti a limitarne la portata, per esempio quando la loro realizzazione presenta difficoltà insuperabili oppure potrebbe provocare rischi per i pazienti soggetti alla sperimentazione. In questi casi l'impiego del medicinale si basa in parte o interamente su studi clinici e farmacodinamici.

Le presenti note sono costituite da due sezioni:

I. Fattori farmacocinetici, che riguardano:

1. assorbimento,

2. distribuzione,

3. eliminazione,

nonché interazioni e reazioni sfavorevoli.

II. Metodologia e condizioni di studio, in materia di:

1. scelta della somministrazione (via, posologia e frequenza della somministrazione);

2. scelta dei soggetti (volontari sani, pazienti affetti da gravi malattie, pazienti che presentano altre condizioni concomitanti);

3. scelta della metodologia: raccolta e analisi dei campioni, elaborazione dei dati e analisi statistiche.

I. FATTORI FARMACOCINETICI DA STUDIARE

1. **Assorbimento**

Devono essere noti sia la *velocità* che la *quantità* dell'assorbimento del principio attivo del farmaco o della frazione terapeutica.

Devono essere inoltre forniti i dati sulla *biodisponibilità* di cui alle note esplicative CEE sulle ricerche in materia.

a) *Sostanze destinate a produrre effetti sistemici*

Indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, sublinguale, parenterale, rettale, percutanea, polmonare) devono essere forniti dati diretti o indiretti sulla misura dell'assorbimento; ogni volta che sia possibile, deve essere effettuato un confronto con una dose endovenosa. Di preferenza devono essere indicati i risultati di una precisa analisi farmacocinetica dell'intero profilo del plasma, comprendente assorbimento, distribuzione ed eliminazione, in quanto questi diversi stadi possono trovarsi in ampia correlazione reciproca. L'osservazione vale in particolar modo per le preparazioni farmaceutiche speciali alle quali si attribuisce una cessione protratta della sostanza attiva oppure un effetto prolungato. In mancanza di queste informazioni, devono almeno essere comunicati i dati relativi alla concentrazione di picco massimo (C_{max}) del farmaco, al tempo necessario per raggiungere tale picco (t_{max}) ed all'area sotto la curva (AUC).

Se esistono motivi per supporre che alcuni fattori fisiologici o patologici quali la presenza di determinati alimenti o costituenti alimentari (per esempio latte e derivati) nello stomaco, oppure alcuni disturbi funzionali od anatomici del tratto gastrointestinale, possono alterare in modo significativo l'assorbimento, devono essere effettuati studi separati di farmacocinetica su soggetti volontari o su pazienti che presentino tali caratteristiche.

b) *Sostanze non destinate a produrre effetti sistemici*

Per quanto riguarda i medicinali aventi una elevata attività intrinseca (per esempio, i corticosteroidi ad uso topico ed alcuni aerosol per i disturbi respiratori), è spesso opportuno studiare il passaggio in circolo, in quanto si possono verificare effetti sistemici di rilievo. Lo stesso vale per l'applicazione topica di farmaci a pazienti che soffrono di malattie della pelle o delle mucose. Devono quindi essere presentati dati sugli effetti sistemici oppure dati farmacocinetici diretti.

2. **Distribuzione**

Devono essere forniti dati basati su una adeguata analisi matematica (analisi e modelli descrittivi e/o interpretativi) compresi quelli sui parametri modelloindipendenti.

Devono essere studiate la percentuale e le caratteristiche dei legami con le proteine del siero utilizzando opportuni metodi in vivo o in vitro. In particolare, nel caso di farmaci o di loro metaboliti attivi, caratterizzati da un elevato legame farmacoproteico, devono essere studiati i fattori in grado di alterare il legame con le proteine e quindi il risultato terapeutico. Devono essere inoltre noti i legami con i globuli rossi e con gli altri costituenti del sangue.

Alcuni stati morbosi possono alterare in modo significativo la distribuzione di un farmaco. Mutamenti di questo tipo (ad esempio, minore distribuzione in caso di insufficienza renale, diverso assorbimento degli antibiotici nel liquido cerebrospinale in presenza di meningite, diversa concentrazione delle singole proteine alle quali un farmaco è legato, ecc.), se sono tali da provocare alterazioni negli schemi di dosaggio o nelle indicazioni, devono essere oggetto di studio in gruppi di pazienti ad hoc.

Deve inoltre essere esaminata, quando la ricerca è pertinente all'uso proposto del medicinale, la distribuzione ai liquidi organici accessibili (liquido cerebrospinale e sinoviale).

È raro che si possa misurare l'effettiva concentrazione del farmaco nei tessuti; dati in proposito dovranno essere presentati ogni volta che essi sono particolarmente utili o necessari per risolvere alcuni importanti problemi in merito all'efficacia o all'innocuità, ed ogni volta che è possibile effettuare tali misurazioni.

3. **Eliminazione**

Il tasso di eliminazione del composto somministrato (vale a dire la clearance totale dall'organismo e l'emivita di eliminazione) deve essere studiato su soggetti volontari caratterizzati da normali meccanismi di eliminazione, e se possibile anche su pazienti con disturbi funzionali di tali meccanismi. Deve essere nota la natura delle principali vie di eliminazione e la loro importanza relativa rispetto all'eliminazione totale.

a) *Metabolismo*

Salvo poche eccezioni, i farmaci vengono metabolizzati in diversa misura nell'organismo dell'uomo. Gli studi di farmacocinetica dovranno indicare se il tasso di biotrasformazione può essere sostanzialmente modificato in caso di deficienza enzimatica genetica e se, nell'ambito dei dosaggi normalmente applicati, può verificarsi una saturazione del metabolismo, con la conseguente induzione di una cinetica non lineare. Deve inoltre essere studiata la possibilità di induzione enzimatica se l'eliminazione metabolica rappresenta una frazione relativamente alta dell'eliminazione sistemica. Quando esistono abbastanza elementi per giustificare una ricerca di questo tipo, si deve anche accertare l'eventuale formazione di metaboliti farmacologicamente attivi (la cui attività qualitativa può talvolta differire da quella del farmaco progenitore): se un qualunque dato induca a pensare che i metaboliti contribuiscano in misura significativa all'attività terapeutica e/o alle reazioni sfavorevoli nell'uomo, essi dovranno essere sperimentati su opportuni animali oppure, se necessario, sull'essere umano, attraverso opportuni studi clinici farmacologici sull'uomo. Devono inoltre essere noti i dati relativi alla farmacocinetica, di tali metaboliti, il loro tasso di formazione e di eliminazione, nonché le caratteristiche relative alla loro distribuzione nello e dall'organismo.

b) *Escrezione*

L'escrezione con l'urina deve essere definita da parametri significativi, quali:

— le quantità cumulative totali del farmaco non modificato e metabolizzato presenti nell'urina dopo un'unica somministrazione;

— l'eliminazione del farmaco per via renale.

