

MYKOLO RÖMERIO UNIVERSITETO  
TEISĖS FAKULTETO  
BIOTEISĖS KATEDRA

LINA BATULEVIČIENĖ  
Dieninio sk. Bioteisės studijų programos 5-01 gr. studentė

**VAIKŲ KLINIKINIAI TYRIMAI. TEISINĖ SITUACIJA ES**

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas-  
Prof. D. Stakišaitis

Konsultantas-  
Doc. J. Juškevičius

Vilnius, 2006

## TURINYS

ANOTACIJA.....	4
ANNOTATION.....	5
ĮVADAS.....	6
1. GALIMI VAIKŲ TEISIŲ PAŽEIDIMAI DĖL KLINIKINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ TYRIMŲ STOKOS.....	13
1.1. Vaikų klinikinių vaistinių preparatų tyrimų aktualumas.....	15
1.2. Vaikai – pacientai, kuriems reikalingi vaistai.....	15
1.3. Vaikų gydymo situacija šiandien.....	18
1.4. Ne pagal indikaciją išrašytų vaistinių preparatų naudojimas vaikams.....	18
1.5. Vaistų, skirtų vaikams, saugumas.....	19
1.6. Pediatrijos formuluočių tinkamumas.....	20
1.7. Kritiniai poreikiai.....	20
1.8. Kiti pediatriinės terapijos ypatumai.....	22
1.9. Vaistai vaikams besivystančiose šalyse – dėmesio reikalaujanti problema.....	22
2. KLIŪTYS IR SUNKUMAI VYKDANT VAIKŲ KLINIKINIUS TYRIMUS.....	24
2.1. Farmakokinetiniai tyrimai.....	24
2.2. Veiksmingumo tyrimai.....	25
2.3. Rizikos ir streso minimizavimas.....	25
2.4. Finansinės aplinkybės.....	25
2.5. Kliūtys pediatrijoms tyrimams.....	26
2.6. Vaistinio preparato formuluotės kūrimas.....	26
2.7. Stabilumo tyrimai.....	28
2.8. Priešklinikiniai saugumo tyrimai (toksikologija).....	29
2.9. Klinikinių tyrimų programa.....	29
2.10. Gamyba.....	30
2.11. Kontrolė.....	31
2.12. Ilgalaikė veikla ir poregistracinė priežiūra.....	31
2.13. Naujausi moksliniai tyrimai ir technologijos.....	32
2.14. Etiniai klausimai.....	32
2.15. Pediatrijoms tyrimų optimizavimas: THK rekomendacijos (E11).....	35

3. PEDIATRINIŲ KLINIKINIŲ TYRIMŲ SKATINIMO IR KONTROLĖS SCHEMA JAV .....	37
4. ES TEISĖS AKTAI IR KITI DOKUMENTAI, REGLAMENTUOJANTYS PEDIATRINIUS KLINIKINIUS TYRIMUS .....	39
4.1. Dabartinė situacija ES.....	40
4.2. Siekiant specifinės kontrolės sistemos Europoje.....	41
4.3. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) NR. .../2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 .....	43
4.4. Kuriant pasaulinę vaikų vaistų kontrolės sistemą.....	47
IŠVADOS.....	46
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	47
SANTRAUKA .....	53
SUMMARY .....	54
PRIEDAS .....	55

## ANOTACIJA

Pediatrijoje naudojamų vaistų pasirinkimas yra ribotas – vaistai nėra ištirti ir neregistruotos jų indikacijos vaikams gydyti, dažnai išrašomi nelicenzijuoti ar ne pagal tikrąją paskirtį skirti vaistai.

Šiuo darbu siekiama išsiaiškinti galimus vaikų teisių pažeidimus, atsirandandančius dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų stokos; vertinama vaikų klinikinių tyrimų vykdymo problematiškumas; analizuojami JAV, ES ir LR teisiniai aktai, reglamentuojantys pediatrijos farmakologiją, jų kaita bei pediatrijos problemų sprendimo būdai.

Vaikų klinikiniai tyrimai ribojami procedūrinių, teisinių, finansinių, etinių problemų, todėl šiuo metu ES remiasi JAV patirtimi keičiant teisinę bazę, kuri paskatintų farmacijos įmones plėsti veiklą pediatrijoje.

**Raktažodžiai** – vaikų teisės, klinikiniai tyrimai, vaistiniai preparatai, Europos Sąjunga.

## ANNOTATION

The medicines use to treat children have not been tested, unlicensed and authorised for their use. In accordance with this opinion, we analyse the possible breach of children rights, considered the problems of clinical trials for children, legal acts of the States, European Union and Republic of Lithuania that regulates paediatric pharmacology process, alternation and resolution.

The clinical trials in children are restrictive by technical barriers, legal difficulties, financial problems and ethical issues, because the paediatric population represents a vulnerable subgroup. In the US, a law that offered incentives for industry to perform studies in children led to a big increase in children's research. Similar legislation is being considered in the European Union and, following passage, is likely to result in an increased demand for research capacity in studies involving children.

