

О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 декабря 2021 года № 30.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3, пунктом 2 статьи 4, пунктом 7 статьи 7 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях установления единых подходов к фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике применять Руководство согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 21 декабря 2021 г. № 30

РУКОВОДСТВО

по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство определяет единые подходы к фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике (далее – лекарственные препараты для детей) и разработано с учетом Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 2016 г. № 78, и Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 2016 г. № 77

2. Руководство содержит рекомендации по фармацевтической разработке лекарственных препаратов для детей в возрасте от рождения до 18 лет. Настоящее Руководство следует рассматривать в совокупности с другими актами органов Евразийского экономического союза, регулирующими обращение лекарственных средств.

3. Важнейшей задачей разработки лекарственных препаратов для детей, соответствующих их возрасту, является обеспечение детей целевой возрастной группы (групп) лекарственными препаратами стабильного качества с положительным соотношением "польза – риск", высоким уровнем их адекватной восприимчивости пациентами и не создающими излишнюю нагрузку на пациентов и (или) лиц, обеспечивающих уход за ними.

4. Физические, метаболические и психологические процессы, характеризующие развитие детей от рождения до достижения взрослого возраста, свидетельствуют о том, что детей нельзя рассматривать в качестве маленьких взрослых, а также в качестве однородной группы. Как следствие, клинические исследования с участием взрослых необязательно являются прогностическими для детей. Поэтому во многих случаях в целях подтверждения безопасности и эффективности лекарственного препарата для всех возрастных групп детей проводятся клинические исследования с участием детей всех возрастных групп. Кроме того, лечение детей лекарственными препаратами создает специфические фармацевтические проблемы, которые могут зависеть от возраста (например, младенцы не могут проглотить таблетки стандартного размера, новорожденным могут потребоваться очень маленькие объемы лекарственного препарата для парентерального введения, чтобы избежать перегрузки объемом и т. д.). Поэтому дети должны принимать лекарственные препараты соответствующие возрасту, фармацевтический дизайн которых должен соответствовать их назначению в целевой возрастной группе (группах).

5. Дети отличаются друг от друга в отношении пригодности различных лекарственных форм для применения у данной категории пациентов и предпочтения этих лекарственных форм. Возраст ребенка, его индивидуальное состояние здоровья, поведение, наличие или отсутствие инвалидности, наследственность и культурная среда в которой находится ребенок в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее вероятных факторов, определяющих приемлемость лекарственной формы лекарственного препарата (далее – приемлемость лекарственной формы) для ребенка и ее предпочтение. Вместе с тем, начальной фармацевтической разработкой готовых лекарственных препаратов для детей следует обеспечить создание минимального количества приемлемых лекарственных форм, способных удовлетворить потребности большинства детей в целевой возрастной группе (группах). Этого можно достичь путем

разработки лекарственных форм, облегчающих введение повторных доз лекарственного препарата и являющихся приемлемыми лекарственными формами для детей разных возрастов.

6. Настоящее Руководство позволяет отказаться от практики применения у детей лекарственных препаратов, не предназначенных для педиатрической популяции или аптечного изготовления лекарственных препаратов для детей, и обеспечить:

преимущество фармацевтической разработки и последующей экспертизы регистрационного досье лекарственных препаратов для детей (воспроизведенных, инновационных, существующих и новых);

оптимальную скорость разработки лекарственных препаратов для детей;

реализуемость промышленного выпуска лекарственных препаратов, подходящих для применения у детей.

7. Положения настоящего Руководства следует учитывать в ходе фармацевтической разработки всех лекарственных препаратов для детей, информация о которой приводится в регистрационном досье указанных лекарственных препаратов. В зависимости от стадии разработки настоящее Руководство также учитывается при составлении планов клинических исследований с участием детей.

8. По мере накопления клинических и фармацевтических данных во время разработки и последующего жизненного цикла лекарственного препарата фармацевтический дизайн готового лекарственного препарата для детей в раннем клиническом исследовании может отличаться от его фармацевтического дизайна в заключительных исследованиях, необходимых для получения разрешения на производство и реализацию. В ходе начальной разработки следует изучить пригодность и безопасность предлагаемого лекарственного препарата для детей, рассмотреть с точки зрения приемлемости лекарственной формы вопросы выбора пути введения, вида лекарственной формы, потребностей в дозе (пределов дозирования), вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата для детей, устройства для его введения. При надлежащем обосновании в начальных клинических исследованиях допускается использовать предварительную версию лекарственного препарата (лекарственный препарат, разрешенный для клинических исследований). Однако это не освобождает заявителя от необходимости разработки готового лекарственного препарата для детей, который будет производиться и контролироваться в промышленных условиях. Таким образом, предварительные версии готовых лекарственных препаратов разрешенных для клинических исследований, только на основании указания сведений о возможности их применения у детей в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше), не подлежат серийному промышленному производству, выпуску в обращение и реализации без дополнительных обоснований и надлежащих проверок. Переход от предварительной версии готового лекарственного препарата для детей

разрешенного для клинических исследований к лекарственному препарату, производимому в объеме промышленных серий, всегда обосновывается соответствующими связующими исследованиями на протяжении разработки.

9. По мере накопления знаний фармацевтическими производителями следует пересматривать полезность (практичность), качество, безопасность и эффективность разрешенных готовых лекарственных препаратов для детей в интересах детей и лиц, обеспечивающих уход за ними.

10. Настоящее Руководство не содержит описания каких-либо аспектов фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей, также применяющихся к готовым лекарственным препаратам для взрослых. Настоящее Руководство не следует рассматривать как содержащее исчерпывающую информацию и исключаящее наличие других аспектов, значимых для фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей. Производитель фармацевтической продукции вправе обосновать отклонение от настоящего Руководства, связанное с наличием других аспектов, значимых для фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей. Перечисленные в настоящем Руководстве примеры не следует рассматривать в качестве единственно возможных вариантов.

II. Определения

11. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"верификация модификации лекарственной формы для детей (verification of a modification)" – полученное на основании новых результатов аналитических (биоаналитических) исследований, данных научной литературы и практического опыта подтверждение того, что предлагаемая модификация лекарственной формы не изменяет фармацевтических характеристик первоначального лекарственного препарата для детей и не оказывает отрицательного влияния на его безопасность и (или) эффективность;

"готовый лекарственный препарат для детей (pediatric medicine product, pediatric medicinal product)" – лекарственный препарат для детей в потребительской упаковке с вложенным в нее дозирующим устройством и устройством для введения, а также инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш);

"лекарственный препарат для детей (pediatric preparation)" – лекарственный препарат в лекарственной форме детской дозировки (например, таблетки 5 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл) или в лекарственной форме, позволяющей при однократном применении обеспечить детскую дозировку, содержащийся в упаковке с соответствующей маркировкой (например, раствор для инъекций 5 мг/мл, 1 мл = 5 мг или 2 мл = 10 мг);

"лекарственный препарат для детей, соответствующий их возрасту (age-appropriate pediatric medicine)" – лекарственный препарат, фармацевтический дизайн которого позволяет использовать его для целевой возрастной группы (групп) детей;

"лекарственная форма для детей (pediatric formulation)" – дозированная лекарственная форма лекарственного препарата для детей определенного состава;

"модификация (modification)" – совокупность операций перед введением лекарственного препарата пациенту, проводимых с целью его доставки пациенту на основе альтернативной стратегии (например, путем улучшения доступности лекарственного препарата для детей или коррекции дозы);

"предварительная версия лекарственного препарата или лекарственный препарат, разрешенный для клинических исследований (preliminary preparation (as called enabling preparation))" – лекарственный препарат в относительно простой и удобной для приготовления лекарственной форме, который позволяет проводить доклинические и (или) ранние клинические исследования, возможные только после разработки готового лекарственного препарата, соответствующего возрасту детей;

"приемлемость лекарственной формы лекарственного препарата для детей" (patient acceptability) – характеристика назначенного лекарственного препарата, обозначающая способность и готовность пациента к его применению, а лица, обеспечивающего уход за ним, – к оказанию помощи при приеме (введении) лекарственного препарата;

"фармацевтическая разработка (pharmaceutical development)" – совокупность аспектов, описываемых в разделе 3.2.Р модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, в разделе 6.0 общей характеристики лекарственного препарата и в инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше). Представляет собой процесс разработки, включая все относящиеся к нему фармацевтические аспекты (например, контроль сырья, валидация аналитических методик и т. д.) из активной фармацевтической субстанции лекарственного препарата для детей, подходящего для введения самим ребенком или лицом, обеспечивающим уход за ним;

"фармацевтический дизайн готового лекарственного препарата (pharmaceutical design of a medicine)" – совокупность элементов готового лекарственного препарата, включающая состав, лекарственную форму, путь введения, частоту дозирования, упаковку, дозирующее устройство или устройство для введения, а также инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш).

III. Общие подходы к фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике

12. Любой лекарственный препарат для детей следует разрабатывать для удовлетворения потребностей пациентов и его серийного производства. Для достижения этих целей применяется систематический подход к фармацевтической

разработке в соответствии с руководством по фармацевтической разработке лекарственных средств, принимаемым Евразийской экономической комиссией.

13. Если применимо, следует установить профиль качества лекарственного препарата для детей с учетом конкретных потребностей детской категории населения. На основе профиля качества лекарственного препарата для детей определяются его критические показатели качества, лекарственная форма, а также параметры процесса производства, которые могут повлиять на них. Такой подход поможет определить фармацевтический дизайн готовых лекарственных препаратов для детей.