È necessario inoltre determinare il tempo di emivita di escrezione e l'entità della sua variabilità interindividuale. Nei farmaci che presentano un indice elevato di eliminazione per via renale oppure formano in misura rilevante metaboliti farmacologicamente attivi eliminati principalmente per via renale e che potrebbero essere somministrati a pazienti affetti da insufficienza renale, devono essere esaminate, per quanto possibile, le caratteristiche di eliminazione e di accumulo in pazienti con diversi livelli di riduzione del tasso di filtrazione glomerulare, oppure devono essere fornite prove sulla possibilità di dedurre tali dati dalla misurazione della frazione della dose assorbita, escreta in forma non modificata nell'urina dei pazienti o di volontari sani con normale funzionalità renale.

Se l'eliminazione per via renale rappresenta una percentuale rilevante dell'eliminazione sistemica (vale a dire oltre il 30 %), è necessario accertare l'esistenza di secrezione e/o riassorbimento tubulare, nonché la dipendenza della secrezione in funzione del pH. Secondo l'impiego proposto del farmaco (per esempio lunga durata dell'azione provocata da ricircolo enteroepatico) devono essere esaminate le altre vie di escrezione (bile, latte). Può essere utile accertare se la sostanza è dializzabile e/o può essere eliminata per emoperfusione.

4. **Interazioni e reazioni sfavorevoli**

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi tanto nella fase di assorbimento quanto in quelle di distribuzione e di eliminazione. Se si sospetta la presenza di tali interazioni in base ai dati relativi agli animali oppure alle proprietà fisico-chimiche o farmacologiche del medicinale o di composti analoghi (capacità di legarsi alle proteine, induzione enzimatica), oppure se il fenomeno viene osservato in studi clinici o preclinici, devono essere misurati i cambiamenti farmacocinetici dovuti a tali interazioni e, quando possibile, esserne chiariti i meccanismi (induzione enzimatica, competizione per i siti di eliminazione renale, ecc.).

Alcuni tipi di reazioni sfavorevoli sono dovuti a inconsuete variazioni farmaceutiche di ordine genetico. Benché sia raramente possibile studiare tali comportamenti aberranti in una prospettiva futura, si deve tentare in ogni modo di chiarire i meccanismi farmacocinetici qualora vi siano motivi per supporre che la reazione negativa sia provocata da un'alterazione della farmacocinetica del medicinale.

II. METODOLOGIA E CONDIZIONI DELLO STUDIO

1. **Schema di somministrazione**

Devono essere effettuati studi per somministrazione unica e ripetuta, margine di posologia e con le frequenze raccomandate.

Gli studi per somministrazione ripetuta, se possibile, devono essere effetuati per un periodo sufficientemente lungo, in modo da poter definire le concentrazioni di equilibrio dinamico del farmaco; devono altresì essere determinate la dipendenza dalla dose e la variabilità corrispondente a tali concentrazioni. La cinetica dell'accumulo del medicinale, prevista in base alle

costanti cinetiche ottenute dagli studi di somministrazione unica, deve essere verificata sul piano sperimentale. In uno studio devono essere inserite dosi diverse per determinare la dipendenza dalla dose e per accertare se si verificano cambiamenti da lineari a non lineari ai dosaggi normalmente impiegati. Dopo l'interruzione di un trattamento prolungato, si deve accertare se si verifica un decremento terminale molto lento della concentrazione nel plasma, che può riflettere l'esistenza di una compartimentazione profonda. Questo fenomeno potrebbe spiegare la divergenza tra l'azione prolungata della sostanza e l'emivita di eliminazione apparentemente breve misurato dopo la somministrazione di un'unica dose.

Questi principi dovrebbero di norma essere seguiti dettagliatamente, ma è necessario riconoscere che non è sempre possibile applicarli fedelmente.

2. **Soggetti**

a) *Studi iniziali*

Gli studi iniziali vengono di norma effettuati su un numero limitato di volontari adulti sani a digiuno, in condizioni ben definite e controllate. Quando la sostanza implica un rischio troppo grave per i volontari sani (per esempio nel caso di sostanze citostatiche), gli studi vengono effettuati su pazienti che soffrono di malattie per le quali il farmaco in questione è considerato indicato.

b) *Ulteriori studi nei pazienti*

Devono essere effettuati ulteriori studi su pazienti che soffrono di malattie per le quali viene proposto l'impiego del farmaco, esaminando, se possibile, il rapporto tra dose, concentrazione nel plasma ed effetto terapeutico. In particolare si deve accertare se il comportamento farmacocinetico del medicinale nei pazienti corrisponde a quello riscontrato nei soggetti sani. L'intera gamma degli studi sulla cinetica deve essere ripetuta sui pazienti soltanto se si rileva che la farmacocinetica in questo gruppo è diversa da quella riscontrata sui volontari sani.

c) *Incidenza di diversi stati patofisiologici*

È molto utile conoscere la cinetica dei farmaci in un vasto numero di situazioni fisiopatologiche, ma ovviamente per ottenere questo risultato sono necessari numerosi studi lunghi e costosi che non possono essere integralmente effettuati prima che i farmaci siano registrati.

Gli unici studi da presentare prima dell'immissione in commercio sono quelli considerati indispensabili per quanto riguarda proprietà, indicazioni, controindicazioni, vie di eliminazione e schema di somministrazione della specialità medicinale. Devono inoltre essere effettuati gli studi richiesti per definire le necessarie modificazioni di dosaggio che non possono essere calcolate in base ai parametri farmacocinetici ottenuti negli studi su volontari in condizioni standardizzate e in pazienti privi di disturbi funzionali dei sistemi di assorbimento, distribuzione o eliminazione.

Se le indicazioni lo rendono necessario, si deve studiare la cinetica in pazienti nelle fasce di età estreme (neonati, bambini e anziani). Per i medicinali destinati ad essere somministrati per via orale è importante studiare l'interazione degli alimenti sull'assorbimento. Possono interferire altri fattori, quali peso corporeo, ora del giorno, fattori ambientali, differenze genetiche, uso di alcool e abitudine al fumo, terapie concomitanti, sesso e se esistono motivi particolari per ritenere che tali elementi siano capaci di incidere in misura significativa sui risultati e sull'interpretazione degli studi clinici successivi, è necessario ampliare opportunamente gli studi di cinetica.

