

## NOVE MEĐUNARODNE SMJERNICE I UPUTE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA NA DJECI

MILAN STANULOVIĆ<sup>1,2</sup>, VID STANULOVIĆ<sup>1</sup>

Većina lijekova u prometu nije ispitana na odgovarajući način na djeci niti za većinu lijekova postoje odgovarajući farmaceutski oblici koji bi omogućili odgovarajuće doziranje. Rješenja o stavljanju lijekova u promet ne sadrže informacije o dozama i indikacijama za sve uzrasne skupine za koje se lijekovi koriste. Dakle, ne postoji znanstveni temelj za optimalnu primjenu lijekova kod djece. O ovoj činjenici pedijatrijska javnost glasno govori već od sredine 20. stoljeća, ali se planski izvedena ispitivanja nisu izvodila zbog lošeg tumačenja etičkih normi. U devedesetim godinama prošlog stoljeća u SAD je donijeto nekoliko propisa koji su imali svrhu da ohrabre, a za nove kemijske tvari i obvežu farmaceutsku industriju da ispita lijekove na djeci. U Europskoj uniji (EU) su tek u posljednje dvije godine donijeti zakonski propisi koji bi trebali doprinijeti promjeni nepovoljnog stanja u pedijatrijskoj farmakoterapiji. Moguća uloga Hrvatske i drugih zemalja koje čekaju prijem u EU u razvoju pedijatrijske farmakoterapije prema novim propisima odnosno zakonima Unije nije ograničena na zemlje EU. Ispitivanja se moraju obavljati kao u zemljama EU, ali i u suradnji s kvalificiranim istraživačima u zemljama kandidatima ili u trećim zemljama. Pedijatrijski odbor (PDCO) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) s veoma velikim ovlastima nije sastavljen po političkom "ključu", odnosno zastupnicima iz zemalja članica EU, već se oslanja na stručnost potencijalnih istraživača, koji mogu doprinijeti pedijatrijskoj farmakoterapiji. Mi pedijatri koji čekamo prijem naših zemalja u EU smo u ravnopravnom položaju s kolegama iz zemalja EU. Prema svojim dosadašnjim vezama s kolegama iz međunarodnih udruženja pedijatarata trebamo se uključiti u zbivanja na Europskoj sceni. Moćni PDCO je upućen na suradnju s Europskom mrežom kliničkih istraživača u pedijatriji i poziva nas na suradnju. Mreže pedijatrijskih istraživača su regionalne ili nacionalne. Npr. u V. Britaniji je tek nedavno uspostavljen European paediatric clinical trials network za provođenje kliničkih ispitivanja u svim pitanjima uporabe lijekova u pedijatriji. Tako se i delikatna etička pitanja za ispitivanja na djeci ne ograničavaju na sadašnje zemlje članice EU.

Deskriptori: PEDIJATRIJSKA KLINIČKA ISPITIVANJA, PEDIJATRIJSKI PROPIS EUROPSKE UNIJE, UPOTREBA LIJEKOVA IZVAN NAVEDENOG U TEKSTU UPUTSTVA

### Povijesni razvoj

Današnje stanje ispitivosti lijekova koje bi omogućilo njihovu optimalnu primjenu u pedijatriji je nedovoljno. Farmaceutski oblici pogodni za djecu još uvijek su nedovoljno raspoloživi. Razlog za tako loše stanje treba tražiti u činjenici, da je samo još u posljednjim desetlje-

ćima 20. stoljeća bilo rašireno vjerovanje da je neetički lijekove ispitivati na djeci (1, 2). Tek je u skorašnje vrijeme prihvaćen suprotan stav *da je neetički davati lijekove djeci, ako ti lijekovi nisu ispitani na pedijatrijskoj populaciji u razvojnoj fazi djeteta koji dati lijek prima*. Tako, prva rečenica Direktive Europske unije o kliničkom ispitivanju lijekova kod djece glasi " Djeci se ne smiju davati lijekovi koji nisu na odgovarajući način ispitani u toj uzrasnoj skupini." (3). Pokušaji zakonodavaca da se loše stanje ispitivosti lijekova kod djece, kao i da se za primjenu u pedijatriji razvijaju odgovarajući farmaceutski oblici ostali su bez željenog učinka.