**Key words:** children's rights, clinical trials, medicines, European Union.

## IVADAS

Vaikų teisių apsauga yra sudėtinė visos žmogaus teisių sistemos dalis. Vaikų ir jaunimo teisės įtvirtintos tiek specialiai tam skirtais tarptautiniais ir nacionaliniais teisės aktais, tiek ir civiliniais, baudžiamaisiais, darbo, socialinės apsaugos ir kitais įstatymais. Jungtinių tautų Vaiko teisių konvencija<sup>1</sup> – pagrindinis tarptautinis vaiko teises reglamentuojantis dokumentas. Lietuva 1992 m. sausio 5 d. prisijungė prie 1989 m. Jungtinių Tautų Vaiko teisių konvencijos, kurią Lietuvos Respublikos Seimas 1995 m. liepos 3 d. ratifikavo. Prisijungdama prie Konvencijos, Lietuva įsipareigojo pasaulio bendruomenei imtis visų reikiamų teisinių, administracinių ir kitų priemonių vaiko teisėms įgyvendinti, gerbti ir garantuoti visas Konvencijoje numatytas vaiko teises.<sup>2</sup>

Lietuvos Respublikos įstatymai pradėti derinti atsižvelgiant į numatytas Konvencijoje nuostatas. Lietuvos Respublikos Seimas, stiprindamas vaiko teisių apsaugą šalyje ir nustatydamas suderintus su šalies Konstitucija ir tarptautinėmis normomis, 1996 m. kovo 14 d. priėmė Lietuvos Respublikos Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymą<sup>3</sup>. Šis įstatymas užtikrina pagrindines vaiko teises, laisves ir pareigas bei šių teisių ir laisvių apsaugos gynimo garantijas Lietuvoje. 2003 m. gegužės 20 d. Lietuvos Respublikos Seimas, įvertinęs, jog vaiko gerovės valstybės politikos koncepcija yra visavertis vaiko apsaugos, jo gerovės, kaip vienos iš valstybės atsakomybės funkcijų, įgyvendinimo pirmasis žingsnis, nutarė patvirtinti Vaiko gerovės valstybės politikos koncepciją.

Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymo 7–9 straipsnių ir Civilinio kodekso 3.161 straipsnio 1 dalies nuostatos įtvirtina pagrindinius vaiko teisių principus: gyventi, sveikai augti, nuo gimimo turėti vardą ir pavardę. Tai yra prigimtinių vaiko teisių, kurios privalo būti saugomos nuo vaiko gimimo momento. Vaiko teisę gyventi ir sveikai augti, teisę į individualybę įtvirtina ir Europos žmogaus teisių ir pagrindinių laisvių konvencija, ir minėta Jungtinių Tautų Vaiko teisių konvencija. Teisės normomis, įtvirtinančiomis neatimamą vaiko teisę gyventi ir augti, valstybės įsipareigojimus užtikrinti reikiamą medicinos pagalbą ir sveikatos apsaugą visiems vaikams, draudimą vykdyti bandymus ir eksperimentus su vaiku, galinčius pakenkti jo gyvybei, sveikatai, normaliam asmenybės vystymuisi, garantuojančiomis vaikui teisę naudotis tobuliausiomis sveikatos sistemos paslaugomis ir ligų gydymo bei sveikatos atstatymo

---

<sup>1</sup> Vaiko teisių konvencija. (Convention on the Rights of the Child) Priimta GA 44/25 rezoliucija pagal trečiąjį komiteto pranešimą. Valstybės žinios 1995; 60:1501.

<sup>2</sup> Bačiulytė K., Zaborskis A. Požiūris į vaiko sveikatą Jungtinių Tautų Vaiko teisių konvencijoje. Kaunas; 2004; 40(8)

<sup>3</sup> Lietuvos Respublikos Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymas. Valstybės žinios 1996. Nr. I-1234

priemonėmis, siekiama apsaugoti pagrindinę vaiko teisę – teisę gyventi ir sveikai augti bei nuo gimimo būti laikomam atskira, savarankiška, turinčia visas žmogaus teises individualybe.

Minėtos teisės ir kitų vaiko teisių užtikrinimas ir realizavimas yra prioritetinga imperatyviai teisės aktuose įtvirtinta vaiko tėvų pareiga. Tačiau ši pareiga neribojama, nekvestionuojama tarptautiniuose ir nacionaliniuose teisės aktuose įtvirtintų valstybės įsipareigojimų vaikų teisių apsaugos srityje. Be minėtų teisės aktų, Lietuvos Respublikos Konstitucijos 38 straipsnio 2 dalyje įtvirtinta pareiga valstybei saugoti ir globoti šeimą, motinystę, tėvystę ir vaikystę, 39 straipsnio 3 dalyje nurodoma, kad nepilnamečius vaikus gina įstatymas. Remiantis tuo, teigtina, kad valstybė, priimdama įstatymus ir savo veikla sudarydama sąlygas vaikų teisių įgyvendinimui, taip pat turi imtis konkrečių priemonių, kad šios teisės nebūtų pažeidžiamos. Šią nuostatą patvirtina ir Vaiko teisių konvencijoje, Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatyme ir Civiliniame kodekse įtvirtintas vaiko interesų prioritetiškumo, vaiko interesų ir gerovės prioriteto visose valstybės ir visuomenės gyvenimo srityse principas.