3. **Metodologia**

La qualità dell'analisi farmacocinetica non può essere migliore della qualità dei dati sperimentali su cui si basano tali analisi. Si dovrebbero tuttavia tener presenti i principi qui di seguito elencati.

a) *Prelievo dei campioni*

Il numero di campioni di sangue deve essere sufficientemente elevato, con una distribuzione nel tempo adeguata a determinare le fasi di assorbimento e/o di distribuzione e di eliminazione. La determinazione delle concentrazioni nel plasma nella fase successiva all'assorbimento deve, se possibile, estendersi su almeno due o tre volte il tempo di emivita per meglio definire le fasi di distribuzione ed eliminazione. Se viene riscontrata un'emivita terminale molto lunga, le concentrazioni nel plasma devono essere seguite per un periodo più prolungato. Quando si cercano dati sull'eliminazione attraverso le urine, i campioni corrispondenti devono essere raccolti fino al momento in cui non esistono più tracce di escrezione del farmaco o dei metaboliti entro limiti di sensibilità del metodo impiegato.

b) *Stabilità*

È necessario dedicare particolare attenzione alla stabilità della sostanza durante il prelievo dei campioni e il periodo di conservazione.

c) *Procedure analitiche*

Devono essere indicate la specificità, la precisione (sensibilità e riproducibilità), e accuratezza (per esempio per quanto riguarda il ricupero) dei metodi impiegati. Per motivi di sicurezza e per ragioni tecniche, i metodi analitici «freddi» sono spesso da preferire alle tecniche fondate sull'impiego di un tracciante radioattivo. Quando vengono impiegati isotopi radioattivi, la dose del tracciante deve sempre essere combinata con un quantitativo di medicinale non marcato nell'ambito del dosaggio terapeutico. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, è necessario mettere a punto opportuni metodi analitici «freddi» per separare ed analizzare quantitativamente i metaboliti e/o il composto progenitore.

d) *Analisi dei dati*

Devono essere indicati i metodi matematici impiegati (rappresentazione grafica, analisi computerizzata, formule farmacocinetiche) con i relativi limiti di attendibilità.

e) *Presentazione e valutazione dei risultati*

Nel riepilogo dei dati ottenuti da più soggetti è di norma preferibile analizzare dapprima i singoli dati e calcolare successivamente la media delle costanti farmaconcinetiche così rilevate.

Deve essere effettuata un'analisi statistica precisa dei dati ottenuti e devono essere stimate le variazioni riscontrate tra i diversi soggetti e nei singoli individui in almeno alcuni degli studi in cui il numero di soggetti è sufficientemente elevato.

ALLEGATO XIII

FARMACI CONTRO L'ANGINA

1. OSSERVAZIONI D'INDOLE GENERALE

Le presenti note intendono fornire indicazioni circa l'orientamento da seguire nelle indagini cliniche volte a determinare l'efficacia di un farmaco per la prevenzione degli attacchi di angina pectoris, a prescindere dalla natura, dalle modalità d'azione o dalla via di somministrazione del farmaco stesso.

Queste note orientative vanno lette alla luce delle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) e vogliono semplicemente aiutare chi presenti una domanda di AIC d'interpretare la suddetta normativa in relazione agli specifici problemi posti dai farmaci contro l'angina.

Il profilo clinico di un tale farmaco andrà studiato tanto in situazioni acute (sperimentali), provocando cioè attacchi d'angina od episodi ischemici, quanto in condizioni di normalità. In entrambi i tipi di situazione è probabile che per ottenere dati validi occorra tenere nella debita considerazione fattori quali lo spiccato effetto placebo che si verifica nell'angina pectoris, le notevoli oscillazioni dei sintomi in termini di natura e gravità, ed infine il carattere soggettivo dei «dolori di petto». In tutte le fasi dell'indagine va tenuta presente la possibilità che l'improvvisa interruzione del trattamento con un farmaco efficace possa provocare un aggravamento dei sintomi. Nei casi in cui il meccanismo d'azione sembri essere nuovo si dovrà compiere uno sforzo particolare per studiarlo. È estremamente auspicabile che si esegua uno studio completo della farmacocinetica.

Occorre fare una distinzione tra l'angina da sforzo e l'angina spontanea (angina da decubito). I meccanismi dei due tipi d'angina possono essere differenti ed esigono due studi separati.

2. ANGINA DA SFORZO

L'angina da sforzo è caratterizzata da accessi transitori di algia toracica scatenati dall'esercizio fisico o da altre situazioni che determinino un aumento nella domanda miocardica d'ossigeno.

2.1. Definizione e scelta dei pazienti

I pazienti ritenuti idonei ad una qualunque delle fasi d'indagine in questione dovranno presentare un'insufficienza coronarica, con o senza dolori anginali, ed alterazioni ischemiche riproducibili nelle fasi della sperimentazione che prevedono un esercizio fisico.

a) Per ogni fase delle prove cliniche (punto 5: studi in condizioni reali) i pazienti dovrebbero soffrire di un'angina da sforzo stabile: le loro condizioni dovrebbero cioè essere approssimativamente stazionarie, senza che si abbiano per esempio per almeno un mese [1] chiari segni di peggioramento o miglioramento. La gravità delle loro condizioni dovrebbe essere conosciuta in modo approfondito. Dato che l'angina da sforzo è connessa a determinate affezioni occlusive delle arterie coronarie, l'arteriografia coronarica selettiva, spesso eseguita su questo tipo di pazienti, è di grande utilità. Dalle prove andranno esclusi i pazienti con anomalie dormienti dell'ECG, di qualunque origine esse siano, poiché queste ultime rendono difficile l'interpretazione dei cambiamenti ST-T. Andrebbero inoltre registrati con cura i fattori di rischio, quali il fatto che il paziente fumi, l'ipertensione o l'ipercolesterolomia, nonché l'impiego di farmaci contro l'angina o di altro tipo. Si dovranno annotare altri aspetti delle condizioni di vita che potrebbero essere significativi (per esempio abitudini in materia d'esercizio fisico); gli eventuali cambiamenti andranno registrati.

   Dallo studio verrano escluse le seguenti classi di pazienti:

   a) quelli che abbiano subito un infarto del miocardio nei mesi precedenti (almeno tre mesi);

   b) quelli il cui quadro clinico indichi l'imminenza di un infarto;

   c) quelli che soffrono di angina in condizioni di riposo;

   d) quelli la cui angina è dovuta in tutto od in parte ad affezioni non a carico delle arterie coronarie;

   e) quelli le cui condizioni di salute possono in qualunque modo invalidare i risultati dello studio.

(1) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischaemic heart disease. Circulation (1979), 59, 607-609.