Prvi takav pokušaj je bio "Pediatric Rule of 1994" od strane FDA koji je do-

zvoljavao ekstrapolaciju podataka o djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja kod odraslih na djecu (4). Ovaj korak je ostao bez željenog poboljšanja stanja u pedijatrijskoj farmakoterapiji, jer se pokazalo da je to jednostavno nemoguće bez kliničkih ispitivanja na djeci danog uzrasta. Tada se FDA odlučuje za sljedeći korak, i donosi "Pediatric Rule of 1998", zakon po kojem su ispitivanja na djeci obvezna za nove ljekovite kemijske tvari (New Medical Entity, NME) koje su u razvoju radi stavljanja na tržište te zahtijevaju da se novi lijekovi u tijeku ispitivanja radi stavljanje na tržište i prije stavljanja u promet ispituju istovremeno kako na odraslima, tako i na djeci (5). Dakle sve nove ljekovite tvari koje se ispituju u svrhu stavljanja u promet moraju u svom dosjeu sadržavati i svoj pedijatrijski dio.

<sup>1</sup>Accelsiors CRO and Consultancy Services

<sup>2</sup>Član Savjeta za obrazovanje u farmaceutskoj medicini

Adresa za dopisivanje:

Milan Stanulović

Prof. med. fakulteta u Novom Sadu u mirovini

Specijalist pedijatrije i kliničke farmakologije

Član Akademije Medicinskih nauka Srpskog

lekarskog društva

Council on Education in Pharmaceutical Medicine

www.ifapp.org

E-mail: milan.stanulovic@gmail.com

Akronim ili termin	Izvorni puni naziv	Značenje
BPCA	The Best Pharmaceuticals for Children Act	Zakon o najboljim lijekovima za djecu
CESP	Confederation of European Specialists in Paediatrics	Konfederacija europskih specijalista iz pedijatrije
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	Odbor za lijekove za uporabu kod ljudi
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (EMA)	Odbor za lijekove s patentnom zaštitom (EMA)
EMA	European Medicines Agency	Europska agencija za lijekove
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	Naziv za EMA do 2009.
EU	European Union	Europska unija
FDA	Food and Drug Administration	Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država
GCP	Good Clinical Practice	Dobra klinička praksa
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	Međunarodna konferencija za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za stavljanje u promet lijekova za upotrebu kod ljudi
ICH E11	Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) <a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199en.pdf</a>	Smjernica EU za klinička ispitivanja lijekova na djeci
MCRN	Medicines for Children Research Network	Mreža ispitivača za klinička ispitivanja na djeci
NME	New Medical Entity	Nova lijekovita kemijska tvar
Off-label use	Propisivanje lijeka za neodobrenu indikaciju	Izraz se koristi u zemljama s engleskim govornim jezikom
PDCO	Paediatric Committee (EMA)	Pedijatrijski odbor (pri EMA)
PIP	Paediatric investigational plan, to be approved by PDCP	Plan pedijatrijskog kliničkog ispitivanja, koji odobrava PDCO
PUMA	Paediatric-use marketing authorization	Rješenje o stavljanju u promet za uporabu u pedijatriji
WHO	World Health Organization	Svjetska zdravstvena organizacija

Traže se podaci o djelotvornosti i sigurnosti, kao i o farmakokinetici. Izuzeće od pedijatrijskih ispitivanja u pojedinim uzrastima se mora posebno tražiti uz obrazloženje. Godine 2004. u SAD se donosi napredniji, zahtjevniji Zakon o najboljim lijekovima za djecu (The Best Pharmaceuticals for Children Act - BPCA), iz 2002. prikazan na stranici svjetske mreže (5).

Ovi značajni koraci su ipak ostali bez željenog pozitivnog djelovanja na pedijatrijsku farmakoterapiju stoga, što nije obuhvatio sve lijekove koji su već u prometu, s isteklom patentnom zaštitom. Za oko 80 % do sada registriranih lijekova i dalje nije bilo ni dobro provedenih kliničkih ispitivanja niti pogodnih farmaceutskih oblika.

Bitna prekretnica se dešava godine tek 2007. godine u EU. Poslije višegodi-

šnjeg i mukotrpnog rada veoma utjecajno tijelo iz zakonodavstva o lijekovima EMEA, koja se od 2009. naziva EMA, donosi svoj *Propis* sa snagom zakona, koji je stupio na snagu 1. siječnja 2007. (6).