Vaikai turi ir kai kurių išskirtinių teisių, o dalis visuotinių teisių, priskirtų vaikams, įgauna papildomų aspektų<sup>4</sup>. Konvencijoje nustatyta beveik 50 vaiko teisių. Svarbiausios iš jų, kurios turi išskirtinę reikšmę jauno žmogaus socialinės raidos procesui: teisė gyventi, augti, teisė mokytis, teisė į gerbūvį, teisė būti saugiam, teisė būti individualiu ir turėti asmeninį gyvenimą, teisė į asmens laisvę, bei būsto neliečiamybę, teisė į valstybės paramą ir (ar) išlaikymą, taip pat teisė į gyvenamąją vietą, poilsį ir laisvalaikį. Vaikas taip pat turi teisę į nuosavybę, socialines teises bei teisę dalyvauti plėtojant ir įgyvendinant vaiko teisių apsaugos programas. Etninėms mažumoms priklausantys vaikai turi teisę kalbėti gimtąja kalba bei teisę turėti savą kultūrą, tradicijas ir t.t. Turintys pabėgėlio statusą vaikai taip pat turi teisę į pagalbą ir apsaugą. Svarbi yra ir vaiko teisė į sveikatą, sveiką aplinką ir tinkamą sveikatos priežiūrą. Konvencijoje vaiku laikomas kiekvienas žmogus, neturintis 18 – os metų, jei pagal įstatymą jo pilnametystė nepripažinta anksčiau (1 straipsnis).

Visos vaiko teisės gali būti garantuojamos griežtai laikantis šių principų:

- vaiko teisėtiems interesams prioritetas turi būti teikiamas visur ir visada;
- vaikas turi teisę naudotis visomis, jam LR Konstitucijos ir kitų įstatymų suteiktomis vaiko teisėmis;
- visi vaikai turi vienodas teises. Nė vienas vaikas negali būti diskriminuojamas dėl jo lyties, amžiaus, tautybės, odos spalvos, vartojamos kalbos, išpažįstamos religijos, požiūrių, socialinio, materialinio ar šeimyninio statuso, sveikatos būklės, tėvų ar kokių nors kitų aplinkybių;

---

<sup>4</sup> Lindstrom B. For the best interests of the child-UN Convention on the rights of the child. In: Lindstrom B, Spencer N, editors. Social paediatrics. Oxford; 1995. p. 36-44

- kiekvienam vaikui – tiek dar prieš gimstant, tiek gimus - turi būti užtikrintos sveikos ir normalios fizinio ir protinio vystymosi sąlygos. Vaikas turi teises tobulėti dvasiškai ir dalyvauti socialiniame gyvenime;
- nė vienas vaikas negali būti paliktas be gyvenamosios vietos, minimalių, išgyventi reikalingų, reikmių, apsaugos ar rūpesčio;
- negali būti pripažįstamos vaiko teisėms nusižengiančios sutartys bei pateisinami, vaiko, teises ir laisves ribojantys aktai;
- tiesioginė atsakomybė už vaiko teisių priežiūrą ir apsaugą tenka jo tėvams arba globėjams.

Valstybės, dalyvaujančios Konvencijos įgyvendinime, pripažįsta kiekvieno vaiko teisę gyventi; užtikrina didžiausią galimybę vaikui gyventi ir būti sveikam (6 straipsnis). Kiekvieno žmogaus teisė gyventi – pagrindinė teisė, kuria remiasi visos kitos teisės, laisvės ir pareigos. Lietuvos Respublikos Konstitucijos 19 straipsnis skelbia: „Žmogaus teisę į gyvybę saugo įstatymas“. Žmogaus gyvybė ir orumas sudaro asmenybės vientisumą, reiškia žmogaus esybę. Gyvybė ir orumas yra prigimtinės žmogaus savybės, todėl negali būti traktuojamos atskirai. Taigi žmogaus gyvybė ir orumas, kaip išreiškiantys žmogaus nepaprastą esmę, turi viršenybę įstatymo atžvilgiu.

Kasmet apie 12 mln. vaikų miršta nuo įvairių ligų, tokių kaip pneumonija, diareja, maliarija, tymai ir kt. Kai kuriose pasaulio šalyse vienas iš keturių vaikų tegyvena iki penkerių metų. Dauguma šių vaikų gyvena vargingose šeimose, neturinčiose pakankamai maisto, negauna sveikatos priežiūros paslaugų, kurios suteiktų jam galimybę išaugti sveikam. Pasaulyje plinta ŽIV/AIDS. Dauguma vaikų miršta, o efektyvi prevencija ir sveikatos gydymo priemonės galėtų apsaugoti nuo mirties.<sup>1</sup> Daugiau kaip 80 procentų pasaulio vaikų dabar yra skiepijami nuo mirtinų ligų, tokių kaip poliomielitas. Priimta Vaiko teisių konvencija iškelė naują viziją tiems, kurie stengiasi pagerinti vaikų sveikatą. Akcentuojama vaikų teisė į aukščiausio lygio sveikatos priežiūros prieinamumą, o valstybių dalyvių įsipareigojimas – garantuoti šią teisę, didesnę dėmesį kreipiant į sveikatos aprūpinimą, aprėpiantį ne tik civilines, bet ir socialines bei ekonomines teises.