È necessario un periodo di pretrattamento con placebo a singolo cieco per:

i) stabilire o verificare la stazionarietà delle condizioni dei pazienti;

ii) valutare la gravità delle condizioni dei pazienti, cioè il livello di sforzo fisico o l'intensità della stimolazione sperimentale necessari a dar luogo ad una risposta positiva e/o il numero di attacchi da angina per settimana (che dovranno raggiungere un determinato minimo perché i pazienti possano venir scelti per la prova);

iii) ottenere informazioni circa la capacità dei pazienti di tenere un diario degli attacchi d'angina e dell'uso di nitrati;

iv) assuefare i pazienti ai ritmi dell'esperimento e minimizzare successive reazioni al placebo nel corso dello studio;

v) eliminare la persistenza di effetti dovuti a trattamenti precedenti.

Il periodo di pretrattamento dovrà durare diverse settimane (per esempio da 2 a 6 settimane); la durata esatta dipenderà dalla gravità e dalla frequenza degli attacchi d'angina nonché dalla natura del trattamento precedente. Il periodo in questione dovrà essere abbastanza lungo per soddisfare le esigenze di cui sopra ai punti i) e v).

b) Per la fase sperimentale acuta (vedi paragrafo 4), cioè ad esempio prove quantificate d'esercizio fisico, un periodo preparatorio di pochi giorni potrà risultare adeguato per familiarizzare i pazienti con le prove d'esercizio fisico volte a valutarne le prestazioni. Si dovrà tuttavia dimostrare che tale periodo è abbastanza lungo da garantire un'adeguata eliminazione dei farmaci contro l'angina precedentemente somministrati.

2.2. **Uso del placebo**

Vista la notevole portata dell'effetto placebo nel trattemento dell'angina pectoris, alcuni studi relativi a nuovi farmaci in questo settore dovranno venire svolti con il raffronto di un placebo, come si vedrà più avanti. Tutti i soggetti impegnati nello studio di farmaci contro l'angina dovranno disporre di preparati a breve azione a base di nitrati da usare in caso di attacco d'angina, il cui uso andrà peraltro annotato.

2.3 **Studi comparati**

Per distinguere le reazioni ai placebo dagli effetti dei farmaci, le indagini iniziali (fase acuta) andranno programmate sotto forma di prove comparative a doppio cieco, ad esempio con una struttura crossover. Nell'ambito di studi di questo tipo è utile confrontare l'agente in esame con un placebo; ciascuna delle indagini cliniche iniziali dovrà prevedere il confronto con un placebo e/o con un farmaco di riconosciuta efficacia. Nel quadro dell'indagine globalmente considerata dovrà essere prevista qualche forma di confronto con farmaci contro l'angina di provata efficacia; tali confronti risultano utili per il futuro impiego clinico del prodotto in questione.

2.4. **Fase acuta (sperimentale)**

I dolori anginali e gli altri segni di uno stato ischemico acuto andrebbero provocati in condizioni controllate; le previste prove di esercizio fisico devono cioè essere riproducibili e quantificate, e svolgersi inoltre in condizioni di stretta supervisione e controllo. Le prove andranno eseguite in condizioni ben definite (per esempio, per quanto riguarda il momento del giorno, il tempo trascorso dopo la somministrazione del farmaco o del placebo e la distanza dai pasti). Le modalità di somministrazione dovranno risultare adeguate al proposto impiego del farmaco.

Le principali variabili che lo studio si propone di determinare sono lo sforzo massimo e/o lo sforzo complessivo al momento in cui si manifestano:

a) dolori di natura caratteristica connessi con l'angina;

b) cambiamenti ST-T;

c) dispnea;

d) livello massimo delle pulsazioni cardiache;

e) disturbi del ritmo cardiaco e dell'afflusso sanguigno;

f) alterazioni anomali della pressione sanguigna;

g) affaticamento eccessivo.

Le osservazioni riguardanti a) e b) riguardano direttamente lo stato ischemico del miocardio e vanno esaminate separatamente dalle osservazioni relative agli altri punti (da c) a g)) le quali, pur essendo importanti, non possono venir considerate di per sé stesse criteri specificamente attinenti ad un effetto antianginoso.

Il battito cardiaco e la pressione sanguigna sistolica andranno registrati. Si comincia a disporre di tecniche per rilevare l'ischemia e studiare il consumo di ossigeno del miocardio che potranno dimostrarsi di valido aiuto (per esempio, scansione al tallio, angiografia isotopica).

Gli esperimenti dovranno essere progettati in modo da comprendere lo studio della relazione dose/effetto, la durata degli effetti di un'unica dose e, se possibile, la relazione tra livelli sanguigni ed effetti. La dimostrazione di un effetto emodinamico non significa automaticamente che il farmaco sia efficace nell'alleviare i dolori anginali. Qualora al farmaco venga attribuita tale azione si dovrà dimostrarla adeguatamente nel corso dell'impiego a lungo termine.

2.5. **Studi clinici**

a) Gli studi a breve termine (della durata ad esempio, di alcune settimane) dovranno essere ben progettati e controllati così da fornire dati sull'efficacia del farmaco sperimentato rispetto ad un altro agente; perlomeno alcune di queste indagini dovranno essere eseguite con il metodo del doppio cieco e con l'impiego di un placebo. I dati forniti da questi studi iniziali sul dosaggio, sulla durata dell'azione e su eventuali reazioni avverse dovranno essere sufficienti a definire il modello di ulteriori indagini.

b) Gli studi a medio termine (che durino ad esempio fino a sei mesi) dovranno essere progettati per studiare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in questione in condizioni per quanto possibile analoghe a quelle in cui sarà impiegato, oltre che per rilevare eventuali aumenti o diminuzioni dell'efficacia del farmaco quando se ne faccia un impiego prolungato. Alcuni di questi studi dovranno essere comparati. Come criteri di efficacia si possono assumere il numero di attacchi di angina, il consumo di nitrato e/o la tolleranza per l'esercizio fisico. I dati relativi al consumo di nitrato andranno considerati con alcune riserve a meno che tale fattore non sia stato in precedenza costante per un lungo periodo, ciò che avviene di rado. In alcuni studi sarà opportuno esaminare sistematicamente la tolleranza nei confronti dell'esercizio fisico. Si dovranno annotare il tasso di ritiro dei pazienti dal campione ed i motivi che lo determinano (effetti collaterali, infarti miocardici, decessi) se possibile con la relativa diagnosi. Si dovrà considerare la possibilità che un'improvvisa interruzione nella somministrazione del farmaco provochi un aggravamento dei sintomi.

   Occorrerà parimenti disporre di dati per valutare i risultati di studi precedenti (per esempio, per quanto riguarda le reazioni negative), particolari affermazioni che il produttore desideri fare (per esempio, per quanto riguarda il meccanismo d'azione) e possibili interazioni con altri farmaci comunemente presi dalla categoria di pazienti in questione.

c) Studi a lungo termine (vedi anche le note orientative per i farmaci destinati ad un impiego prolungato)

   Determinate osservazioni cliniche (per esempio su 100 pazienti) dovranno venire effettuate per un periodo di un anno almeno, così da rilevare qualunque eventuale cambiamento degli effetti clinici che si verifichi nel corso di tale periodo e da definire eventuali effetti indesiderabili. Gli studi a lungo termine non dovranno necessariamente avere carattere comparativo. I motivi di una eventuale contrazione del campione andranno documentati.