Pored svih odredbi američkog zakona ("Pediatric Rule of 1998"), koji se ograničava na lijekove u razvoju, europski *Propis* obvezuje proizvođače lijekova da i za ranije registrirane lijekove, odnosno one s isteklom patentnom zaštitom, prikupe podatke od značaja za pedijatrijsku farmakoterapiju i da na temelju tih podataka zatraže rješenje o stavljanju u promet za uporabu u pedijatriji lijekova kojima je istekla patentna zaštita ("Paediatric-use marketing authorization for off-patent products"), za koje se koristi akronim PUMA (5).

U *Propisu* (6) se kaže da je zajednička odgovornost industrije i odgovarajućih vladinih tijela da djeci osiguraju blagovremenu raspoloživost sigurnih i učinkovitih lijekova s točnim, znanstveno utemeljenim uputstvom za propisivanje. U *Propisu* se koristiti izraz "medicinski proizvod" gdje ćemo mi koristiti jednostavno riječ "lijek", pošto to više odgovara našoj uporabi riječi za taj pojam. Naime, *Medicinal product* je birokratski neologizam i u engleskom jeziku.

*Propis* obvezuje industriju i istraživače da za svako kliničko ispitivanje traže odobrenje na temelju podnijetog protokola ispitivanja. (PIP). Za sva pedijatrijska ispitivanja vodit će se registar, kojim se dobiva uvid u sva ispitivanja koja su u tijeku. Ovakvom transparentnošću se želi postići to, da ispitivanja koja nisu više potrebna, ni ne započnu.

Time će se smanjiti broj djece u ispitivanjima, a financijska sredstva i ograničeni ljudski resursi bit će usmjereni na otvorena pitanja.

Dakle, i u Europi i u SAD zakonski propisi traže da se ispituju učinkovitost i sigurnost lijeka kod djece, ako je utemeljeno pretpostaviti da proizvod može doprinijeti dobrobiti ove uzrasne grupe. Traži se također i da industrija razvije farmaceutske oblike pogodne za primjenu kod djece, pa čak i ako je vjerojatno da će količina lijeka koja će se koristiti na tržištu biti mala.

#### Etička razmatranja

Međunarodna koordinacijska tijela za klinička ispitivanja, kao Međunarodna konferencija za harmonizaciju propisa ICH, te stručna udruženja: Američka pedijatrijska akademija, Britanski kraljevski koledž za pedijatriju i Konfederacija europskih specijalista iz pedijatrije, odnosno Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP) su u tijeku posljednjih nekoliko godina objavili značajne smjernice o etičkim aspektima kliničkih ispitivanjima lijekova kod djece (7-12). Ti dokumenti su bitno promijenili odnose društvenog interesa i stručnih tijela prema pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima. Prihvaćen je stav da klinička ispitivanja lijekova na djeci uzrasta koja će lijek primati treba smatrati obveznim. Sve ta pravila i zahtjevi su jednoglasni po medicinskim i etičkim pitanjima. Etički odbori koji odobravaju ispitivanja procjenjuju stručnost ispitivača i vjerodostojnost davanja informirane suglasnosti roditelja/staratelja (engl. *consent*). Uvedeno je i traženje pristanka (*assent*) djeteta prema uzrastu primjerenog teksta za informiranost, po mogućnosti, ako uzrast to omogućuje, u pisanom obliku.

Ma kako važno bilo kliničko ispitivanje za društvenu zajednicu radi potvrđivanja ili opovrgavanja vrijednosti određenog postupka liječenja, pojedini ispitanici (kako u kontrolnoj tako i u ispitivanoj grupi), mogu biti izloženi neželjenim djelovanjima kao posljedica uključenja u ispitivanje. Roditelji ili staratelji djece uključene u ispitivanje trebaju biti svjesni pri davanju svoga in-

formiranog pristanka da dijete/ispitanik može pretrpjeti oštećenja, neprijatnosti, ili samo izloženo intervenciji uz korištenje podataka (13). U praksi ozbiljnija oštećenja kod ispitanika su rijetka. Djeca su zakonski ovisna od svojih roditelja odnosno staratelja, koji preuzimaju pravnu odgovornost u skladu sa zakonima zemlje u kojoj se vrše ispitivanja. Međutim, još 1977. godine Američka akademija za pedijatriju se založila da i djeca daju svoj pristanak, ako im to uzrast i stupanj razumijevanja traži da pored roditelja/staratelja koji daju suglasnost (9). U 1995. Američka akademija za pedijatriju objavljuje pod istim nazivom znatno opširniji tekst, gdje osim suglasnosti (*consent*), i pristanka (*assent*) uvode još jedan termin, dozvolu (*permission*) (9). Djecu treba obavijestiti o svome pravu da odbiju svoje učešće u ispitivanju, i da se zahtjev djeteta da istupi iz ispitivanja mora poštovati.