14. Принимая решение о разработке фармацевтического дизайна готового лекарственного препарата для детей, помимо аспектов, обсуждаемых в разделах V – XI настоящего Руководства, следует также учитывать:

минимальный возраст, соответствующую физиологию развития и возрастные характеристики детей целевой возрастной группы (групп);

состояние, подлежащее лечению, и связанные с этим состоянием особенности ребенка (например, дети с физическими или умственными недостатками, необходимость ограничения потребления жидкости, высокая вероятность совместного лечения несколькими препаратами, неспособность проглатывания из-за критических заболеваний);

критичность дозы (крутой наклон кривой "доза – фармакодинамический ответ", узкий терапевтический диапазон) и режим дозирования (расчет дозы, подбор дозы, определение диапазона доз);

возрастную активность детей целевой возрастной группы (групп) (например, дошкольной, школьной);

максимальную продолжительность лечения и частоту дозирования;

условия, в которых будет применяться лекарственный препарат (например, в стационарных или амбулаторных условиях);

другие особенности ребенка, лиц, осуществляющих уход за ним, и их поведение.

IV. Характеристики активной фармацевтической субстанции

15. При выборе активной фармацевтической субстанции следует принимать во внимание такие ее физико-химические характеристики, которые обеспечивают возможность ее использования для производства готового лекарственного препарата для детей. Например, в некоторых случаях для производства жидкого лекарственного препарата может потребоваться фармацевтическая субстанция с улучшенной растворимостью (например, использование иной соли или замена фармацевтической субстанции в виде основания на соль этой фармацевтической субстанции). Кроме того, повышению степени приемлемости лекарственной формы для детей может

способствовать выбору менее растворимой формы фармацевтической субстанции для преодоления вкусовых проблем (например, обратная замена фармацевтической субстанции в виде соли на основе этой фармацевтической субстанции).

16. На ранней стадии фармацевтической разработки рекомендуется выбрать форму фармацевтической субстанции (кислота, основание, соль, полиморфное вещество, химическое соединение растворенного вещества с растворителем и т. п.) с учетом свойств, влияющих на разработку готовых лекарственных препаратов для детей. Выбранная форма фармацевтической субстанции должна позволить разработать лекарственный препарат для детей, соответствующий их возрасту, для использования в целевой возрастной группе. Форма активной фармацевтической субстанции, выбранная для разработки лекарственной формы для детей, может отличаться от формы активной фармацевтической субстанции, используемой для разработки лекарственной формы для взрослых.

V. Путь введения и лекарственная форма

1. Фармацевтическая разработка для всех путей введения

17. Для каждой из целевых возрастных групп детей следует рассмотреть и обосновать выбор конкретной лекарственной формы и пути ее введения. Обоснование включает в себя как минимум:

- состояние, подлежащее лечению;
- продолжительность лечения;
- свойства активной фармацевтической субстанции;
- необходимость применения вспомогательных веществ в лекарственной форме для детей (и их безопасность);
- дозировочные устройства и устройства для введения лекарственного препарата;
- результаты исследования стабильности;
- анализ требований к дозировке лекарственного препарата;
- оценку риска ошибок дозирования;
- аспекты применения (например, простота введения и приемлемость лекарственной формы для детей).

18. С целью обеспечения адекватного лечения детей всех целевых возрастных групп и при необходимости с учетом различного состояния здоровья, профиля развития заболевания или особенностей поведения детей для одной и той же фармацевтической субстанции может потребоваться выбор различных путей введения и (или) лекарственных форм.

19. Привлекательность готовых лекарственных препаратов для детей должна быть тщательно сбалансирована с риском неадекватной приемлемости лекарственной формы для детей и случайным приемом и проанализирована в отношении всех аспектов

лекарственного препарата (лекарственной формы, состава, дозировки, первичной и вторичной упаковок).

2. Фармацевтическая разработка лекарственных форм для приема внутрь в педиатрической практике

20. Прием внутрь может быть достигнут посредством использования нескольких видов лекарственных форм. При приеме внутрь основными являются жидкие и твердые лекарственные формы. При выборе следует учитывать преимущества и недостатки конкретной лекарственной формы для детей целевой возрастной группы (групп).

21. Твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь могут обеспечить стабильное и легкое дозирование. Однако при необходимости индивидуально подобранного дозирования возрастает количество дозировок для лечения пациентов возрастной целевой группы (групп). Для расширения диапазона дозирования таблеток используют разделительные риски, позволяющие вводить часть полной дозы таблеток, или одновременный прием нескольких таблеток, если они имеют небольшой размер, содержащих только часть требуемой дозы, для доставки необходимой дозы.

22. Порошки, гранулы и жидкости для приема внутрь обычно обеспечивают больший диапазон дозирования, чем твердые однократные лекарственные формы. Некоторые твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь (например, диспергируемые или шипучие) предназначены для диспергирования, суспендирования или растворения перед применением. Для расширения диапазона дозирования лекарственного препарата не следует использовать часть раствора, суспензии или эмульсии лекарственного препарата для детей. Однако в определенных случаях такой подход может быть оправдан при условии, что процедура приготовления лекарственного препарата к приему была надлежащим образом валидирована (например, важны легкость приготовления жидкого препарата, однородность образующейся жидкости и легкость измерения необходимого объема). Как правило, следует избегать многоэтапных процедур, поскольку они увеличивают риск ошибок при дозировании.

23. Дети могут быть неспособными или неготовыми проглотить лекарственный препарат, даже если лекарственная форма, состав или препарат, считаются соответствующими возрасту. Поэтому заявителям следует проанализировать целесообразность поставки на рынок различных дозированных форм, составов или препаратов (например, жидкой формы для приема внутрь, а также таблеток). Если это не представляется возможным, заявителю следует рассмотреть другие стратегии приема лекарственного препарата для детей приведенные в разделах V и IX настоящего Руководства. Для детей, не способных проглотить необходимые лекарственные препараты, может потребоваться их зондовое введение.

Твердые формы лекарственных препаратов для приема внутрь

Порошки и гранулы

24. Порошки и гранулы можно давать детям с первых дней жизни при условии их применения в жидкой форме. В твердой форме их обычно вводят в смеси с полутвердой пищей. Если лекарственные препараты для детей применяют с полутвердой пищей, их можно считать приемлемыми лекарственными формами с возраста, который обычно составляет около 6 месяцев, когда ребенок может принимать полутвердую пищу.

25. Следует оценить в отношении целевой возрастной группы (групп) риск попадания при вдохе в дыхательные пути, удушья и жевания порошков (гранул), размер, форму и количество (объем) порошков (гранул), а также любые специфические характеристики препарата. Для применения порошков и гранул необходимо дозирующее устройство, если они не упакованы в однодозовые упаковки (например, саше-пакеты).

Таблетки

26. Размер и форма таблетки имеют основное значение для способности ребенка проглотить ее. Приемлемость размера и формы таблеток для целевой возрастной группы следует обосновать и при необходимости подтвердить соответствующими исследованиями или клиническими данными. Следует отметить, что в научной литературе приведены ограниченные данные о влиянии размера, формы и количества таблеток на приемлемость лекарственной формы для различных возрастных групп детей. При хронических заболеваниях приемлемость для детей таблеток конкретного размера и формы может быть улучшена путем соответствующего обучения их приему пациентами. Приемлемость размера и формы таблетки также может быть улучшена с помощью соответствующих инструкций для совместного введения с полутвердой пищей. Если таблетки не предназначены для проглатывания неповрежденными (например, таблетки, диспергируемые в полости рта, жевательные или шипучие таблетки), их размеры и форма имеют меньшее значение. Однако проблемы вкусовой привлекательности могут значительно повлиять на приемлемость этих типов таблеток.

27. Производство таблеток небольшого размера, содержащих часть требуемой дозы, можно рассматривать как способ улучшения приемлемости лекарственной формы и (или) увеличения диапазона дозирования таблеток. Таблетки небольшого размера разрабатывают таким образом, чтобы доза для детей целевой возрастной группы достигалась за счет приема одной или нескольких таких таблеток (группу иногда называют "мини-таблетками"). Если для достижения дозы требуется применение нескольких таблеток, следует проанализировать и обосновать возможность приема

необходимого количества таблеток для соответствующих целевых возрастных групп детей.

28. Помимо размера и формы таблетки пригодность таблеток для детей следует дополнительно обосновать по отношению к различным состояниям здоровья, профилям развития заболеваний и рискам, связанным с недополучением необходимой дозы или передозировкой, а также к риску развития удушья, связанному с попаданием таблетки при жевании и вдохе в дыхательные пути. В общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) следует включить соответствующие предупреждения в случаях, если таблетки нельзя разжевывать и их необходимо проглатывать неповрежденными. Как правило, таблетки со стандартным (немедленным) высвобождением предназначены для проглатывания неповрежденными. Их также можно жевать, если в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) не указано иное. В случае если допускается жевание таблеток с обычным высвобождением, следует рассмотреть потенциальное влияние жевания на действие и вкусовые качества лекарственного препарата для детей.

Капсулы

29. Капсулы обычно предназначены для приема невскрытыми (целиком). При соответствующем обосновании твердые капсулы также можно вскрывать и принимать их содержимое, если продемонстрирована возможность вскрытия капсулы и извлечения содержимого из нее. Если твердая капсула подлежит вскрытию до ее использования, содержимое капсулы должно соответствовать тем же требованиям, которые обычно применяются к данному виду содержимого капсулы (например, к гранулам). Следует проанализировать целесообразность приема капсул невскрытыми (целиком) или содержимого вскрытых капсул и обосновать это для всех указанных целевых возрастных групп детей.

30. В научной литературе приведены ограниченные сведения относительно приемлемости лекарственной формы для различных размеров капсул у разных возрастных групп детей. Если капсулы принимаются невскрытыми (целиком), следует учитывать приемлемость размера капсулы и любые связанные с капсулой риски, аналогично указанным для таблеток.