Chiaramente la pianificazione di qualunque studio in cui vengono provocate manifestazioni anginose od alterazioni dell'ECG deve tener conto dell'esigenza di evitare indebiti rischi al paziente; vedi per esempio, American Heart Journal (1978), 95, n. 1, 102-114.

3. ANGINA SPONTANEA (ANGINA DA DECUBITO)

L'angina spontanea (angina da decubito) è caratterizzata dal verificarsi durante il riposo di fenomeni di disagio al petto e/o episodi ischemici, spesso abbastanza tipici, in assenza di qualunque apparente fattore scatenante. Questa affezione è di norma dovuta a spasmi delle arterie coronarie (angina angiospastica). Molti pazienti presentano una forma mista di angina in cui lo spasmo è associato ad una stenosi fissa dell'arteria coronaria. Questi pazienti andranno studiati separatamente. Lo spasmo può essere provocato da agenti che incrementano il tono delle arterie coronarie (quali il maleato di ergonovina ed, in misura minore, antagonisti del recettore alfa adrenergico oppure il freddo); tuttavia l'impiego di questi agenti è rischioso e di norma non si richiederà che venga sperimentato. Nondimeno qualora chi esegue lo studio consideri tali stimoli necessari per diagnosi e/o trattamento, le prove risultanti da tale procedura potranno venir ritenute accettabili purché vengano eseguite in un'unità di cura coronarica facendo ricorso ai metodi normalmente utilizzati per ridurre i rischi. Alcuni dei metodi diagnostici utilizzati per studiare l'angina da sforzo potranno risultare utili in questo campo (per esempio la scansione al tallio o l'angiografia isotopica).

Si dovrà tener conto dei seguenti fattori:

a) oscillazioni circadiane;

b) estrema variabilità spontanea della turba funzionale;

c) frequente verificarsi di alterazione transitorie dell'ECG, tipiche della ischemia miocardica in assenza di algia toracica;

d) difficoltà diagnostica e frequenza di gravi complicazioni che rendono necessario ammettere il paziente all'unità di cura coronarica;

e) considerazioni etiche connesse alla grave natura dell'affezione.

Benché sia probabile che in futuro divengano disponibili nuovi metodi di valutazione, i principi generali di sperimentazione esposti più avanti forniscono una guida compatibile con la pratica attuale.

3.1. **Scelta dei pazienti**

Si sceglieranno pazienti che soffrano di episodi senza complicazioni di angina da decubito associati a alterazioni elettrocardiografiche dell'ischemia e a indicazioni angiografiche di angina vasospastica. I pazienti più idonei ad essere esaminati con le tecniche attualmente disponibili sono quelli soggetti a episodi ischemici, accompagnati o meno da sensazioni dolorose, almeno tre volte al giorno.

3.2. **Studi clinici**

Andranno posti a disposizione di tutti i pazienti nitrati a breve azione da usare in caso di attacco anginoso; tale uso andrà registrato.

a) Gli *studi a brevissimo termine* (alcuni giorni) andranno eseguiti in condizioni di stretta sorveglianza in unità specializzate. L'efficacia del farmaco viene valutata basandosi su uno o più dei seguenti criteri:

— verificarsi di alterazioni ST-T, spontanee o provocate, rilevate mediante controllo elettrocardiografico continuo;

— frequenza degli attacchi anginosi spontanei o provocati;

— consumo di nitrati a breve azione.

È fattibile ed altamente desiderabile il ricorso a studi crossover a doppio cieco con impiego di placebo. È stata espressa una notevole preoccupazione circa il ricorso a studi controllati e casualizzati a doppio cieco, nella maggior parte dei casi con impiego di placebo, svolti su pazienti con angina angiospastica: si sono infatti registrati casi d'infarto acuto del miocardio ed improvvisi decessi. Tuttavia qualora nel corso delle prove in questione si manifesti un'angina intrattabile e l'elettrocardiogramma segnali uno stato d'ischemia la prova andrà sospesa ed il paziente dovrà venir sottoposto ad un trattamento adeguato.

b) *Studi a breve termine* (da qualche settimana a vari mesi)

Le nuove formule andrebbero generalmente contrapposte a farmaci di provato valore. I principali criteri obiettivi di valutazione sono:

— frequenza dei dolori al petto;

— consumo di nitrati a breve azione;

— numero di episodi di alterazione transitoria del segmento ST rilevati nel corso di controlli elettrocardiografici ambulatoriali (con frequenza ad esempio mensile);

— inefficacia del trattamento, che provochi un'instabilità dell'affezione anginosa o l'imminenza di un infarto del miocardio;

— decessi improvvisi;

ed infini risposte periodiche a prove di sollecitazione.

Gli effetti collaterali andranno tenuti sotto attento controllo. Particolare attenzione andrà applicata ad eventuali effetti di rimbalzo che si verifichino al momento di sospendere il trattamento con il farmaco in questione.

c) *Studi a lungo termine*

I pazienti che soffrono di angina angiospastica possono essere in cura per mesi od anche anni; è quindi desiderabile, come nel caso dell'angina da sforzo, eseguire studi a lungo termine per un periodo di almeno un anno.

Quando venga fatta l'affermazione che una nuova sostanza è efficace nel trattamento dell'angina tanto da sforzo quanto da decubito si dovranno eseguire osservazioni cliniche (ad esempio su 100 pazienti; vedi 2.5 c)) su gruppi coerenti e rappresentativi di ciascun tipo di angina.

Quando l'unico oggetto degli studi sia l'angina da decubito si può accettare che l'indagine interessi meno di 100 pazienti, considerata la difficoltà di tali studi; il numero dei pazienti in esame dovrebbe essere tuttavia sufficiente a permettere di seguire l'attività clinica e di definire gli effetti negativi a lungo termine.

ALLEGATO XIV

CORTICOSTEROIDI DA APPLICARE SULLA PELLE

1. INTRODUZIONE

Le seguenti note per l'effettuazione di studi clinici valgono di norma per tutti i corticosteroidi topici destinati ad applicazioni sulla pelle. Gli effetti, comprese le reazioni sfavorevoli locali, sono in linea di massima identici per tutti i corticosteroidi, dato che essi hanno caratteristiche comuni, cioè un'azione antinfiammatoria e inibitrice della mitosi nonché un effetto inibitore della sintesi collagena. L'apparente diversitá delle sostanze riflette in realtà differenze di intensità, concentrazione e tassi di assorbimento e di eliminazione. Queste note vanno lette tenendo conto dei requisiti generali imposti dalle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) ed hanno l'unico scopo di aiutare i richiedenti nell'interpretazione di questi documenti per quanto si riferisce agli specifici problemi connessi con forme topiche di corticosteroidi. Il presente documento riguarda:

— le caratteristiche generali di corticosteroidi topici (vedi punto 2);

— i punti specifici da studiare nell'essere umano per ogni nuovo prodotto che contiene un corticosteroide come ingrediente attivo (vedi punto 3).