Ispitivanja lijekova kod djece treba u potpunosti slijediti Uputstvo za provođenje dobre kliničke prakse, poznato pod akronimom GCP, koje je stupilo na snagu 1997 (14). Ovaj temeljni opći dokument se dopunjava posebnim dokumentima koji se tiču ispitivanja kod djece, kao CMPC i ICH (3, 7). Helsinška deklaracija o provođenju biomedicinskih istraživanja na ljudima također ostaje temeljno pravilo ponašanja, koje se dopunjava s aspektima posebnim za djecu, u svom osvrtnu na ugrožene populacije (15).

#### Fiziološka i patofiziološka razmatranja

Na odraslima se ne mogu izvršiti ispitivanja lijekova koja bi u potpunosti pružila temelj za optimalnu primjenu tih lijekova kod djece. Razlog za to su fiziološke razlike između odraslih i djece, kao i stoga što djeca obolijevaju od drugih bolesti, ili bolesti imaju drugačiji tijek. Specifične uzrastom uvjetovane razlike su slijedeće (1, 16):

- Farmakokinetičke razlike: Kod nedonoščeta i donesenog novorođenčeta u prvim tjednima života, to su slabije vezivanje lijekova za bjelančevine plazme, sporo izlučivanje zbog nezrelosti funkcije kako metaboličkih putova biotransformacije lijekova

tako i bubrežne funkcije. Resorpcija je nepredvidljiva za većinu lijekova. U kasnom dojenačkom razdoblju i ranom djetinjstvu brzina metabolizma lijekova može biti brža po jedinici tjelesne mase ili površini tijela nego kod odraslih, što traži veće doze za postizanje istih koncentracija u plazmi (npr. fenitoina ili digoksina). Brže izlučivanje može nalagati češće doziranje.

- Promijenjeno farmakodinamsko reagiranje: Na ranim stupnjevima razvoja neke receptorske funkcije, efektorski sistemi i mehanizmi homeostaze, iako adekvatni za tu razvojnu fazu, nisu dovoljni da proizvedu farmakološko djelovanje.
- Procesi rasta i razvoja: Fizički i mentalni razvoj mogu se pod utjecajem lijekova promijeniti (npr. rast se usporava pod djelovanjem kortikosteroida, školski uspjeh je slabiji kod djece na antiepileptičkoj terapiji). Neka od neželjenih djelovanja nisu reverzibilna.
- Specifična patologija: Djeci su često potrebni lijekovi za bolesti koje se ne javljaju u odraslih, ili imaju različitu učestalost i tijek (npr. Otitis media, dijareja) ili neke maligne bolesti. Novorođenče ima svoje posebne zdravstvene probleme (nedostatak surfaktanta, deficit vitamina K, rano očitovanje prirodnih metaboličkih poremećaja).

Osim toga, podešavanje doza prema tjelesnoj masi ili površini tijela kod djece u usporedbi s odraslim osobama često je bespredmetno.

#### Dovođenje rizika ispitivanja lijeka na minimum

Ispitivači moraju prije početka ispitivanja biti u potpunosti upoznati sa svim pretkliničkim i kliničkim toksikološkim podacima koji mogu dovesti do neželjenih djelovanja. Ispitivanja koja su obavljena na odraslima mogu pružiti podatke koji će pomoći u uspostavi odgovarajućih protokola za mlađe populacije. Treba imati u vidu i mogućnost polimorfizma u metabolizmu lijekova. Ovaj

redosljed razmatranja treba uključiti ili predvidjeti mogućnost nastanka neželjenih učinaka koje se ne javljaju izvan novorođenačkog perioda (retinopatija nedonoščeta, ikterus bazalnih ganglija mozga (kernikterus), sindrom sivog novorođenčeta s kloramfenikolom, obojnost zubi s tetraciklinima).