Диспергируемые в полости рта и жевательные лекарственные формы

31. Диспергируемые в полости рта и жевательные лекарственные препараты включают твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь, которые преимущественно не предназначены для проглатывания целиком. Диспергируемые в полости рта таблетки могут приниматься разными способами. Например, лица,

ухаживающие за пациентами, могут диспергировать таблетку в жидкости перед тем, как дать ее ребенку, или таблетки могут проглатываться без диспергирования в полости рта.

32. В случае риска, обусловленного проглатыванием диспергируемой в полости рта или жевательной таблетки, и (или) если диспергируемый в полости рта препарат не может быть диспергирован перед применением, информация об этом указывается в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

33. Следует тщательно оценить риск удушья при применении диспергируемых в полости рта или жевательных таблеток, поскольку ребенок может быть неспособным или не желать принимать таблетки по назначению.

Модификация твердых лекарственных форм для приема внутрь с целью облегчения введения

34. Когда детям необходимо давать твердые лекарственные формы для приема внутрь, вполне вероятно, что некоторые дети не смогут или не захотят принять их по назначению, даже если лекарственная форма обычно рассматривается как соответствующая возрасту. При отсутствии альтернативных подходящих возрасту лекарственных форм, заявителям следует рассмотреть и проанализировать другие стратегии назначения твердых лекарственных форм для приема внутрь (например, диспергирование или измельчение таблеток, вскрытие капсул, смешивание с пищевыми продуктами или напитками). В дополнение к разрешенной для определенного возраста лекарственной форме заявители могут предлагать альтернативные стратегии ее введения. В этом случае такая стратегия проверяется при фармацевтической разработке и в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше) приводятся указания по облегчению переносимости пациентами твердых препаратов для приема внутрь. Если альтернативная стратегия не предлагается, то соответствующие предупреждения о недопустимости иных способов введения, не содержащихся в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше), приводятся и объясняются в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

35. Любая модификация лекарственной формы изменяет ее фармацевтические характеристики, что подтверждено результатами клинических и биофармацевтических (фармацевтических) исследований. Поэтому важно проводить верификацию каждой модификации лекарственной формы в отношении потенциального воздействия на безопасность и эффективность готового лекарственного препарата для детей. В зависимости от типа модификации лекарственной формы ее верификация включает в себя следующие аспекты:

согласие пациента;

точность дозирования;

совместимость с предлагаемым вспомогательным веществом (например, исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения);

используемый объем или количество;

исследование биодоступности или биоэквивалентности для сравнения модифицированной и немодифицированной лекарственных форм;

любые риски для безопасности пациента, возникающие вследствие модификации лекарственной формы.

36. Исследования биодоступности или биоэквивалентности не всегда являются необходимыми. Достаточными обоснованиями могут стать уже существующая информация по разработке лекарственных препаратов для взрослых, установившиеся практики, научные данные и (или) исследования *in vitro*. Может быть представлена дополнительная информация, поддерживающая предлагаемую модификацию лекарственной формы по результатам клинических исследований, в которых целевым группам пациентов вводили лекарственный препарат в соответствии с альтернативной стратегией и было подтверждено, что органолептические свойства и модификация лекарственной формы приемлемы.

37. Для обеспечения введения полной дозировки таблеток по частям или облегчения разделения таблеток на части для облегчения проглатывания могут использоваться разделительные риски. Их предполагаемая функция должна быть указана в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше). Использование разделительной риски на таблетках для уменьшения дозировки таблеток может быть приемлемо не во всех случаях в связи с критичностью дозы (например, у сильнодействующих веществ с узким терапевтическим диапазоном). Если в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше) рекомендуется применение разделительных рисков для обеспечения деления таблетки на равные дозы, следует подтвердить допустимость деления (включая однородность дозирования в частях таблетки, легкость разделения таблетки).

38. Измельчение таблетки перед применением может быть альтернативной стратегией для введения детям, которые испытывают трудности с глотанием целых таблеток. Допустимо вскрытие капсулы и прием их содержимого без оболочки. Также возможным вариантом является диспергирование (растворение) таблетки или содержимого капсулы в жидкости перед приемом. Использование части такой суспензии или жидкости для корректировки дозы, как правило, не является приемлемым и требует дальнейшей проверки на простоту приготовления суспензии (раствора), однородность и простоту дозирования правильного объема.

39. Разделенные или измельченные таблетки или содержимое капсулы могут быть приняты вместе с пищевыми продуктами или напитками. Следует подтвердить

пригодность модифицированной лекарственной формы, включая совместимость с любым предлагаемым наполнителем.

40. Если характеристики активной фармацевтической субстанции или лекарственная форма (например, токсичная активная фармацевтическая субстанция, лекарственная форма с модифицированным высвобождением) не позволяют осуществить какие-либо модификации лекарственной формы, информация об этом приводится в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь

Общие подходы

41. Жидкие лекарственные формы для приема внутрь, как правило, считаются приемлемыми для применения у доношенных и недоношенных новорожденных детей, способных глотать и принимать энтеральное питание. Жидкие лекарственные формы на водной основе в многодозовых контейнерах обычно, требуют использования консервантов, в отличие от твердых лекарственных форм для приема внутрь. Это способствует применению у детей твердых лекарственных форм для приема внутрь по сравнению с аналогичными по способу введения жидкими лекарственными формами. Однако, использование консервантов не может служить главным фактором выбора лекарственной формы для приема внутрь.

42. Жидкие лекарственные формы для приема внутрь, содержащие консерванты, как правило, считаются приемлемыми для применения у детской популяции (начиная с новорожденных) при условии безопасности консервантов (и всех остальных вспомогательных веществ) для детей целевой возрастной группы (групп). Для жидких лекарственных форм, полученных путем восстановления из твердой лекарственной формы, растворители, отличные от воды, должны составлять часть формы лекарственного препарата.

43. Жидкие дозированные лекарственные формы для приема внутрь, предназначенные для детей следует упаковывать вместе с соответствующими дозирующими устройствами, если заявитель не подтвердил пригодность имеющихся в продаже и широко применяющихся дозирующих устройств для точного введения рекомендуемых доз. Пригодность устройства для дозирования всех рекомендуемых доз следует валидировать в отношении жидкого лекарственного препарата, который непосредственно принимает пациент. Это особенно критично для вязких жидких лекарственных форм для приема внутрь. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) приводятся четкие указания по правильному использованию устройства для получения рекомендуемой дозы ребенком. Если для дозирования можно использовать имеющиеся

в продаже устройства, в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) указывается тип устройства (включая любое соединительное устройство).

44. Следует проанализировать и оценить риски получения не соответствующей показаниям недостаточной или избыточной дозы, связанные с дозирующим устройством, с точки зрения критичности такой дозы для детей целевой возрастной группы (групп). Если неправильное дозирование может привести к потенциальному серьезному риску для здоровья детей, следует предусмотреть предупреждающие меры (применение специального дозирующего устройства, однодозовой упаковки или выбор другой лекарственной формы).

45. Объем дозы жидкого лекарственного препарата для приема внутрь может влиять на приемлемость лекарственной формы для детей. Препараты с неприятным вкусом, как правило, лучше переносятся при приеме в небольших объемах, если разведение лекарственного препарата не позволяет лучше маскировать вкус.

Суспензии для приема внутрь

46. Критические показатели качества лекарственного препарата, которые следует учитывать для суспензий для приема внутрь, включают физико-химические характеристики суспензии, такие как вязкость, возможность вспенивания, поглощение воздуха, осаждение и прилипание суспендированного действующего вещества к контейнеру и дозирующему устройству. В тех случаях, когда не удастся избежать седиментации, требуется легкое ресуспендирование с умеренным встряхиванием для снижения риска недостаточного встряхивания и ошибок дозирования за счет неоднородности распределения действующего вещества.

47. Следует оценить риск получения ребенком не соответствующей показаниям дозы в результате недостаточного встряхивания суспензии. В общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) включаются четкие указания по правильному отбору дозы из флакона, в том числе предупреждение о том, что неправильное встряхивание может привести к получению пациентом недостаточной или избыточной дозы. Следует предпринять соответствующие меры в случаях, когда неправильное встряхивание суспензии может привести к потенциальному серьезному риску для здоровья ребенка. Такие меры могут включать применение однодозовой упаковки или выбор другой лекарственной формы.

Капли для приема внутрь

48. Употребление капель для приема внутрь может представлять собой приемлемый способ введения лекарственных препаратов в низких дозах или небольших объемах. Риск неправильного подсчета числа капель, а также правильность и точность

дозированного объема обосновываются с учетом критичности принимаемой дозы. Во избежание ошибок подсчета, следует предусмотреть применение альтернативных дозирующих устройств в случаях, когда доза составляет более 10 капель. При отсутствии другого обоснования капли для приема внутрь приемлемы только для лекарственных препаратов для детей, содержащих действующие вещества с широким терапевтическим диапазоном.

49. Дозированный объем (размер капли), определяется конструкцией, физическими характеристиками и способом применения дозирующего устройства, а также физико-химическими свойствами жидкости. В общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) следует включить четкие указания относительно правильного использования капельницы.

Шипучие, растворимые и диспергируемые лекарственные формы

50. Шипучие, растворимые и диспергируемые лекарственные формы подлежат растворению или диспергированию в жидкостях перед применением. Пригодность шипучих лекарственных форм для использования у детей может быть ограничена относительно большим объемом жидкости, необходимым для растворения, и высоким содержанием электролита.

51. Минимальный объем для растворения или диспергирования лекарственной формы и любой необходимый объем (объемы) для ополаскивания области нанесения лекарственного препарата следует проанализировать и обосновать в отношении целевой возрастной группы (групп). В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) следует привести четкие указания о порядке приготовления раствора или суспензии. Эти указания должны содержать информацию о минимальном объеме раствора или суспензии, включая любой объем (объемы) для ополаскивания и специальные указания для перемешивания или смешивания.