Esso non riguarda in modo specifico gli studi sulle associazioni fisse per le quali sono interamente applicabili i principi generali esposti nelle note esplicative sulle associazioni di sostanze medicinali specializzate (fixed combinations). È necessario in particolare dimostrare i vantaggi di queste associazioni e l'importanza del contributo dato all'attività clinica da ciascuno dei componenti attivi.

2. CARATTERISTICHE GENERALI DEI CORTICOSTEROIDI TOPICI

2.1. **Penetrazione e attività locale**

Per essere efficaci localmente i corticosteroidi debbono penetrare nella pelle. Il grado di assorbimento e quindi l'attività clinica, così come la maggior parte delle reazioni negative dipendono, come è stato dimostrato, dalla sostanza stessa e per un determinato corticosteroide, da diversi fattori:

a) *Concentrazione del farmaco*

Si osservi però che a partire da una certa soglia di concentrazione in un dato eccipiente un ulteriore aumento della concentrazione non implica un effetto proporzionalmente maggiore, bensí aumenta la comparsa di effetti collaterali.

b) *Formula farmaceutica*

La penetrazione della sostanza attiva dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche della base. La presenza di altri componenti o eccipienti può modificare la penetrazione attraverso lo strato corneo e/o gli effetti (ad esempio, acido salicilico, urea, glicol propilene, antibiotici e antisettici, catrame).

c) *Punto di applicazione*

Uno spesso strato corneo riduce la penetrazione in aree quali la pianta del piede e il palmo della mano. In condizioni diverse può aver luogo un assorbimento rapido e importante, ad esempio attraverso le mucose, la pelle dello scroto, le palpebre e, in misura minore, la pelle della fronte e la zona coperta da capelli della testa.

d) *Condizione della pelle*

La penetrazione aumenta se la pelle è danneggiata (ad esempio, abrasione o situazioni patologiche quali paracheratosi). Lo strato corneo danneggiato guarisce però spesso dopo pochi giorni di trattamento.

e) *Condizioni di applicazione*

L'occlusione favorisce la penetrazione: l'occlusione può essere data involontariamente da pannolini nei neonati oppure derivare dall'applicazione in zone intertriginose o di flessione.

L'influenza di questi vari fattori va tenuta presente durante le prove cliniche.

2.2. **Livelli di attività e indicazioni**

L'attività di un prodotto dipende dal grado di assorbimento cutaneo (vedi punto 2.1) dall'attività intrinseca del composto e dal tasso di eliminazione di esso. Tra i corticosteroidi noti si distinguono abitualmente, in relazione alla sostanza e alla concentrazione, quattro livelli di attività: leggero, medio, forte e molto forte (mild, moderately strong, very strong). I dati della tabella I in allegato sono estratti da J. A. Miller and D. D. Munro (Drugs, 1980, 19, 119-134).

Si tratta di avvertenze schematiche in quanto non è stato effettuato un raffronto diretto tra tutti questi preparati. La linea di demarcazione tra le categorie, particolarmente tra le categorie intermedie «medio» (moderately strong) e «forte» (strong) non è facile da definire. Alcuni corticosteroidi sono disponibili in concentrazioni diverse che possono giustificarne l'inserimento in una categoria diversa di attività clinica. Oltre a ciò, l'influenza dell'eccipiente può far slittare il prodotto a un livello vicino di attività (vedi punto 2.1, lettera b)). Considerate queste variabili, sarebbe auspicabile in linea di massima, disporre di un raffronto obiettivo di tutte le specialità di questo tipo sulla base di un metodo universalmente riconosciuto. Dato però il grande numero di specialità e le incertezze metodologiche, questo raffronto non è per il momento fattibile.

È opinione comune che alcune indicazioni di dermatosi corticosensitiva siano direttamente connesse con il livello di attività del preparato (vedi tabelle I e II in allegato); l'elenco è soltanto indicativo e può essere adattato alla prassi nazionale.

2.3. **Effetti negativi**

Con la maggior parte dei corticosteroidi, in condizioni normali di impiego, sorgono problemi non tanto per gli eventuali effetti negativi sistemici legati al riassorbimento percutaneo bensì per i frequenti effetti collaterali, spesso irreversibili sulla pelle, quali la dermatrofia.

2.3.1. *Effetti locali negativi*

Più il preparato è forte e maggiori sono le possibilità che si manifestino effetti negativi quali:

a) atrofia dermica che diventa spesso irreversibile e produce un assottigliamento clinico della pelle, telangiectasia, purpura, stria;

b) dermatite del tipo rosacea e periorale con o senza atrofia dermica;

c) «dipendenza» dallo steroide (effetto «rebound»);

d) compromissione del processo di guarigione;

e) effetti sugli occhi: aumento del rischio di glaucoma, cataratta, esacerbazione di micosi e di herpes simplex;

f) varia: depigmentazione, ipertricosi, ecc.

Le possibilità di sviluppo di tossicità dermica aumentano anche con la durata del trattamento e se il prodotto è applicato in occlusione oppure su zone particolari quali ad esempio la faccia (vedi punto 2.1, c)).

Gli ingredienti della base oppure una sostanza incorporata nel preparato possono anche provocare allergia da contatto che solo raramente è riconducibile al corticosteroide stesso. Per la soppressione delle difese immunitarie possono verificarsi mascheramento e/o peggioramento dell'infezione in caso di uso erroneo di preparati corticosteroidi in malattie cutanee di origine fungina, virale o batterica.

2.3.2. *Effetti sistemici*

Negli adulti si può osservare nei primi giorni del trattamento un abbassamento dei livelli di cortisolo plasmatico a seguito della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale (hypothalamo-pituitary-adrenal-HPA). Questi effetti sistemici sono rari e si verificano con maggiore frequenza nei bambini (ad esempio acuta insufficienza della ghiandola surrenale se si sospende il preparato, ipercorticalismo, arresto della crescita, ipertensione intracraniale) a causa dell'elevato rapporto superficie/peso e dell'occlusione involontaria dovuta a pannolini.

Questi effetti sistemici sono dovuti a un'elevata penetrazione di un composto forte (o di un suo (o più) metabolite attivo); ciò si verifica perché intervengono uno o più fattori che favoriscono la penetrazione (vedi punto 2.1). Il rischio di effetti sistemici aumenta con applicazioni su vaste zone, impiego di grandi quantità del preparato e amministrazione prolungata.