Kao i kod ispitivanja na odraslima, protokol treba sastaviti tako da minimalni broj ispitanika pruži pouzdan i statistički značajan zaključak. Samo je dobro pripremljen protokol etički prihvatljiv, jer će pružiti podatke na malom broju ispitanika izloženih minimalnom riziku. Isto tako, u dobrom protokolu djeca kao ispitanici nisu izloženim brojnim invazivnim ili bolnim postupcima i postupcima koji mogu izazvati strah kod djeteta. Potrebne analitičke metode koje se provode s tjelesnim tekućinama treba prilagoditi na male količine uzorka, uz pomoć metoda suvremene analitičke kemije. Protokol ispitivanja i kvalifikacije ispitivača za izvođenje studije treba procijeniti i odobriti etički odbor.

#### Klasifikacija djece prema uzrastu i stupnju zrelosti

Klasifikacija djece prema uzrastu i stupnju zrelosti je veoma korisna kod ispitivanja lijekova. Uzrast treba biti točno poznat za danu populaciju da se može prikupiti dovoljno reprezentativni uzorak. Kako je razvoj kontinuirani proces s individualnim varijacijama, uključivši i spol, standardiziranje prema uzrastu nužno mora uključiti izvjestan stupanj proizvoljnosti i heterogenosti. Međutim, utvrđivanje uzrasnih grupa ipak pomaže istraživaču koji će provesti ispitivanje, propisivaču koji će koristiti te rezultate ispitivanja u svom kliničkom radu, ljekarniku koji treba pripremiti i izdati lijek, kao stručnim tijelima odgovornim za procjenu kvalitete studije, validnosti zaključaka i donošenje odluke o stavljanju lijekova u promet. Za djecu treba pripremiti i odgovarajuće farmaceutske formulacije, kao što su to sirupi pri oralnoj primjeni ili posebni inhalatori za inhalacijsku primjenu.

CMPC predlaže određene uzrasne kategorije, koje su uglavnom u suglasnosti i s kod nas ranije predloženim uzra-

snim kategorijama od značaja za farmakoterapiju (3, 17, 18).

1. Nedonošče s gestacijskim uzrastom manjim od 36 tjedana: Treba imati na umu da je gestacijski uzrast važniji od tjelesne mase kod većine farmakokinetičkih (raspodjela zapremina, bubrežno izlučivanje, metabolizam lijekova) i niz farmakodinamskih odrednica.
2. Doneseno novorođenče uzrasta 0 -27 dana: Osim pedijatrima dobro poznatih specifičnosti koje pokazuju i nedonoščad (osjetljivost respiracijskog centra na depresivne lijekove, malu funkciju bubrega uz visoku aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronske osi, visok sadržaj tjelesne vode i dr.), ostale opasnosti predstavljaju: povećana prolaznost krvno-moždane barijere; brzina transdermalne resorpcije; visok odnos površine tijela prema tjelesnoj masi; promjene vezivanja za bjelančevine plazme; brze promjene bubrežne funkcije; teškoće u utvrđivanju mehanizma toksičnosti.
3. Dojenčad i mala djeca (uzrast 28 dana do 23 mjeseca): U ovom se periodu završava sazrijevanje središnjeg živčanog sustava i mijelinizacija postaje potpuna. Razvija se i imuni sustav. Nije moguće vršiti ekstrapolaciju kapaciteta za metabolizam lijekova iz tjelesne mase jer su odnosi mase jetre i drugih organa prema tjelesnoj masi različiti i brzo se mijenjaju.
4. Djeca (uzrast 2 do 11 godina): U ovom uzrasnom periodu djeca prolaze značajne faze u svome psihomotornom razvoju. Taj razvoj mogu poremetiti lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav. Tjelesni rast i razvoj teče konstantnom brzinom. U praćenju djelovanja lijeka treba uključiti neke od ovih odrednica, kao rast skeleta, porast tjelesne mase, praćenje izostanaka s nastave i školski uspjeh. Pri planiranju ispitivanja treba biti svjestan o interindividualnim razlikama unutar iste uzrasne grupe, kao i mogućim razlikama u brzini metabolizma lijekova u odnosu na odrasle.
5. Adolescenti: Detaljan dokument EU Etička razmatranja o kliničkim ispi-

tivanjima na djeci sadrži 12.500 riječi (19). Nema u literaturi opće prihvaćene uzrasne granice za adolescentno doba. Granice određuju pored godina uzrasta i psihosocijalna zrelost tih mladih osoba, koje su "prestare za pedijatra, a premlade za internistu" (20, 21). To je period spolnog sazrijevanja i psihosocijalnog razvoja. Klinički ispivači trebaju biti svjesni rizika od eksperimentiranja adolescenata s psihotropnim supstancama.