### **Temos aktualumas ir problematika**

Tyrimai, ieškant naujų gydymo metodų ar medikamentų, yra visiškai įprasti. Tai – medicinos pažangos varomoji jėga. Šiuolaikinė medicina priklauso nuo mokslinius tyrimus aktyviai palaikančios politikos, nors jos raida pastaraisiais dešimtmečiais ir buvo netolygi. Joks

---

<sup>1</sup> Vaiko teisių konvencija. (Convention on the Rights of the Child) Priimta GA 44/25 rezoliucija pagal trečiąjį komiteto pranešimą. Valstybės žinios 1995;



naujas gydymo laimėjimas negali būti pripažintas, jei jis nebuvo visapusiškai ištirtas ir išbandytas su žmonėmis. Šiais laikais naujų metodų patikimumui reikia vis sudėtingesnių klinikinių tyrimų ir jų rezultatų registravimo protokolų.<sup>5</sup>

Šiuo metu Europoje daugiau kaip 50 procentų vaikams skirtų vaistų, kuriais gydytojai galėtų gydyti sergančius vaikus, pasirinkimas yra ribotas. Vaistai nėra ištirti ir neregistruotos jų indikacijos. Europos vaikų sveikata ir gyvenimo kokybė gali nukentėti dėl to, kad jiems skirti vaistai yra nepakankamai ištirti.<sup>6</sup> Šimtas milijonų asmenų, t. y. vienas penktadalis Europos Sąjungos, sudarytos iš 25 valstybių, gyventojų yra jaunesni nei 18 metų.<sup>7</sup> Kodėl gi gydytojai paskiria vaikams vaistus, kurie nėra specialiai jiems skirti? Taip yra ne dėl kompetencijos stokos, bet dėl to, kad dažniausiai tokių vaistų nėra. To priežastys labai įvairios.

Visų pirma daugelis suaugusiesiems sukurtų vaistų, prieš skiriant vartoti mažiesiems pacientams, turi būti ištirti klinikinių tyrimų metu gydant vaikus ir pagaminti specialiai vaikams skirtų vaisto formų pavidalu. Negali būti nė kalbos, kad iki šešerių metų amžiaus vaikai, kuriems reikia skystos formos arba kietos vaisto formos, būtų verčiami nuryti didžiules kapsules ar tabletes. Daugelį metų buvo galvojama, kad vaikai – tai maži suaugusieji ir jiems vaistų dozes reikia skirti atsižvelgiant į jų svorį. Toks traktavimas yra netinkamas dėl kelių priežasčių – psichologinių ir fiziologinių, kurių pokyčius lemia vaikų vystymasis ir augimas. Todėl prieš tyrimus su vaikais vaisto metabolizmo produktai turi būti gerai ištirti ir išstudijuotas galimas jų poveikis.<sup>8</sup>

Vaikų sveikata yra sveikatos apsaugos politikos prioritetas. Ar galima manyti, kad vaikams išrašyti vaistai, kurie yra skirti suaugusiems yra etiškesnis dalykas nei teisės aktų kontroliuojami ir reglamentuojami vaikų klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai? Kai kuriems vaikams tokių išrašytų vaistų vartojimas tampa „laukiniais“ bandymais, nes jų poveikis sveikatai lieka nežinomas. Taip pat nereikia slėpti vaikų, sergančių chroniškėmis ligomis, situacijos – jie priversti metų metus vartoti nepakankamai ištirtus jiems pritaikytus vaistus ir likusį gyvenimą jausti tokio vartojimo padarinius.

Vaiko organizmas nėra toks pat kaip suaugusiojo, jo medžiagų apykaita yra kitokia. Nepakanka pakeisti dozę, atsižvelgiant į paciento svorį. Išlieka rizika perdozuoti ar vartoti per mažą dozę. Vaistų poveikis suaugusiajam ir vaikui nebūtinai yra vienodas. Vaikai auga, kinta jų svoris ir ūgis, organų funkcionavimas bei psichika. Neišnešiotas naujagimis, naujagimis (nuo 0 iki 27 dienų), krūtimi maitinamas kūdikis (nuo 28 dienų iki 23 mėnesių), vaikas (nuo 2 iki 11

<sup>5</sup> Bioetika Europoje / A. Rogers, D. Durand de Bousingen. – Vilnius: Kultūra, 2000. – 57 p

<sup>6</sup> <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>. Apsilankymo laikas: 2006-06-03

<sup>7</sup> <http://europe.eu.int/>. Apsilankymo laikas: 2005-11-14

<sup>8</sup> Driscoll MS, Ludden TM, Casto DT, Littlefield LC. Evaluation of theophylline pharmacokinetics in pediatric population using mixed effects models. *J. Pharmacokinetic Biopharm.* 1989 Apr; 17(2): 141-68.

metų), paauglys (nuo 12 iki 16/18 metų) – visuose šiuose raidos etapuose organizmas į vaisto poveikį gali reaguoti skirtingai. Aišku, kad žinant vaistinio preparato poveikį, jo veiksmingumą ir saugumą suaugusiajam, po to būtina atlikti vaisto klinikinius tyrimus vaikams.

**Baigiamojo darbo tyrimo objektas** – vaikų klinikiniai tyrimai bei klinikinių tyrimų teisinė įstatyminė bazė.

**Tyrimo tikslas:** išanalizuoti įstatyminės bazės spragas trugdančias vaikų klinikinių tyrimų bei farmakologijos plėtrą.