52. Подобно лекарственным формам для диспергирования в полости рта и жевательным лекарственным формам следует проанализировать потенциальные риски применения шипучих, растворимых и диспергируемых лекарственных форм без предварительного диспергирования или растворения. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) следует привести четкие указания относительно альтернативных способов приема внутрь лекарственного препарата.

Введение через питательные трубки (зонды)

53. Лекарственные препараты для приема внутрь могут быть введены пациентам при помощи питательных трубок (зондов) ввиду их состояния или возрастных

ограничений (например, недоношенным новорожденным, неспособным проглотить, но способным получать энтеральные виды питания).

54. Если введение лекарственного препарата через питательные трубки является основным либо вероятным вариантом приема, следует оценить выполнимость такого введения. Во время фармацевтической разработки следует проанализировать размер частиц, вязкость, дозируемый объем и объем (объемы) растворителя для ополаскивания, химическую совместимость лекарственного препарата для приема внутрь с материалом питательной трубки, а также риск ее механической закупорки. Относительно целевой возрастной группы (групп) следует продемонстрировать достижение необходимой дозы после введения лекарственного препарата с использованием питательной трубки и промывания ее рекомендуемыми объемами растворителя.

55. Если место установки питательной трубки имеет значение, следует рассмотреть риски, связанные со случайным попаданием в дыхательные пути лекарственного препарата, и возможное влияние места установки на биодоступность.

56. В тех случаях, когда введение через питательные трубки весьма вероятно, в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) следует привести информацию о возможности введения лекарственного препарата через питательную трубку, включая указания по правильному выполнению процедур введения.

Лекарственные препараты, вводимые через слизистую оболочку ротовой полости

57. Правильное применение и приемлемость лекарственных форм для введения через слизистую оболочку ротовой полости будет зависеть от возраста ребенка и способности удерживать препарат в определенной части рта в течение определенного периода времени. Следует проанализировать адгезионные свойства препаратов для введения через слизистую ротовой полости в отношении участков, где они должны применяться. Для предотвращения риска проглатывания детьми жидкостей для полоскания рта или зубных гелей эти лекарственные формы следует применять с использованием ватного тампона, губки или другого подходящего аппликатора.

3. Фармацевтическая разработка педиатрических форм назальных лекарственных препаратов

58. Назальные лекарственные препараты обычно считаются подходящими для детей всех возрастов. Приемлемость интраназального пути введения конкретного готового лекарственного препарата для детей для местного и системного лечения следует проанализировать и обосновать с точки зрения риска возникновения боли или раздражения слизистой носа и носоглотки, которые могут быть вызваны действующим

и (или) вспомогательным веществом. Использование любого консерванта следует обосновать, как указано в разделе VIII настоящего Руководства. Также следует проанализировать приемлемость данной лекарственной формы для детей в отношении вкусовой привлекательности и ощущений, возникающих при ее введении.

59. Для назальных лекарственных препаратов местного действия следует проанализировать риск системных (нежелательных) реакций. Устройства для назального введения и предполагаемый объем доставки, должны соответствовать размеру ноздрей (носовой полости) целевой возрастной группы (групп).

4. Фармацевтическая разработка педиатрических форм лекарственных препаратов для ингаляции

60. Для лекарственных препаратов, принимаемых внутрь путем ингаляции следует обосновать приемлемость лекарственной формы (включая способы распыления) и ее соответствие возрасту пациентов.

61. Дозирующие ингаляторы под давлением могут применяться для детей от рождения в сочетании со специальной спейсерной системой (системой прокладок) и лицевой маской. Дети старшего возраста могут использовать ингалятор со спейсером (прокладкой) или без него. Заявитель должен обосновать пригодность предлагаемого устройства для использования в целевой возрастной группе (группах). Сконструированные ненадлежащим образом порошковые ингаляторы могут использоваться только детьми старшего возраста, поскольку они способны активировать устройство при вдыхании.

5. Фармацевтическая разработка педиатрических форм ректальных лекарственных препаратов

Суппозитории

62. Размер (длина и диаметр) суппозитория должен соответствовать возрасту и антропометрическим характеристикам ребенка. Деление суппозитория на части с целью получения меньшей дозы действующего вещества может приводить к ошибкам в дозировании, вызванным неоднородным распределением действующих веществ в полученных частях. В этой связи суппозитории не следует делить на части для получения меньшей дозы, если их форма не предусматривает такой модификации.

Жидкие ректальные лекарственные препараты

63. Длина ректальной трубки клизмы и любой вводимый объем лекарственного препарата должны соответствовать возрасту и антропометрическим характеристикам

ребенка. В соответствующих случаях следует рассмотреть использование калиброванных устройств (предварительно заполненных шприцов с ректальным наконечником).

В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) следует привести четкие указания о способе введения ребенку необходимой дозы, предназначенные для лица, ухаживающего за ним.

6. Фармацевтическая разработка педиатрических форм лекарственных препаратов для местного применения и трансдермальных лекарственных препаратов

64. При разработке лекарственных препаратов для местного применения и трансдермальных лекарственных препаратов для детей следует принимать во внимание возрастные особенности барьерной функции кожи (толщина дермы, гидратация и перфузия эпидермиса), а также изменения отношения площади поверхности тела к массе.

65. Следует тщательно проанализировать и обосновать применение вспомогательных веществ, оказывающих сенсibiliзирующее действие на кожу (например, некоторых поверхностно активных и адгезивных веществ). Следует определить необходимость или ограничение использования водонепроницаемых или других видов материалов в качестве наружного слоя покрытия для трансдермального и медицинского пластыря, наносимого на кожу. При необходимости следует проанализировать влияние окклюзии, лихорадки или нагревания на проницаемость кожи для лекарственного препарата и последующий риск передозировки.

66. Размер и форма трансдермальных и медицинских пластырей должны соответствовать размеру и антропометрическим характеристикам ребенка и не должны мешать его повседневной жизни. Предпочтительно наносить такие пластыри на те участки тела, с которых ребенок не сможет их удалить. Если для нанесения пластырей будут использоваться участки тела, доступные ребенку, следует проанализировать клинические последствия намеренного удаления этих лекарственных форм.

67. Предпочтительно разрабатывать трансдермальные и медицинские пластыри различного размера и содержания действующего вещества, что позволило бы избежать необходимости их модификации (разрезания) для получения меньшей дозы действующего вещества. Однако некоторые типы пластырей (например, матричные) могут быть разработаны для обеспечения диапазона доз путем разрезания. Разрезание будет допустимо только при наличии четко обозначенных линий разреза и при надлежащем подтверждении однородности дозирования и устойчивости доставки действующего вещества.

68. В информацию о лекарственном препарате следует включать сведения о допустимости разрезания пластыря для получения меньшей дозы, с четкими указаниями о способе получения более низких доз путем разрезания пластыря по

отмеченным линиям, и указания по безопасному снятию пластыря и возможности использования оставшихся частей пластыря после разрезания.

7. Фармацевтическая разработка педиатрических форм глазных и ушных лекарственных препаратов

69. Глазные и ушные лекарственные препараты в основном разрабатываются для применения сразу во всех возрастных группах пациентов, включая детей, взрослых и пожилых людей. Некоторые лекарственные препараты могут негативно воздействовать на ткани глаз и ушей у детей. Однако при отсутствии лучших альтернатив их следует признать приемлемыми лекарственными формами для детей всех возрастов.

70. Во избежание использования консервантов с потенциальной местной токсичностью по отношению к роговице и (или) слизистым оболочкам детей следует предусмотреть применение препаратов с однократной дозой в упаковке или многодозового препарата в специальном многодозовом контейнере, не требующем добавления консерванта. Это особенно важно в случае назначения лекарственного препарата новорожденным детям или при необходимости его долгосрочного применения.

71. В инструкциях по медицинскому применению глазных лекарственных препаратов, предназначенных для детей младшего возраста не следует включать требование о недопустимости закрывать глаза. Важно информировать лиц, осуществляющих уход за ребенком, о правильном способе введения лекарственного препарата, включая положение контейнера и ребенка при инстилляции лекарственного препарата.

8. Фармацевтическая разработка педиатрических форм лекарственных препаратов для парентерального пути введения

Общие подходы

72. Парентеральное введение является наиболее часто используемым путем введения лекарственных препаратов тяжелобольным детям, доношенным и недоношенным новорожденным детям, находящимся в клинически нестабильном состоянии.

73. Выбор внутривенного, подкожного или внутримышечного инъекционного пути введения лекарственного препарата следует обосновать с точки зрения требуемого клинического эффекта, соответствующих характеристик действующего вещества и болезненности введения для ребенка.

74. Следует описать и обосновать путь внутривенного введения (центральные или периферические вены), место инъекции, объем инъекции, скорость введения, вязкость, рН, буферность, осмолярность лекарственного препарата и, при необходимости,

толщину и длину иглы. Также проводится анализ возраста и массы тела ребенка, максимального количества инъекций в сутки и продолжительности лечения. При необходимости следует предусмотреть использование микроигл или инструментов без игл, особенно для лекарственных препаратов, применяемых для частого или длительного лечения.

75. Серийные разведения для достижения требуемой дозы неприемлемы, поскольку в этом случае высок риск ошибок которых можно избежать, обеспечивая соответствующие концентрации парентерального лекарственного препарата.