#### Odredbe od interesa za zemlje bivše SFRJ

Moguća uloga Hrvatske i drugih zemalja bivše Jugoslavije u razvoju pedijatrijske farmakoterapije u skladu s novim *propisima* odnosno zakonima Unije nije ograničena na zemlje EU. Prema izvornom dokumentu ispitivanja se *moraju* obavljati u zemljama EU i u suradnji s kvalificiranim zemljama kandidatima ili u trećim zemljama (22).

Pedijatrijski odbor (PDCO, pri EMA) s veoma velikim ovlastima nije sastavljen po političkom "ključu", odnosno zastupljenosti iz zemalja članica EU, već se oslanja na stručnost potencijalnih istraživača koji mogu doprinijeti pedijatrijskoj farmakoterapiji. Mi pedijatri iz zemalja koje čekamo prijem naših zemalja u EU smo u ravnopravnom položaju s kolegama iz zemalja EU. Prema svojim dosadašnjim vezama s kolegama iz međunarodnih udruženja pedijatara trebamo se uključiti u zbivanja na Europskoj sceni. Moćni PDCO je upućen na suradnju s Europskom mrežom kliničkih istraživača u pedijatriji i poziva nas na suradnju. Mreže pedijatrijskih istraživača su regionalne ili nacionalne. Npr. u V. Britaniji je nedavno uspostavljen *European paediatric clinical trials network*, za provođenje kliničkih ispitivanja u svim pitanjima upotrebe lijekova u pedijatriji (23). Tako, i delikatna etička pitanja za ispitivanja na djeci se ne ograničavaju na sadašnje zemlje - članice EU (24).

#### Zaključak

Nedovoljni stupanj ispitivosti lijekova koje bi omogućilo njihovu optimalnu primjenu kod djece postalo je predme-

tom interesa najutjecajnijih organizacija svijeta u području lijekova, kao FDA, EMA i ICH.

I američka i europska tijela izdala su smjernice sa snagom zakona i direktive koje reguliraju i potiču klinička ispitivanja lijekova u pedijatriji. Navedene agencije ne samo da od industrije traže podatke od značaja za pedijatrijsku farmakoterapiju, već i nude industriji metodološku i administrativnu pomoć da provedu ispitivanja lijekova gdje je to za pedijatriju neophodno. Europska unija će za mrežu pedijatrijskih kliničkih farmakologa angažirati javne fondove, kao i stručnu pomoć pri započinjanju kliničkih ispitivanja na djeci.

Ključni korak naprijed nastupio je donošenjem *Propisa* EU (6). Svojim donošenjem *Propis* nije odmah riješio sva neriješena pitanja pedijatrije farmakoterapije, ali je stvorio preduvjete da se ta pitanja riješe. EU kao država sa svojom moći prinude nametnula je farmaceutskoj industriji obvezu da za svaki lijek koji želi održati na tržištu u dogledno vrijeme pribavi rješenje o stavljanju u promet za uporabu u pedijatriji, sa svim podacima od značaja za pedijatrijsku farmakoterapiju.

*Propis* se nadograđuje na *Etička razmatranja o kliničkim ispitivanjima na djeci*, o specifičnostima adolescenata i dopunjava opće smjernice o GCP-u, Helsinškoj deklaraciji i opći propis EU o kliničkim ispitivanjima (14, 15, 18-22).