**Uždaviniai:**

1. Apžvelgti galimus vaikų teisių pažeidimus, atsirandančius dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų stokos.
2. Įvertinti vaikų klinikinių tyrimų vykdymo problematiškumą.
3. Išanalizuoti JAV patirtį sprendžiant teises pediatrijos ir farmakologijos plėtros problemas.
4. Pateikti vaikų klinikinių tyrimų problemos sprendimus vykdomus ES.
5. Įvertinti LR Sveikatos Apsaugos Ministro galiojančius įsakymus, reglamentuojančius klinikinius vaistinių preparatų tyrimus vaikams.

**Tyrimo hipotezė.**

Įstatyminės bazės, reglamentuojančios klinikinius tyrimus su vaikais, spragos ir etinės problemos stabdo ir taip nepakankamą vaistų vaikams kūrimą.

**Darbo metodai:**

1. mokslinės literatūros analizė;
2. lyginamasis metodas;
3. apibendrinimo metodas;
4. statistinių duomenų analizė;

**Sąvokų patikslinimas ir sutrumpinimai:**

**Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai** – biomedicininiai tyrimai su gyvais žmonėmis.<sup>9</sup>

**Neklinikiniai tyrimai** – tyrimai, kuriuose žmonės nėra tyrimo objektas.<sup>9</sup>

**Biomedicininiai tyrimai** – biomedicinos mokslų hipotezių patikrinimas mokslo tiriamaisiais metodais ir žmogaus sveikatos ypatumų pažinimo plėtojimas.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Pagal LR Biomedicininio tyrimų etikos įstatymą. (Valstybės žinios, 2000 m. gegužės 11 d. Nr. VIII-1679).

<sup>10</sup> Pagal LR Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymą. (Valstybės žinios, 1996 m. kovo 14 d. Nr. I-1234).

<sup>11</sup> Tarptautinių žodžių žodynas., 1985, - Vilnius.

<sup>12</sup> Pagal LR Sveikatos sistemos įstatymą. (Valstybės žinios, 1994 m. liepos 19 d. Nr. I-552).

**Informuoto asmens sutikimas** (toliau - asmens sutikimas) – aiškus, sąmoningai duotas rašytinis tiriamojo sutikimas dalyvauti biomediciniame tyrime.<sup>9</sup>

**Informacijos konfidencialumas** – informacijos apie tiriamojo sveikatos būklę, diagnozę, prognozę, gydymą ir kitus su tiriamojo sveikata susijusius asmeninio pobūdžio faktus išsaugojimas.<sup>9</sup>

**Vaikas** – žmogus, neturintis 18 metų, išskyrus atvejus, kai įstatymai numato kitaip.<sup>10</sup>

**Farmakologija** – mokslas, tiriantis vaistų poveikį organizmui ir jų panaudojimą gydymui.<sup>11</sup>

**Farmakodinamika** – vaistų veikimo mokslas.<sup>11</sup>

**Etikos komitetas** – nepriklausomas valstybės narės organas, į kurį įeina sveikatos priežiūros specialistai ir nariai ne medikai, kurių pareiga apsaugoti tyrime dalyvaujančių žmonių teises, saugumą bei gerą savijautą ir tokią apsaugą viešai patvirtinti, be kitų dalykų, pareiškiant savo nuomonę apie tyrimo protokolą, tyrėjų kompetenciją ir priemonių tinkamumą, bei dėl metodų ir dokumentų, naudotinių tiriamiesiems asmenims informuoti ir visas pasekmes žinančio asmens sutikimui gauti;<sup>12</sup>

**Vaikų populiacija** – gyventojai nuo gimimo iki 18 metų;<sup>13</sup>

**Pediatriinių tyrimų planas** – mokslinių tyrimų ir taikomosios veiklos programa, kurios tikslas surinkti duomenis, pagal kuriuos nustatomos sąlygos, kuriomis vaistinius preparatus leidžiama vartoti vaikų populiacijos gydymui;<sup>14</sup>

**Vaistinis preparatas, kurį leidžiama vartoti esant pediatriinei indikacijai** – vaistinis preparatas, kurį leidžiama vartoti daliai ar visai vaikų populiacijai ir kurio leidžiama indikacija įrašyta į vaistinio preparato charakteristikų santrauką, parengtą pagal Direktyvos 2001/83/EB 11 straipsnį;<sup>15</sup>

**Leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu** – leidimas prekiauti žmonėms skirtu vaistiniu preparatu, kuris pagal Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92 nėra apsaugotas papildomos apsaugos liudijimu arba patentu, kuris suteikia teisę išduoti papildomos apsaugos

---

<sup>13</sup> Pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004

<sup>14</sup> Ten pat.

<sup>15</sup> Ten pat.

liudijimą, taikomas išimtinai terapinėms indikacijoms, dėl kurių vaistinis preparatas tinkamas vartoti vaikų populiacijai ar jos pogrupiams gydyti, įskaitant vaistinio preparato atitinkamą stiprumą, farmacinę formą ar vartojimo būdą.<sup>16</sup>

**Tetraciklinas** – (tetra...+ gr. kyklos – sritis, ratas), plataus veikimo spektro antibiotikas.<sup>11</sup>

**Displazija** – audinio, organo vystymosi ar augimo sutrikimas.<sup>11</sup>

**PSO** – Pasaulinė Sveikatos Organizacija.<sup>17</sup>

**ICH** – (International Conference on Harmonisation). Tarptautinė harmonizacijos konferencija.<sup>18</sup>

**EMA** – (European Agency for the Evaluation of Medicinal products). Vaistinių preparatų skirtų žmonių vartojimui komitetas Europoje.<sup>19</sup>

**PUMA** – (Paediatric Use Marketing Authorisation). Pediatriinių preparatų naudojimo prekyboje leidimas.<sup>20</sup>

**EFPIA** – (European Federation of Pharmaceutical Industry Associations). Europos farmacijos pramonės įmonių ir asociacijų federacija.<sup>21</sup>

**PIP** – (Paediatric Investigation Plan). Pediatrijos tyrinėjimų planas.<sup>22</sup>

---

<sup>16</sup> Ten pat.