76. Минимальный объем дозирования лекарственного препарата зависит от правильности выбора соответствующего дозирующего устройства. В соответствующих случаях в регистрационном досье лекарственного препарата следует описать размер шприца и его градуировку, которые обеспечивают правильное введение. Объем инъекций обосновывается в соответствии с возрастом детей целевой возрастной группы (групп). Как правило, объемы подкожных и внутримышечных инъекций не должны превышать 1 мл, для новорожденных детей и младенцев необходимы меньшие объемы. Некоторые парентеральные препараты могут быть предназначены для экстренных ситуаций, при которых венозный доступ может быть затруднен (например, при реанимации и интенсивной терапии). В таких ситуациях следует рассмотреть приемлемость для детей лекарственных форм, обычно применяемых путем внутрикостного введения, и предоставить соответствующую информацию в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

77. Новорожденным допускается вводить только очень маленькие объемы лекарственных препаратов, чтобы избежать перегрузки объемом и сохранения возможности получения ребенком жидкой пищи. Инфузионные растворы должны быть концентрированными в такой степени, чтобы можно было обеспечить подходящие скорости введения при помощи стандартного перфузионного оборудования. Эти аспекты учитываются в ходе фармацевтической разработки всех парентеральных препаратов для новорожденных, в частности тех, которые предназначены для введения в виде непрерывной инфузии. Кроме того, следует исследовать проблемы, связанные с несовместимостью конкретного лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, одновременно вводимыми в инфузионной линии, с осмолярностью, с несоответствующими разбавителями и с возможным чрезмерным или недостаточным дозированием из-за эффектов, связанных с избыточным мертвым объемом лекарственного препарата в линиях внутривенного введения.

Применение лекарственных препаратов в амбулаторных условиях

78. В тех случаях, когда парентеральное введение применяется для детей в амбулаторных условиях, следует подтвердить, что парентеральный лекарственный

препарат пригоден для введения самим ребенком или лицом, осуществляющим уход за ним. Это особенно важно при необходимости такого пути введения лекарственного препарата в отсутствие подготовленного лица, осуществляющего уход за ребенком.

9. Фармацевтическая разработка педиатрических форм фиксированных комбинаций доз лекарственных препаратов

79. Фиксированные комбинации доз лекарственных препаратов часто разрабатываются как альтернативная заместительная терапия для детей находящихся на лечении комбинацией отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов, особенно при хронических заболеваниях, таких как ВИЧ-инфекция или туберкулез. Эти лекарственные формы могут быть полезны пациентам для упрощения режима и схемы терапии и усиления приверженности к лечению. Когда это клинически значимо, заявитель должен изучить все возможные варианты разработки соответствующей возрасту фиксированной комбинации доз для всех или некоторых целевых возрастных групп, если только такой разработке не мешает сложность требуемых доз или отсутствие ширины диапазона для достижения адекватной дозы.

VI. Частота дозирования

80. Выбор частоты дозирования следует обосновать с точки зрения характеристик действующего вещества, фармакокинетического профиля, показания, удобства и приверженности к лечению ребенка или лица, осуществляющего уход за ним. С учетом этих критериев максимальная частота дозирования 2 раза в день для амбулаторного использования является предпочтительной. В случае лекарственных препаратов для детей, разрешенных к применению более 2 раз в день, следует обратить особое внимание на пригодность их применения в амбулаторных условиях, в которых обученное лицо, осуществляющее уход за ребенком, не всегда присутствует (детский сад, школа и т. д.).

VII. Лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

81. При необходимости следует проанализировать применение лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением у детей. Разработку таких препаратов не следует ограничивать путем их приема внутрь. Могут быть применимы альтернативные пути введения в зависимости от характеристик действующего вещества (например, трансдермальный путь введения).

82. Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением может значительно сократить частоту дозирования и является более удобным для применения. В этой связи такие лекарственные формы могут быть полезны для детей, которым необходимо принимать лекарственный препарат в школе или в ночное время.

83. При выборе лекарственной формы для дальнейшей разработки следует учитывать риск, возникающий при разжевывании твердых лекарственных форм для приема внутрь с модифицированным высвобождением. Следует проанализировать такой риск и его влияние на эффективность и безопасность лекарственного препарата. Разжевывание препарата не должно приводить к серьезной опасности для здоровья ребенка.

84. При разработке лекарственных препаратов для детей с модифицированным высвобождением для приема внутрь особое внимание следует уделить физиологическим состояниям, связанным с возрастом ребенка (например, рН желудка и моторике желудочно-кишечного тракта (опорожнению желудка, времени прохождения через желудочно-кишечный тракт) и их изменчивости), поскольку эти характеристики способны влиять на абсорбцию лекарственного препарата.

VIII. Вспомогательные вещества в рецептуре

1. Общие подходы

85. Выбор подходящих вспомогательных веществ для лекарственного препарата для детей является одним из ключевых элементов его фармацевтической разработки.

86. Несмотря на то что основные положения по использованию определенного вспомогательного вещества в препаратах для взрослых и детей аналогичны, следует особо рассмотреть безопасность включения любого вспомогательного вещества в лекарственные препараты для детей. Это касается и вспомогательных веществ, обычно применяемых для использования в лекарственных препаратах для взрослых или присутствующих в зарегистрированных лекарственных препаратах для детей. Использование вспомогательного вещества у детей конкретной возрастной группы может приводить к другому действию, чем у взрослых или детей иных возрастов. Также вспомогательное вещество может различным образом влиять на развивающиеся системы организма ребенка. При наличии ограниченных данных о безопасности вспомогательного вещества следует придерживаться консервативного подхода при обосновании возможности его использования для конкретной возрастной группы.

87. В целом при выборе подходящего вспомогательного вещества для включения в состав лекарственного препарата для детей учитываются следующие аспекты:

а) технологическое назначение вспомогательных веществ в лекарственной форме и их взаимозаменяемость;

б) профиль безопасности вспомогательного вещества для детей в целевой возрастной группе (группах) на основании однократного и суточного воздействия (а не концентрации или дозировки лекарственного препарата);

в) ожидаемая продолжительность лечения, то есть краткосрочная (однократная доза в течение нескольких дней) в сравнении с долгосрочной (недели, месяцы, хроническая) ;

г) тяжесть состояния, подлежащего лечению (например, заболевание, угрожающее жизни) и терапевтические альтернативы;

д) приемлемость лекарственных форм для детей, включая вкусовые качества (например, местная боль, вкус);

е) аллергия и сенсibilизация.

88. В случае если при разработке состава дозированной лекарственной формы невозможно избежать использования вспомогательных веществ с идентифицированным риском, их вклад в уровень риска выбранной лекарственной формы и пути введения следует сбалансировать за счет применением других дозированных лекарственных форм и путей введения, которые не требуют использования таких вспомогательных веществ. Следует предоставить всестороннее обоснование фармацевтической разработки с учетом соотношения "польза – риск" для случая возможной взаимозаменяемости.

89. Новые данные могут свидетельствовать о существовании проблем безопасности, связанных с вспомогательными веществами, у ранее разрешенных к использованию педиатрических лекарственных препаратов, в случае их применения в дозе выше определенной суточной дозы или для определенной целевой возрастной группы (групп). В этих случаях в качестве меры предосторожности рекомендуется избегать использования вспомогательных веществ, которые могут вызывать озабоченность в отношении новых разработанных педиатрических лекарственных препаратов, до получения научно обоснованных результатов исследований безопасности этих вспомогательных веществ.

90. Использование нового вспомогательного вещества (то есть впервые используемого вспомогательного вещества в лекарственном препарате или применяемого новым путем введения) имеет основное значение для фармацевтической разработки и может быть обосновано надлежащими доклиническими исследованиями, однако необходимо понимать, что проблемы безопасности могут проявиться только при применении лекарственного препарата в более широком масштабе. Следовательно, преимущество применения нового вспомогательного вещества в составе конкретного лекарственного препарата следует в достаточной степени соотносить с использованием других вспомогательных веществ с установленным профилем безопасности, других лекарственных форм или других путей введения.

91. Аллергия может возникать в раннем детском возрасте, и дети могут быть легче сенсibilизированы, чем взрослые. Для предотвращения сенсibilизации и расширения

возможностей лечения детей с аллергией заявителям, по возможности, следует избегать применения вспомогательных веществ, известных своей способностью вызывать сенсibilизацию или аллергические реакции.

92. При выполнении алгоритма оценки профиля безопасности каждого вспомогательного вещества в лекарственной форме для детей, приведенного на рисунке и формировании общего заключения о необходимости (отсутствии необходимости) представления дополнительных данных следует использовать следующие источники информации (в порядке убывания их значимости):

а) руководства и документы Евразийской экономической комиссии, Международного совета по гармонизации требований к фармацевтическим препаратам для человека (ICH) или иных региональных объединений;

б) документы по качественному составу вспомогательных веществ (при наличии сведений) в лекарственных препаратах, уже разрешенных в настоящее время в мировой фармацевтической практике для применения у детей;

в) нормативные акты в сфере обращения пищевых продуктов, принимая во внимание ряд ограничений:

данный источник информации имеет ограничения по релевантности информации, поскольку он касается только продуктов питания (то есть долгосрочного употребления внутрь популяцией в целом) и данные могут не иметь отношения к детям. Наличие предупреждений для взрослых в отношении каких-либо пищевых веществ автоматически обозначает наличие сомнений в безопасности этих пищевых веществ, применяемых в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для использования у детей;

пищевые продукты, используемые как вспомогательные вещества в составе лекарственных препаратов для детей, считаются приемлемыми только в случае, если в других источниках информации отсутствуют дополнительные указания, касающиеся их небезопасности, и нормативные акты в сфере обращения пищевых продуктов не содержат в отношении данных продуктов указаний об отсутствии или недостаточном объеме информации об их безопасности. При наличии любых сомнений или недостаточной информации о безопасности такое вспомогательное вещество следует либо исключить из лекарственной формы, либо заявитель должен обосновать приемлемость включения такого вспомогательного вещества;

информация о безопасности, изложенная в законодательстве по пищевым продуктам неприменима для обоснования безопасности применения этих веществ у новорожденных, для которых, как правило, требуется представление дополнительных доклинических данных по безопасности;