#### LITERATURA

- Stanulović M. Karakteristike ispitivanja lijekova kod trudnica i dece. U B. Vrhovac (urednik), Kliničko ispitivanje lijekova, Školska knjiga Zagreb, 1984. pp. 208-40.
- Stanulović M, A. Sabo i N. Rončević. Klinička farmakologija dečjeg uzrasta, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1991.
- CMPC 1997 : Committee for Proprietary Medicinal Products: Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMC/EWP/95), pristupljeno 05. 03. 2010.
- Code of Federal Regulations; 43:786. Protection of human subjects - proposed regulations on involving children.
- Code of Federal Regulations; 48:114. Additional protection for children involved as subjects in research. <http://www.bio.org/reg/action/pedhist.asp> pristupljeno 10. jan. 2008.
- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) Official Journal L 378, 27/12/2006 P. 0001 - 0019 <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> pristupljeno 10. februara 2008.
- ICH: E11 Harmonized Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.
- American Academy of Pediatrics: Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate of Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics 60: 91-101, 1977.
- American Academy of Pediatrics: Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate of Drugs in Pediatric Populations (RE9503). Pediatrics 95: 286-94, 1995.
- Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Arch Dis Child 2000; 82: 177-82.
- CESP (Confederation of European Specialists in Paediatrics). Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants. Draft 1. 31, September 2000.
- CESP (Confederation of European Specialists in Paediatrics). Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Third draft, June 2001.
- Cohen NH, Poland RL. Ethics of Drug Research in Children. In SJ Yaffe and JV Aranda, eds. Pediatric Pharmacology, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1992: 10-21.
- Smernica za dobru kliničku praksu: konsolidovana prema međunarodnoj konferenciji za harmonizaciju (ICH/135/95), stepen 5.
- Helsniška deklaracija o sprovođenju biomedicinskih istraživanja na ljudima, verzija od 2008. <http://www.wma.net/e/policy>.
- Rane A: Drug disposition and action in infants and children. In SJ Yaffe and JV Aranda, eds. Pediatric Pharmacology, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1992: 10-21.
- Stanulović M, Stanulović V. Klinička ispitivanja na djeci: međunarodne smjernice. In M. Prostran et al, Editors, Farmaceutska medicina, Hemofarm AD, Vršac, 2009; 425-32.
- Permala S, Mohamed Azmi Hassali M, Awaisu A, Shafie AA. Dosing information in a standard drug reference: Are pediatrics still therapeutically neglected. Pediatrics International 2009; 52: 290-5.
- Ethical considerations for clinical trials performed in children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/paed Ethics consultation20060929.pdf> pristupljeno 10. jan. 2008.
- Kapor-Stanulović N. Na putu ka odraslosti, drugo dopunjeno izdanje, Zavod za udžbenike, Beograd, 2007.
- WHO. Young People's Health - a Challenge for the Society. Techn.Rep.Ser. No.731, Geneva, 1986.
- [www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con2025602.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con2025602.pdf), pristupljeno 02. 03. 2010.
- <http://mcrn.org.uk/>, Medicines for Children Research Network (MRCN), pristupljeno 02. 03. 2010.
- Directive 2001/20/EC OF the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Official Journal L 121, 1/5/2001 p. 34 - 44). [Http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf) pristupljeno 01. 03. 2010.

### Summary

#### NEW INTERNATIONAL GUIDELINES AND DIRECTIVES FOR CLINICAL INVESTIGATIONS IN CHILDREN

M. Stanulović, V. Stanulović

*Most currently marketed medicines were not adequately investigated in children nor are the pharmaceutical forms available enabling appropriate administration. Marketing authorization approvals do not contain information on dosages and indications for all age groups. Therefore, there is no scientific basis for the optimal use of medicines in children. Paediatric community has been debating this issue since the mid-20th Century but trials were not carried due to poor interpretation of ethical norms. In the 1990's the United States issued several regulations intending to encourage and mandate the pharmaceutical industry to investigate new chemical entities for children, but with inadequate effects.. The European Union (EU) only recently passed legislation which should contribute to changing the unfavorable situation in pediatric pharmacotherapy. The possible role of Croatia (and other countries awaiting EU membership) in the development of pediatric pharmacotherapy according to new EU regulations is not limited to EU countries. Studies should be performed both in the EU, in cooperation with qualified researchers and in the candidate or third countries. Paediatric Committee (PDCO) at the European Medicines Agency (EMA) with is not created on political basis, i.e. the representation of the EU member states, but relies on the expertise of potential researchers who can contribute paediatric pharmacotherapy. We pediatricians from countries awaiting EU membership are at equal terms with colleagues from EU countries and should join the paediatric research network on the European stage. The powerful PDCO is bound to collaborate with the European network of clinical research in paediatrics and calls us to cooperate. Paediatric research networks exist on regional or national level; e.g. Great Britain has only recently established European pediatric clinical trials network for conducting clinical trials on all matters of drugs use in pediatrics. Thereby. the delicate and ethical issues of research on children are not limited to the current EU member states.*

Descriptors: PEDIATRIC CLINICAL INVESTIGATIONS, PAEDIATRIC REGULATION OF EUROPEAN UNION, OFF-LABEL USE OF MEDICINES