<sup>11</sup> Tarptautinių žodžių žodynas., 1985, - Vilnius, p. 489.

<sup>11</sup> Tarptautinių žodžių žodynas., 1985, - Vilnius, p. 116.

<sup>17</sup> Richard Tiner, Medical Director, ABPI, London, UK

<sup>18</sup> Ten pat.

<sup>19</sup> Ten pat.

<sup>20</sup> Ten pat.

<sup>21</sup> <http://www.efpia.org/welcome.htm>

<sup>22</sup> Richard Tiner, Medical Director, ABPI, London, UK

## 1. GALIMI VAIKŲ TEISIŲ PAŽEIDIMAI DĖL KLINIKINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ TYRIMŲ STOKOS.

1989 m. lapkričio 20 d. JT Generalinės Asamblėjos priimta Vaiko teisių konvencija išklėdė naują viziją tiems, kurie stengiasi pagerinti vaikų sveikatą. Akcentuojama vaikų teisė į aukščiausio lygio sveikatos priežiūros prieinamumą, o valstybių dalyvių įsipareigojimas – garantuoti šią teisę, didesnę dėmesį kreipiant į sveikatos aprūpinimą, aprėpiantį ne tik civilines, bet ir socialines bei ekonomines teises.

Šiandien yra tokia situacija, kad didelė dalis vaikams išrašomų receptų yra tiems vaistiniams preparatams, kurių vartojimo indikacija net neregistruota vaikų vartojimui. *Conroy ir kt.* susipažino su išrašytų vaistų sąrašu ligoniams, kurie buvo gydomi vaikų skyriuose penkiose Europos ligoninėse ir išsiaiškino, kad 46% visų išrašomų receptų buvo skirti ne pagal paskirtį arba neturintys licencijos<sup>23</sup>. Kaip ten bebūtų, reikia atsargiai įvertinti, kas tai yra vaistai, skirti ne pagal savo tiesioginę paskirtį, kadangi straipsnis rėmėsi duomenimis apie vaikus nuo 4 dienų iki 16 metų. Nors dauguma vaistų negali būti skiriami vaikams jaunesniems nei 4 dienų amžiaus, tačiau vyresnių amžiaus grupių vaikams jie gali būti skiriami.

Terminai „ne pagal indikaciją“ ir „neturintys licencijos“ turėtų būti paaiškinti plačiau. „Neturintis licencijos“ (neregistruotas pagal tą indikaciją vaikui gydyti) reiškia, kad vaistas nelicencijuotas naudoti tam tikros amžiaus grupės pacientams. Tai nereiškia, kad tas vaistas negali būti vartojamas vaikų ligoms gydyti. *Conroy ir kt.* nurodo, kad *beklametazonas* vienoje ligoninėje buvo naudojamas pacientams, mažesniems nei dveji metai (šiai amžiaus grupei jis nelicencijuotas). Minėtas preparatas skiriamas vyresniems nei dviejų metų vaikams. Taigi šiuo atveju *beklametazonas* buvo vartojamas kaip neturintis licencijos vaistas. Įvairūs priešvėžiniai preparatai buvo naudojami vaikų onkologinėms ligoms gydyti. Šių preparatų licencijoje nebuvo nurodytos amžiaus grupės, kurioms jis skirtas. Tokia situacija yra traktuojama, kaip vaisto neturinčio licencijos, bei vartojimo ne pagal tikrąją jo paskirtį atvejį.

Kito tyrimo metu, atlikto *Jong ir kt.*, buvo bandoma išsiaiškinti, kokie vaistai buvo išrašyti vienoje universitetinėje Nyderlandų ligoninėje (nagrinėtas periodas – penkios savaitės)<sup>24</sup>. Autoriai analizavo duomenis iš pediatrijos bei vaikų intensyvios priežiūros palatų pacientų. Nustatyta, kad iš 2139 išrašytų receptų, 66 procentus sudarė nelicencijuoti arba ne pagal tikrąją paskirtį skirti vaistai. Gydomo metu ligoninėje buvo vartoti nelicencijuoti arba ne pagal tikrąją paskirtį vartoti vaistai –90 procentų.

<sup>23</sup> Conroy S, Choonara I, Impicciatore P *et al.* on behalf of European Network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.

<sup>24</sup> Jong GW, Vulto AG, de Hoog M *et al.* A. Survey of Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-1093.

Minėtų vaistų vartojimo dažnio skirtumai tyrimuose tikriausiai gali būti paaiškinti tuo, kad jie atlikti skirtingoje aplinkoje: pvz., *Conroy ir kt.* tyrime intensyvios priežiūros palatų ligoniai į analizę nebuvo įtraukti.