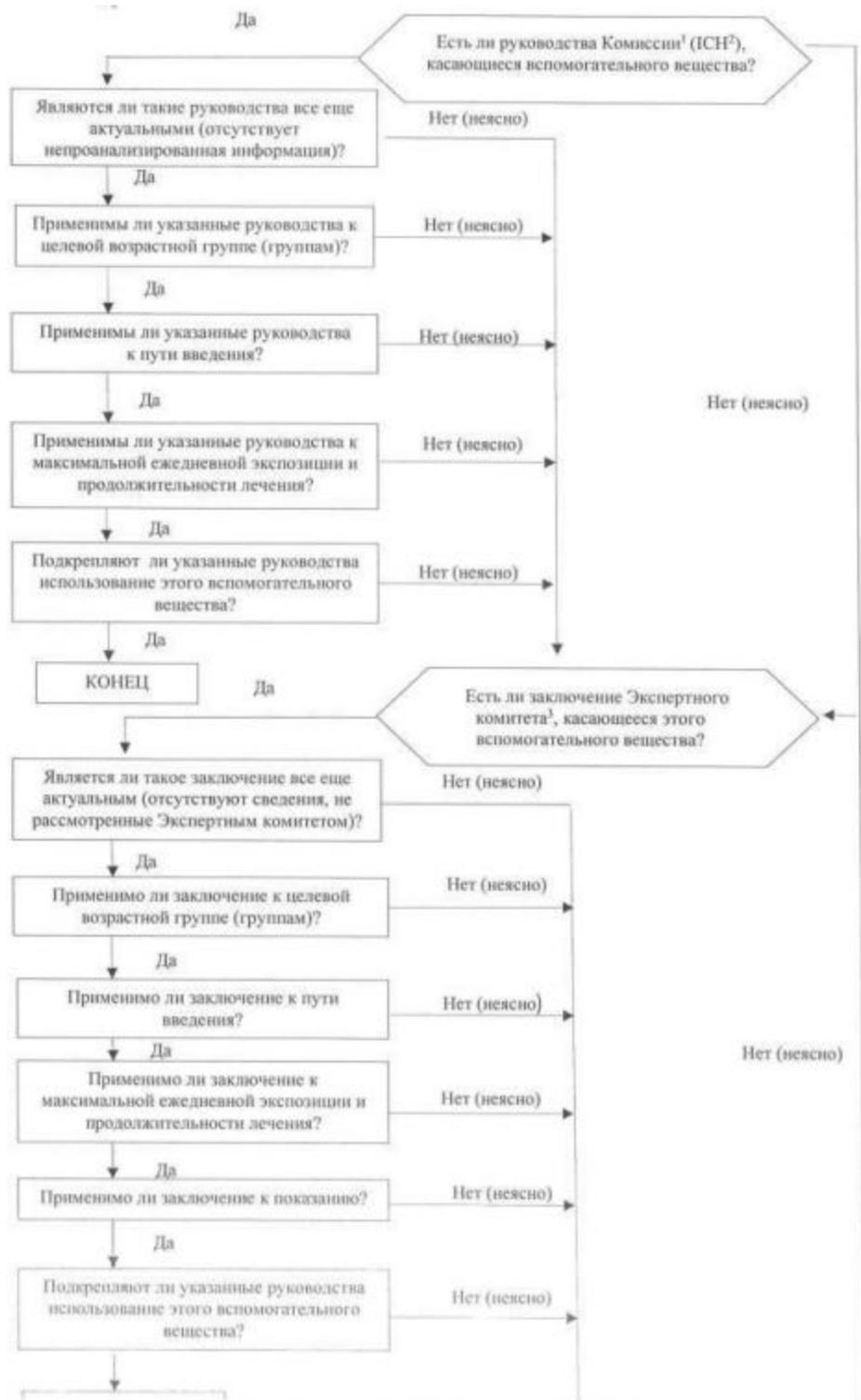
информация о безопасности, содержащаяся в законодательстве по пищевым продуктам, требует проведения дополнительной оценки в отношении тех продуктов,

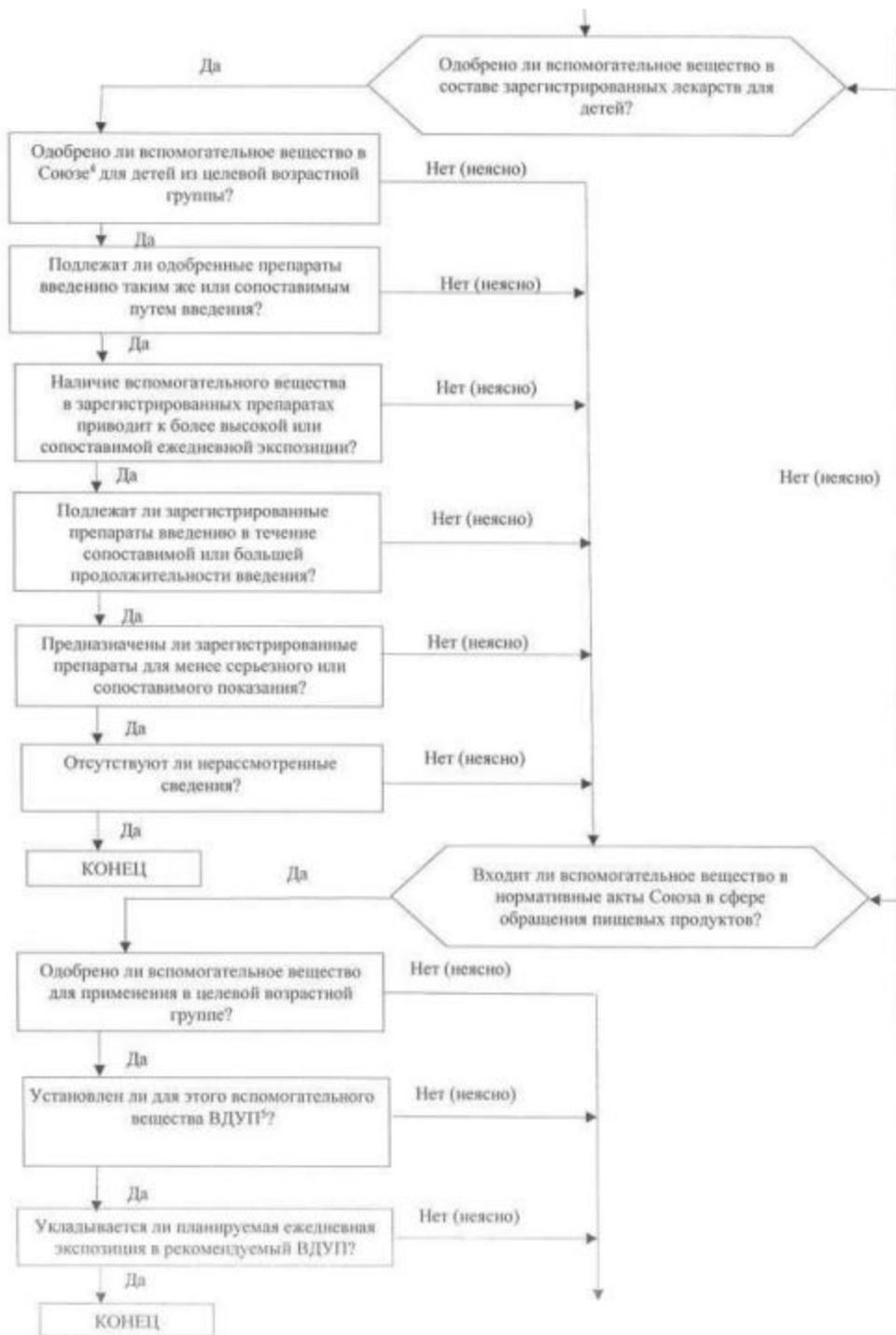
которые используются в качестве вспомогательных веществ в лекарственных формах, не предназначенных для приема внутрь;

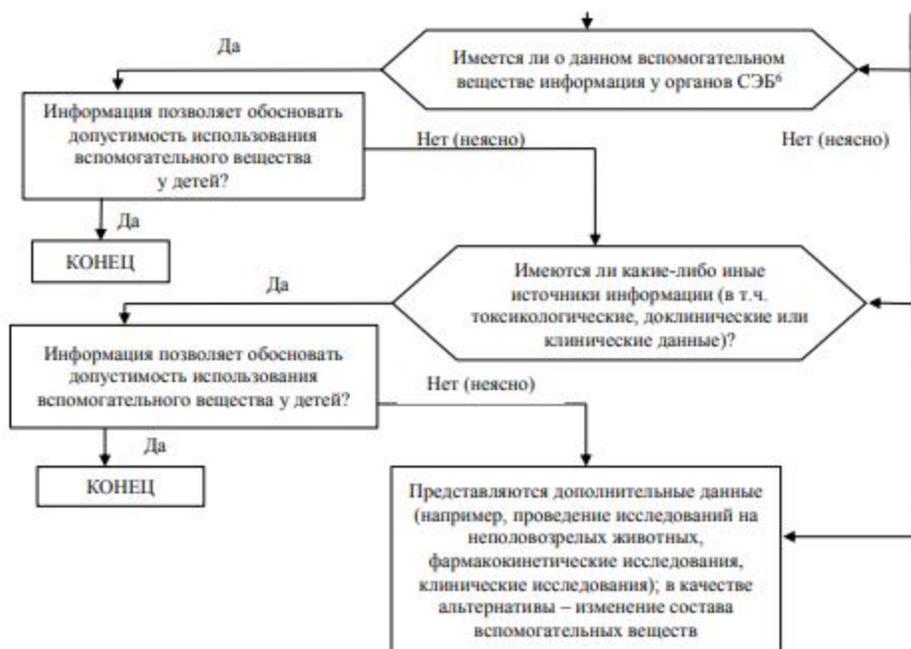
г) прочие источники информации.