Gli effetti negativi locali e sistemici possono in genere essere evitati con prodotti ben concepiti e ben definiti nei quali l'intensità del preparato e la natura della forma farmaceutica sono opportunamente scelti in relazione al tipo di dermatosi, alla zona di applicazione, al periodo di trattamento e all'età del paziente nonché applicando i prodotti attenendosi a quanto specificato a seguito di prove cliniche.

3. RACCOMANDAZIONI PER PROVE CLINICHE

Considerate le caratteristiche elencate al paragrafo 2, è necessario che un nuovo prodotto di questa categoria sia esaminato in maniera da poterlo collocare (usato nella concentrazione e con la base specificate nell'applicazione) nella gamma dei prodotti corticosteroidi e si possano stabilire le condizioni di impiego.

3.1. **Studi farmacodinamici**

Il posto del nuovo prodotto nella gamma dei preparati a base di corticosteroide e le concentrazioni ottimali per l'impiego clinico possono essere previsti in larga misura in base ai risultati di una serie di prove farmacologiche (effetto antinfiammatorio, inibizione della mitosi, effettuate su animali o «in vitro».

La vasocostrizione indotta da corticosteroide nell'essere umano fornisce indicazioni preliminari approssimate ma utili per quanto riguarda l'attività topica antiinfiammatoria. Le prove di vasocostrizione riprese da McKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608-610) dove il nuovo farmaco è stato usato incorporato nella sua base dovrebbero pertanto essere correlate agli effetti di preparati corticosteroidi già collaudati (non soltanto quelli ad attività approssimativamente uguale bensì anche quelli di preparati più forti e deboli).

Si possono seguire altri metodi o altri sono in fase di sviluppo. Non è auspicabile specificare determinati metodi di ricerca da rendere obbligatori; gli enti regolatori saranno disposti a prendere in considerazione nuovi metodi sulla base di un'adeguata documentazione clinica. Il livello di attività stimato attraverso queste prove dovrà sempre essere confermato dall'indagine clinica (vedi punto 3.2.1).

3.2. **Indagine clinica**

3.2.1. *Efficacia*

Il livello di attività quale stimato nelle prove di cui al punto 3.1 dovrà essere confermato clinicamente.

a) Un prodotto dovrebbe essere studiato nell'ambito di indagini doppio cieco effettuate a caso (randomized double-blind investigations); le indagini unidirezionali (single-blind) dovrebbero essere permesse soltanto se non è possibile effettuare prove doppio cieco. I gruppi paralleli sono probabilmente nella maggior parte dei casi migliori ma sono stati espressi pareri discordi in merito alla loro superiorità rispetto a studi «intra subject half-side» (left-right comparisons — raffronti sinistra-destra). Nel caso di questi ultimi si devono però tener presenti le eventuali interazioni dei trattamenti dovuti al trasferimento sistemico da uno all'altro, soprattutto se il raffronto viene effettuato tra prodotti a attività diversa applicati su vaste zone. In linea di massima, un prodotto va studiato in relazione alla sua base e anche in relazione a prodotti noti di attività diversa. Se il prodotto può essere considerato come una variante di un altro prodotto già esistente, sarà spesso possibile basarsi su un confronto con quest'ultimo prodotto usato come riferimento, perlomeno attraverso un'opportuna prova di vasocostrizione.

   Per i nuovi corticosteroidi, la concentrazione ottimale per uso clinico deve essere confermata da indagini comparative di concentrazioni diverse. Si tratta di un elemento importante, data la possibilità che aumentino gli effetti negativi oltre un dato livello di concentrazione (vedi punto 2.1.a)) senza un parallelo aumento dell'efficacia terapeutica. Nelle relazioni deve essere indicata chiaramente la frequenza di applicazione, soprattutto nel periodo iniziale del trattamento. Se le frequenze si discostano da quelle di norma raccomandate (ad esempio una o al massimo due volte al giorno) è opportuno che il richiedente ne spieghi il motivo. Le relazioni debbono anche indicare chiaramente i luoghi di applicazione, le zone sottoposte a trattamento e le quantità di prodotto usate settimanalmente.

   Se la preparazione sarà usata sotto occlusione, l'influenza di essa sull'effetto del farmaco dovrebbe essere studiata nell'ambito di studi clinici.

b) Sono validi soltanto i raffronti effettuati tra trattamenti prescritti per la stessa condizione. Un prodotto dovrebbe essere testato in condizioni diverse, ognuna delle quali richiede gradi diversi d'intensità del trattamento.

I tipi di dermatosi per i quali sono opportune prove cliniche sono elencati nella prima colonna della tabella III e sono suddivisi in due gruppi: il primo per il quale sono necessari preparati ad attività molto forte e forte (very strong and strong activity) e il secondo per il quale possono essere usati prodotti medi e leggeri (moderately strong and mild). La psoriasi e la dermatite atopica sono casi tipici da studiare. In base all'efficacia constatata su diverse forme cliniche di queste dermatosi, è possibile definire le indicazioni e classificare in modo definitivo il nuovo prodotto nella gamma dei preparati corticosteroidi (vedi categorie della tabella II). Nella misura in cui sia necessario un trattamento con prodotti della stessa classe si possono estrapolare i risultati per le dermatosi elencate nella colonna destra della tabella III. Prove cliniche possono anche essere effettuate su condizioni di pelle elencate nella colonna a destra ma esse non consentono di estrapolare i risultati ad altre malattie della pelle. Si possono raccomandare indicazioni diverse da quelle elencate a patto che i risultati positivi siano stati ottenuti in studi clinici specifici effettuati secondo una metodologia appropriata.

Come principio generale non si può concludere che una sostanza attiva a un certo livello di dose sarà altrettanto adatta ad altri livelli per malattie più o meno gravi. È opinione comune però che in condizioni di prassi normali, la non riuscita del trattamento con un determinato prodotto può indurre ad usare un preparato più forte soltanto per alcuni giorni dopo i quali si ritornerà al prodotto più leggero per cure di mantenimento. Questa modalità d'impiego dovrebbe essere menzionata nei dati di accompagnamento.

c) Studi a breve termine della durata di una o due settimane non rappresentano sempre l'unica ricerca importante per il raffronto clinico di due steroidi topici. In pratica questi prodotti sono a volte applicati per lunghi periodi e le differenze nell'efficacia clinica e nella sicurezza possono vedersi soltanto dopo trattamento prolungato per diverse settimane o mesi. Per questo motivo, in relazione alla novità del prodotto e alle indicazioni asserite, saranno a volte necessari studi sull'efficacia e sulla sicurezza in caso d'impiego a lungo termine (ciòe per un periodo di tre mesi).