*O'Donnell ir kt.* analizavo išrašytus 1442 receptus 97 kūdikiams. Tyrimas atliktas Melburne, Australijoje, Karališkoje moterų ligoninėje, naujagimių intensyvios priežiūros skyriuje. Nustatyta, kad 58 procentai receptų buvo išrašyti nelicencijuotiems arba ne pagal tikrąją paskirtį skirtiems vaistams, ir šis skaičius išaugo iki 93 procentų kūdikiams, kurie gimė itin mažo svorio<sup>25</sup>.

Kiti nurodo, kad 1175 vaikams išrašytų 160 vaistų rūšių ir 3347 receptų per 1 metus, 84,5 procentai atitiko paskirtį<sup>26</sup>.

Panaši situacija pastebėta Paryžiuje, išanalizavus 95 pediatrų kabinetų išrašomus vaistus. Čia iš 2522 receptų, skirtų 989 pacientams, tik 844 vaistai buvo nelicencijuoti ar skirti ne pagal registruotą indikaciją, be to, 56 procentams pacientų buvo išrašyta po vieną ar daugiau ne pagal tikrąją paskirtį skirtų vaistų. Tik 4 procentai visų paskyrimų buvo nelicencijuoti vaistiniai preparatai<sup>27</sup>.

Taigi minėti atvejai parodo, kad nelicencijuoti ar ne pagal tikrąją paskirtį skirti vaistai dažnai išrašomi vaikams, ir kad tokia praktika pediatrijoje taikoma žymiai dažniau nei suaugusiems gyventojams. Ši situacija yra nepriimtina dėl daugelio priežasčių ir kasdien kelia vis didesnę susirūpinimą.

*Medline* (medicininis elektroninis katalogas apie D. Britanijos gyventojų sveikatą, ligas ir t.t.) duomenų bazėje yra daugiau nei 48 tūkst. sėkmingai atliktų vaikų klinikinių tyrimų, taigi nors ir nevienodos kokybės, moksliniai vaistinių preparatų tyrinėjimai yra atliekami.

Kompanijos yra suinteresuotos didinti dėmesį vaikų klinikiniams vaistinių preparatų tyrimams. Farmacijos kompanijos suinteresuotos surinkti duomenis apie naujų plataus spektro antibiotikų, kurių 50% galimos rinkos sudaro vaikai, vartojimą. *Medline* kataloguose yra net 900 straipsnių, susijusių su *amoksicilino* vartojimu vaikams, kai kurie jų yra neseniai atlikti ir kokybiški<sup>28,29, 30</sup>. Dalį tyrimų finansavo farmacijos kompanijos. Pavyzdžiui, mūsų tyrimo metu

---

<sup>25</sup> O'Donnell CPF, Stone RJ and Morley CJ. Unit Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care. *Pediatrics* 2002; 110:52-57.

<sup>26</sup> McIntyre J, Conroy S, Avery A et al, Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.

<sup>27</sup> Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83: 502-505.

<sup>28</sup> Brook I and Gober AE. Eradication of *Streptococcus pneumoniae* in the Nasopharyngeal Flora of Children with Acute Otitis Media after Amoxicillin-Clavulanate Therapy *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004 April; 48(4): 1419-1421.

<sup>29</sup> Garrison GD, Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004 Jan; 38(1): 158-60.

раста tik penki straipsniai, susiję su antibiotikų naudojimu gydant naujagimių meningitą, tačiau nei vienas jų nebuvo atliktas kaip klinikinis tyrimas. Tai rodo, kad atliekant tyrimus su kūdikiais išskyla tam tikrų sunkumų:

- atitinkamos vaisto formuluotės tinkamumas;
- tyrimų atlikimas su labai mažais pacientais gali būti susijęs su specifinėmis problemomis;
- be to, atlikti tyrimus trukdo etiniai ir tėvų sutikimo aspektai, visada lydintys šią pažeidžiamiausią žmonių populiacijos dalį.

### **1.1. Vaikų klinikinių vaistinių preparatų tyrimų aktualumas**

Įdomu, kad šiuo metu tenka diskutuoti apie vaikų klinikinių vaistinių preparatų tyrimų būtinumą bei poreikį, kai būtent vaikai buvo pirmieji eksperimentų objektai išrandant vakciną nuo raupų – tai buvo vienas iš esminių lūžių medicinos istorijoje.

1798 metais *Edward Jenner* išleido nedidelį veikalą, pavadintą „Vakcinos nuo raupų šalutinio poveikio tyrimas. Liga rasta kai kuriose Anglijos vakarų grafystėse ir žinoma kaip Karvių Raupai“. Tai buvo 23-ų pacientų, sirgusių „karvių raupais“, ligos istorijų ataskaita. Kai kurie iš pacientų užsikrėtė raupais atsitiktinai, kiti buvo užkrėsti sąmoningai ir vėliau nesirgo. Pirmasis pacientas, kuris buvo sąmoningai užkrėstas šia liga, berniukas, vardu James‘as Pripps‘as. Jis susirgo sunkia raupų forma. Faktas, kad jis išgyveno ir nemirė nuo vienos iš pavojingiausių visų laikų infekcinės ligos, pakeitė medicinos istoriją, nors šiais laikais joks etikos komitetas nebūtų davęs sutikimo atlikti tokį bandymą.