Информация о применимости полученных данных для вспомогательного вещества в предлагаемом лекарственном препарате для детей обобщается и анализируется в части целевой возрастной группы (групп), показаний к применению, путей введения и вида лекарственной формы, продолжительности лечения, максимального суточного потребления вспомогательного вещества и его действия.

д)







¹ Евразийская экономическая комиссия.

² Международный совет по гармонизации требований к фармацевтическим препаратам для человека.

³ Экспертный комитет по лекарственным средствам.

⁴ Евразийский экономический союз.

⁵ Верхний допустимый уровень потребления.

⁶ Органы по санитарно-эпидемиологическому благополучию.

Рисунок. Алгоритм оценки профиля безопасности вспомогательных веществ в детских формах при определении целевой возрастной группы

93. Ответственность за безопасность каждого вспомогательного вещества в лекарственном препарате для детей в целевой возрастной группе (группах) несет заявитель. При отсутствии обоснования использования существующего вспомогательного вещества в лекарственном препарате для детей проводятся токсикологические исследования.

2. Красители

94. Использование любого специального красителя в составе лекарственного препарата для детей следует проанализировать и обосновать в отношении его аллергенной способности, минимальных токсикологических последствий для целевой возрастной группы (групп), приемлемости для детей и необходимости предотвращения случайных ошибок дозирования. При необходимости дифференцировать подобные

препараты во избежание случайных ошибок дозирования перед применением красителей следует рассмотреть другие возможности дифференциации, например, посредством различия по форме, размеру, использования тиснения. В обосновании учитывается необходимость окрашивания лекарственного препарата и выбор конкретного красителя.

3. Ароматизаторы

95. Достаточная вкусовая привлекательность играет важную роль в обеспечении приемлемости лекарственной формы для детей, особенно в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь. Для достижения этой цели могут потребоваться ароматизаторы. Следует четко проанализировать и обосновать использование конкретного ароматизатора в лекарственном препарате для детей. Следует предоставить сведения о качественном и количественном составе всех компонентов ароматизатора, которые обеспечивают установленное действие или эффект, а также проанализировать проблемы безопасности, включая риск аллергии и сенсибилизации.

4. Консерванты

96. Использование консервантов, как правило, приемлемо для многодозовых лекарственных препаратов. Однако в отношении многих консервантов по-прежнему имеются ограниченные данные об уровнях безопасного воздействия на детей разного возраста. Необходимость использования консервантов в лекарственных препаратах для детей и выбор консервантов при наименьшей возможной концентрации следует обосновать с точки зрения пользы и рисков.

97. Следует проанализировать целесообразность использования консервантов для целевой возрастной группы (групп). При отсутствии данных о безопасности в отношении детей заявители обосновывают уровень воздействия (предлагаемые пределы безопасности) с учетом пороговых значений для взрослых и возможность применения альтернативных лекарственных форм.

98. Заявителям следует изучать новые стратегии, позволяющие разрабатывать готовые лекарственные препараты для детей, не содержащие консервантов.

5. Сахара и подсластители

99. Лекарственные препараты для приема внутрь являются наиболее подходящими для детей, что обуславливает необходимость придания им сладкого вкуса.

100. Выбор и концентрация подсластителей зависят от свойств действующего вещества и использования ароматизаторов. Следует четко описать и обосновать целесообразность использования конкретного подсластителя в лекарственном

препарате для детей. Следует информировать о проблемах безопасности, в том числе указывать условия, которые ограничивают использование определенного сахара или подсластителя (например, диабет, тяжелая почечная недостаточность).

101. Желательно избегать частого применения и (или) высоких доз подсластителей в лекарственных формах для детей, предназначенных для длительного использования. Следует тщательно обосновать применение сахаров, способствующих образованию кариеса, а также учитывать потенциальное послабляющее действие многоатомных спиртов (например, сорбита, маннита), их осмотические свойства и потенциальное влияние на биодоступность. Необходимо отметить, что имеются ограниченные данные о соответствующих пороговых уровнях многоатомных спиртов у детей.

102. При необходимости следует рассмотреть альтернативные подходы к улучшению вкусовых качеств лекарственного препарата (покрытие оболочкой, комплексообразование, выбор носителя для действующего вещества, регулирование вязкости лекарственного препарата).

IX. Приемлемость лекарственной формы для детей

103. Приемлемость лекарственной формы для детей, вероятно, будет оказывать существенное влияние на приверженность пациентов и как следствие, на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Указанная приемлемость лекарственной формы определяется с учетом свойств лекарственного препарата и характеристик пациента.

104. С фармацевтическими характеристиками связаны следующие свойства лекарственного препарата:

вкусовые качества, возможность проглатывания (например, размер, форма, текстура);

внешний вид (например, цвет, форма, тиснение);

сложность способа применения, который используется ребенком или лицом, осуществляющим уход за ним;

требуемая доза (например, объем дозирования, количество таблеток и т. д.);

необходимая частота применения и продолжительность лечения;

выбранное устройство для введения;

первичная и вторичная система упаковки (укупорки);

фактический способ введения ребенку и связанные с ним боль или дискомфорт.

105. Оценка приемлемости лекарственной формы для детей является неотъемлемой частью фармацевтической и клинической разработки лекарственного препарата, предназначенного для применения у данной группы пациентов. Приемлемость лекарственной формы для детей исследуют в рамках клинического исследования с участием детей с использованием предлагаемого лекарственного препарата. В обоснованных случаях, если клинические исследования с участием детей не будут

проводиться или приемлемость лекарственной формы для детей не будет изучаться в рамках клинических исследований у детей, достаточная приемлемость лекарственной формы для детей у заявленного на регистрацию лекарственного препарата подтверждается другими способами (например, на основании данных научной литературы или результатов исследований у специальных групп взрослых).

106. Для зарегистрированных лекарственных препаратов, приемлемость состава и лекарственной формы которых была проверена и подтверждена во время разработки или установлена по результатам его реализации, следует сохранять данные состав и лекарственную форму в течение всего жизненного цикла лекарственного препарата. В случае внесения изменения (изменений), способного оказывать влияние на приемлемость лекарственной формы для детей (например, изменений состава зарегистрированной лекарственной формы, упаковки или инструкции для потребителя и т. п.) следует проанализировать и (при необходимости) изучить влияние такого изменения, а также повторно подтвердить достаточную приемлемость состава и лекарственной формы для детей.

107. Достаточную приемлемость лекарственной формы для ребенка нельзя понимать как 100%-ную приемлемость лекарственной формы для детей целевой возрастной группы (групп). Различные методы оценки могут приводить к различным результатам испытаний одного и того же лекарственного препарата в одной и той же группе пациентов. Поскольку сведения об оптимальном исследовании на приемлемость лекарственной формы отличаются в различных источниках и в настоящее время не разработан общепринятый метод таких исследований, выбор метода и критериев приемлемости, а также используемых предельных значений следует анализировать и обосновывать с точки зрения пользы и рисков, включая риски на уровне популяции (например, возникновение микробиологической устойчивости вследствие плохой переносимости различных лекарственных препаратов, содержащих антибиотики). Следует также проанализировать характеристики целевой возрастной группы (групп), состояние, относящееся к лекарственному препарату для детей, однократное или многократное применение, продолжительность применения и прием любого сопутствующего лекарственного препарата.

Вкусовая привлекательность

108. Вкусовая привлекательность является одним из основных элементов приемлемости лекарственной формы для детей у готового лекарственного препарата для приема внутрь. Она также имеет значение для лекарственного препарата для назального введения или ингаляций. Вкусовая привлекательность определяется как общее восприятие лекарственного препарата (чаще для приема внутрь) (его запаха, вкуса, послевкусия и консистенции (например, ощущения во рту)). Она определяется характеристиками активной фармацевтической субстанции, способом введения

действующего вещества в готовую форму лекарственного препарата и характеристиками вспомогательных веществ. Информацию о вкусовой привлекательности активной фармацевтической субстанции получают на ранней стадии разработки лекарственного препарата (например, из специальных исследований для взрослых или данных научной медицинской литературы). Вкусовая привлекательность активной фармацевтической субстанции должна способствовать выбору готовой лекарственной формы (форм) и пути (путей) введения. Если не обосновано иное, вкусовая привлекательность лекарственного препарата для детей должна быть удовлетворительной сама по себе, то есть без смешивания лекарственного препарата с пищей или напитками.

109. Лекарственный препарат для детей может быть разработан с нейтральным вкусом или с определенным, но приемлемым вкусом. Выбор любого из вариантов следует обосновать. Следует рассмотреть вопрос о разработке лекарственных препаратов с нейтральным вкусом, используемых в первую очередь для лечения хронических заболеваний, поскольку сильные ароматизаторы могут быть непривлекательными на вкус при регулярном применении. Следует четко описать и обосновать разработку лекарственной формы с планируемой целевой вкусовой привлекательностью (нейтральной или с определенным вкусом).

110. К мерам, принимаемым для увеличения вкусовой привлекательности лекарственного препарата для детей, относятся: продуманный выбор вспомогательных веществ (в том числе веществ, маскирующих вкус, подсластителей и ароматизаторов), изменение размера частиц активной фармацевтической субстанции или вспомогательных веществ, выбор другой соли активной фармацевтической субстанции, покрытие оболочкой активной фармацевтической субстанции или готовой лекарственной формы, использование комплексообразователя (например, циклодекстринов) или для жидких форм лекарственных препаратов – уменьшение содержания свободной активной фармацевтической субстанции в растворе за счет выбора другой дозировки и связанного с ней изменения объема. Однако лекарственные препараты для детей не должны становиться слишком привлекательными для детей (например, подобными конфетам), поскольку это увеличивает вероятность случайного отравления.