3.2.2. *Sicurezza*

Dato che l'importanza degli effetti negativi non va sempre di pari passo con l'attività clinica, l'eventualità della loro comparsa dovrebbe essere studiata durante le indagini cliniche.

L'affermazione secondo la quale un prodotto provoca effetti negativi meno frequenti o meno gravi di un farmaco già collaudato dello stesso livello di attività deve essere confermata attraverso studi controllati.

a) Effetti negativi locali

— *Attività atrofogenica*

Il grado di atrofia provocato dal farmaco deve essere determinato dopo applicazione del prodotto. Le modalità d'impiego, comprese le aree di applicazione devono essere specificate. I cambiamenti dovuti ad un assottigliamento dell'epidermide e ad un'alterazione del derma possono essere accertate mediante diversi metodi quali misurazione dello spessore della pelle (tecniche radiografiche, ultrasuonografia), istologia, misurazione di fibrilla collagene, «stereomicroscopy». Tali cambiamenti non possono essere individuati prima di aver effettuato un trattamento topico in condizioni normali di impiego per la durata di quattro settimane. In condizioni sperimentali comunque, se l'applicazione è eseguita con occlusione, il periodo di esposizione può essere più breve.

— In ogni studio deve essere determinata la tolleranza (essiccamento della pelle, irritazione, sensibilizzazione) per tutto il prodotto e per la base. Una volta concluse le prove, dovrebbero essere effettuati dei «patch test» con la formulazione farmaceutica e la base.

b) Azioni sistemiche

L'analisi diretta dell'effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale (hypothalamo-pituitary-adrenal-HPA) è interessante e di facile esecuzione. A tale proposito, gli accertamenti del cortisolo plasmatico forniscono più informazioni degli studi sui metaboliti al cortisolo nell'urina. Quando si effettuano gli accertamenti cortisolo plasmatico, si deve tener conto del ritmo diurno proprio dei livelli di cortisolo plasmatico nonché dei fattori che determinano questi livelli, cioè stress, sesso, influenze stagionali, uso di anticoncezionali per via orale, ecc.

Dato che la guarigione dello strato corneo danneggiato che si verifica spesso entro otto giorni di trattamento produce una diminuzione nel passagio sistemico, è necessario effettuare ripetuti accertamenti durante il periodo di esposizione. È anche prassi abituale determinare i livelli cortisolo plasmatico in condizioni di applicazione normali ed estreme; in quest'ultimo caso si ha una predisposizione ad un assorbimento massimo. È pertanto opportuno determinare i livelli di cortisolo plasmatico nelle condizioni seguenti:

— il quinto e il ventesimo giorno di trattamento senza occlusione e il quinto giorno con occlusione su pelle sana e ammalata;

— numerose volte su diversi pazienti trattati per lunghi periodi.

La rispondenza allo stimolo dell'asse HPA può essere anche utilmente valutata determinando il cortisolo plasmatico dopo stimolo (cioè ACTH-ormone surreno-corticotropo).

In linea di massima saranno necessari dati comparativi con uno o più prodotti di riferimento applicati in condizioni identiche per poter valutare pienamente la portata dell'assorbimento sistemico.

Dato che il passagio nella circolazione dipende da diversi fattori (vedi punto 2.3.2), le condizioni precise (cioè punti e percentuale della superficie corporea trattata, peso del prodotto usato) e le modalità di impiego dovrebbero essere specificate per ogni soggetto sottoposto a trattamento. Nel caso di prodotti per i quali il produttore intende far valere il trattamento di condizioni croniche in un'area ad elevato assorbimento, dopo applicazione su quest' area dovrà essere effettuata un'indagine di assorbimento. Se si vuole raccomandare il prodotto in pediatria, si dovranno anche registrare gli effetti sistemici in questo gruppo di età tenendo però molto presenti gli aspetti etici di un'indagine di questo tipo.

TABELLA I

LIVELLI DI ATTIVITÀ DI CORTICOSTEROIDE NOTI

(Elenco adattato da J. A. Miller e D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, 119-134)

Corticosteroide	Attività molte forte (very strong)	Attività forte (strong)	Attività media (moderately strong)	Attività leggera (mild)
Beclometasone dipropionate	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethasone benzoate	—	0,025 %	—	—
Betamethasone dipropionate	—	0,05 %	—	—
Betamethasone valerate	—	0,1 %	—	—
Clobetasol propionate	0,05 %	—	—	—
Clobetasone butyrate	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Desoxymethasone	—	0,25 %	—	—
Dexamethasone	—	—	—	0,01 %
Diflorasone diacetate	—	0,05 %	—	—
Diflucortolone valerate	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolone acetonide	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 – 0,025 %	—
Flumethasone pivalate	—	—	0,02 %	—
Fluocinolone acetonide	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortin butylester	—	—	0,25 %	—
Fluocortolone	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluoprednidene acetate	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortisone	—	—	—	0,1 – 1 %
Hydrocortisone butyrate	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolone	—	—	—	0,25 %
Triamcinolone acetonide	—	0,1 %	—	—

TABELLA II

INDICAZIONI PER CORTICOSTEROIDI TOPICI IN RELAZIONE AL LORO LIVELLO DI ATTIVITÀ

ATTIVITÀ MOLTO FORTE (very strong)	Placche localizzate inesistenti di: psoriasi lichenificazione lupus eritematoso discoide lichen ipertrofico Cicatrici ipertrofiche
ATTIVITÀ FORTE (strong)	Psoriasi Lichenificazioni Lichen planus Lichen sclerosus e atrophicus Granuloma anulare Lupus eritematoso discoide Eruzione pustolosa palmare e plantare Micosi fungoide
ATTIVITÀ MEDIA (moderately strong)	Dermatite atopica Dermatite irritante e/o allergica da contatto Dermatite nummulare Pomfolice («disidrosi»)
ATTIVITÀ LEGGERA (mild)	Dermatite seborroica Stasis dermatitis Prurito ano-genitale

TABELLA III

CONDIZIONI DELLA PELLE PER LE QUALI SI CONSIGLIA L'INDAGINE CLINICA SU CORTICOSTEROIDI TOPICI

Consigliabile	Non consigliabile
CORTICOSTEROIDI MOLTO FORTI E FORTI	
— Psoriasis — Lichen planus — Lichen sclerosus e atrophicus (genitale) — Eruzione pustolosa palmare e plantare — Lichenificazioni localizzate	— Granuloma anulare — Lupus eritematoso discoide — Mycosis fungoides
CORTICOSTEROIDI MODERATAMENTE FORTE E LEGGERI	
— Dermatite atopica — Dermatite seborroica — Dermatite nummulare	— Dermatite irritante e/o allergica da contatto — Stasis dermatitis — Pomfolice («disidrosi») — Prurito ano-genitale