Смешивание с пищей или напитками

111. По разным причинам может быть желательным применить лекарственный препарат для детей с пищей или напитками. Смешивание с пищей или напитками может быть направлено либо на маскировку вкусовой непривлекательности лекарственной формы в случаях, когда установлено, что она не может быть дополнительно улучшена, или при невозможности разработки альтернативных лекарственных форм. Смешивание также может быть применено в качестве

дополнительного способа улучшения приемлемости лекарственной формы для детей, в том числе для облегчения проглатывания приемлемого по вкусу лекарственного препарата. Независимо от причины, в регистрационном досье, в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) приводится анализ и обоснование допустимости смешивания лекарственного препарата с пищей или напитками.

112. Отсутствие рекомендаций по смешиванию с пищей или напитками не гарантирует, что лица, осуществляющие уход за ребенком, не будут использовать этот метод для введения лекарственного препарата. В связи с этим для каждого готового лекарственного препарата для детей, принимаемого внутрь, следует проанализировать допустимость его смешивания с обычной пищей и напитками, выбранными заявителем.

113. Различные виды пищи или напитков могут обладать разными свойствами и различаться по своему влиянию на лекарственный препарат для детей. Выбор заявителем пищи или напитков обосновывается с точки зрения их фактического влияния на свойства препарата (например, приемлемость лекарственной формы, совместимость и стабильность). Пища и напитки обычно являются нестандартизированными продуктами, и весь диапазон изменчивости невозможно изучить с помощью, например, исследований приемлемости и совместимости. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) приводятся четкие указания о том, в отношении каких пищевых продуктов и (или) напитков, (при наличии), подтверждена их пригодность для смешивания с лекарственным препаратом для детей. Если по результатам оценки смешивания с пищевыми продуктами или напитками установлена его нецелесообразность, соответствующие предупреждения включаются в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) вместе с объяснением оснований для такого предупреждения. Если смешивание с пищевыми продуктами или напитками не изучалось, информация об этом также указывается в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше). Во всех случаях следует указать, что медицинский работник или пользователь несет ответственность за любое смешивание, не указанное в инструкции по применению.

114. Пользователя следует проинструктировать, что в целях облегчения введения всей дозы лекарственный препарат допускается смешивать с небольшим количеством (например, одной ложкой) или другим обоснованным количеством пищевого продукта или напитка, и их необходимо принимать в течение определенного периода времени после смешивания. В исключительных случаях может потребоваться большее количество для обеспечения достаточной вкусовой привлекательности или растворения. Следует избегать применения больших количеств пищевых продуктов или напитков (

например, одной полной чашки, стакана или порции пищи) из-за опасности того, что ребенок не может или не желает принять все количество и, следовательно, не получит полную дозу лекарственного препарата. Если ожидается, что разжевывание лекарственного препарата повлияет на его приемлемость и (или) функциональные характеристики, в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) приводится информация о необходимости избегать пережевывания смеси лекарственного препарата с пищевыми продуктами или напитками.

115. Если иное не обосновано, с помощью соответствующих исследований следует подтвердить совместимость лекарственного препарата с пищевыми продуктами или напитками. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) четко указывается период времени, в течение которого лекарственный препарат после смешивания остается пригодным для применения, а также информация о любых ограничениях температуры пищевых продуктов или напитков.

116. Смешивание с пищевыми продуктами или напитками может повлиять на функциональные характеристики и фармакокинетические свойства препарата. Если предлагается смешивание с пищевыми продуктами и (или) напитками, следует проанализировать возможное влияние их на биофармацевтические характеристики лекарственного препарата. Может потребоваться оценка влияния на биодоступность лекарственного препарата, смешанного с пищевыми продуктами или напитками (в случае применимости к лекарственному препарату для детей), в зависимости от информации, полученной в результате исследований, проведенных во время разработки препарата, включая исследования у взрослых.

117. Если лекарственный препарат вводился после смешивания с пищевыми продуктами или напитками в клинических исследованиях, может не потребоваться дальнейшая оценка. Смешивание с пищей или напитками, как правило, не рекомендуется для лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества с узким терапевтическим диапазоном.

Х. Система упаковки (укупорки), мерное устройство, устройство для введения и упаковка

1. Общие подходы

118. Систему упаковки (укупорки) и устройство для введения лекарственного препарата следует разрабатывать с учетом их использования в целевой возрастной группе (группах). При совместном использовании они должны обеспечивать надлежащее применение лекарственного препарата.

119. Если не обосновано иное, системы упаковки (укупорки) для использования детьми подросткового возраста должны быть дискретными и переносными и, если это

целесообразно, позволять принимать индивидуальные дозы лекарственного препарата в школе, при занятии спортом и т. д. При необходимости в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) указывается, что лекарственный препарат следует использовать только в сочетании с указанным устройством для введения.

120. Целесообразно рассмотрение заявителями новых подходов по разработке упаковки и устройства для введения лекарственного препарата, улучшающих приемлемость лекарственной формы, способствующих соблюдению ребенком предписанного режима терапии и удобству в уходе за ребенком при одновременном снижении риска случайного ошибочного употребления.

121. Система упаковки (укупорки) должна позволять отличить лекарственный препарат от кондитерских изделий и игрушек для снижения его привлекательности для детей.

122. Следует рассмотреть на практике удобство системы упаковки (укупорки) и устройства для введения. Например, наименьший размер некоторых флаконов, используемых для жидких лекарственных препаратов для приема внутрь, не позволяет удалить все содержимое для приема внутрь с помощью шприца соответствующей длины. Для других контейнеров требуется шприцевый адаптер, позволяющий успешно извлекать все содержимое контейнера, представляющий собой втулку, устанавливаемую в горлышко флакона, в которую вставляется шприц для введения внутрь лекарственного препарата.

2. Содержимое контейнера

123. Содержащееся в контейнере количество лекарственного препарата следует обосновать с точки зрения:

а) рекомендаций в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) по дозированию и продолжительности его применения для всех целевых возрастных групп;

б) случайных ошибок дозирования, особенно риска десятикратного превышения дозы;

в) случайного проглатывания всего содержимого контейнера;

г) приемлемости этого количества лекарственного препарата для лечения ребенка.

3. Дозирующее устройство

124. Особое внимание следует уделить простоте и правильности введения лекарственного препарата. Также следует рассмотреть критичность дозы, например, наличие крутой кривой зависимости "доза – фармакодинамический ответ" или узкого терапевтического диапазона.

125. Если не обосновано иное, жидкие формы лекарственных препаратов для детей следует поставлять с дозирующим устройством. При определении правильности дозирования будут иметь значение физические характеристики жидкой формы лекарственного препарата по отношению к дозирующему устройству. Для обеспечения правильного дозирования проводится исследование лекарственного препарата совместно с дозирующим устройством.

126. В случаях, когда заявляется отсутствие необходимости поставлять дозирующее устройство вместе с лекарственным препаратом для детей следует подтвердить, что правильное дозирование достигается с помощью таких различных широкодоступных дозирующих устройств, как дозирующие устройства в виде ложек и стаканчиков. Указания для пользователей должны быть конкретизированы в отношении вида используемого дозирующего устройства (устройств).

127. Следует проанализировать соответствие устройства для введения возрасту пациента. Например, шприц для приема внутрь может обеспечивать более надежный способ введения жидкостей для приема внутрь в самых младших возрастных группах по сравнению с дозирующими устройствами в виде ложек и стаканчиков.

128. Следует оценить номинальный объем дозирующего устройства и его градуировку с точки зрения рекомендуемых доз, риска передозировки и получения меньшей дозы, а также доступности нескольких дозировок лекарственного препарата. При соответствующей очистке дозирующие устройства допустимо использовать многократно. Указание по очистке дозирующего устройства (устройств) включается в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш).

129. Если устройство специально сконструировано для введения правильных доз конкретного лекарственного препарата, например, дозирующее устройство в виде стаканчика для дозирования определенного количества гранул, наименование препарата отображается на дозирующем устройстве во избежание его случайного использования для других лекарственных препаратов.

130. Некоторые дозирующие устройства, такие как шприцы для введения внутрь лекарственных препаратов, могут содержать некоторое "мертвое пространство". Значимость "мертвого пространства" возрастает по мере уменьшения дозируемого объема, в связи с чем данный вопрос требует анализа. Следует подтвердить, что "мертвое пространство" незначимо для правильности дозирования при дозировании минимального требуемого объема. Неправильная промывка шприцев и игл может привести к соответствующей передозировке при введении требуемого объема лекарственного препарата. Следует оценить риск такой передозировки для здоровья ребенка. В соответствующих случаях в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш можно внести предупреждение о том, что нельзя промывать шприц и иглу.

131. Может потребовать особого внимания точность дозирующих устройств для лекарственных препаратов с крутой кривой "доза – фармакодинамический ответ" или узким терапевтическим диапазоном.

4. Другие устройства

132. Для путей введения, требующих использования специального устройства для введения, следует обосновать пригодность такого устройства для целевой возрастной группы (групп) (например, масок для лица, небулайзеров).

133. К аспектам, требующим анализа, относятся простота введения лекарственного препарата ребенком или лицом, ухаживающим за ним, затруднения при введении лекарственного препарата детям, не желающим этого, а также надежность устройства для введения в повседневной практике. Необходимое устройство для введения надлежит отпускать вместе с лекарственным препаратом, если только заявитель не может подтвердить, что такое устройство доступно в продаже.

XI. Информация для пользователя (общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш))

134. Заявители представляют однозначные указания для пользователя, обеспечивающие правильное и полное введение лекарственного препарата для детей. Такие указания учитывают различные сценарии введения лекарственного препарата детям от рождения до взрослого возраста. В ряде случаев следует предусмотреть указания как для лица, осуществляющего уход, так и для ребенка. В инструкции по медицинскому применению приводится подробная информация о введении лекарственного препарата детям, не желающим его принимать, особенно если полное соблюдение режима приема лекарственного препарата существенно влияет на результат терапевтического лечения.