Taip pat keista tai, kad nors iki šiol kontrolės tarnybos reikalavo tirti vyresnių nei 20 metų asmenis, tik pastarąjį dešimtmetį toks pat dėmesys skirtas ir vaikams. Dėl tos pačios priežasties įstatymų leidyba, kuri ir taip sunkiai vyksta, dar keletą metų gali galutinai neišsigaloti Europoje.

### **1.2. Vaikai – pacientai, kuriems reikalingi vaistai**

Daugelį metų buvo manoma, kad norint tinkamai nustatyti vaistų dozę vaikams, reikia vertinti juos kaip mažus suaugusiuosius ir vaistų dozę apskaičiuoti pagal principą „miligramais vienam kilogramui svorio“ arba „miligramais vienam kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto“.

---

<sup>30</sup> Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P *et al.* Igh-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Oct; 47(10):3179-86.

Pasirodo, kad tokie principai yra netinkami dėl dviejų priežasčių. Pirmoji priežastis yra ta, kad vaikų negalima išskirti į vieną homogenišką amžiaus grupę iki 16 metų. Fiziologiniai pokyčiai nuo gimimo iki paauglystės yra didžiuliai ir atsižvelgiant į tai reikia skaičiuoti vaistų dozavimą bet kuriam vaikui.

Antroji priežastis yra ta, kad tarp vaikų ir suaugusiųjų yra daug fiziologinių ir organų funkcijų skirtumų, į kuriuos negalima neatsižvelgti.

Pagrindiniai skirtumai:

- santykinai didelės smegenys, atsižvelgiant į kūno dydį;
- santykinai didelės, bet dar funkciškai nesubrendusios kepenys;
- galutinai nesusiformavusi inkstų funkcija;
- vaikų kraujo plazmos baltymų kiekis yra mažesnis nei suaugusiųjų;
- nesubrendę kaulai ir sąnariai;
- santykinai didelis kūno riebalų kiekis.

Esant didesnėms smegenims yra santykinai didesnė smegenų kraujotaka ir tokiu būdu riebaluose (lipiduose) tirpūs vaistai gali lengviau patekti į smegenis – praeiti hematoencefalinį barjerą. Tai reiškia, kad centrinę nervų sistemą (CNS) veikiantys produktai turi būti skiriami mažesnėmis dozėmis. Be to, reikia numatyti, kurie vaistai, galintys sukelti šalutinį poveikį CNS, padarytų mažiau žalos.

Vaikų kepenys yra santykinai didelės ir vaistai, metabolizuojami jose gali būti transformuoti daug greičiau, sukeldami neigiamų padarinių, ypač jei medžiagų apykaitos produktai pasižymi toksiškumu. Be to, ne visos fermentų sistemos yra visiškai subrendusios, taigi kai kurių vaistų apykaita gali būti sulėtėjusi ir pirminiai produktai gali išlikti ilgiau nei tai būdinga suaugusiems. Nors žinios apie vaistinių preparatų metabolizmo vietą organizme, medžiagų apykaitos produktų prigimtį bei jų charakteristikas turi būti išaiškintos ir apibrėžtos prieš skiriant vaistus, tačiau tokie tyrimai dar tik pradėti. Vaikai, ypač naujagimiai, yra jautrūs chloralio fenikoliui, sukeliančiam pilkajį vaikų sindromą, kuris gali būti lydymas acidozės. Vaikai negali toleruoti gliukurizacijos pasikeitimų, nes jų fermentinė sistema dar nesubrendusi<sup>31</sup>. Teofilino vartojimo atvejis gali parodyti, kaip skirtingi faktoriai, tokie kaip rasė (afrikiečiams vaikams būdingas 34 proc. didesnis vaisto pasišalinimo koeficientas nei kitos rasės vaikams), lytis (vyrams būdinga 25 proc. greitesnis vaisto pasišalinimas nei moterims) ir amžius (vaistinio preparato išsiskyrimas iš organizmo didėja iki 10 metų amžiaus, po to ima mažėti), veikia vaistų toleravimą.<sup>32,33</sup>

---

<sup>31</sup> Evans LS and Kleiman MB. Acidosis as a presenting feature of chloramphenicol toxicity. *J Pediat.* 1986; 108: 475-477.

<sup>32</sup> Driscoll MS, Ludden TM, Casto DT, Littlefield LC. Evaluation of theophylline pharmacokinetics in a pediatric population using effects models. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1989 Apr; 17(2): 141-68.



Vaikų inkstų funkcija yra ne visai susiformavusi, taigi vaistai, kurie šalinami per šlapimo organų sistemą, gali kauptis organizme. *Aminogliukozido* atveju turima aiškių įrodymų, kad kaip ir suaugusiems, vaikams skiriant vienkartinę paros dozę šis vaistas yra mažiau nefrotoksiškas nei vartojant *aminogliukozidą* tris kartus per parą. Vaikai šį preparatą toleruoja gerai, taip pat kai juos vartoja retai sergantys vaikai, išskyrus naujagimius, kuriems normaliai rekomenduojamos *aminogliukozido* dozės labai padidina vaisto koncentraciją kraujo serume ir gali būti toksiškos<sup>34,35,36</sup>.

Vaikų kraujo plazmos baltymų kiekis gali būti mažesnis nei suaugusiųjų ir tai turi įtakos didesnei daliai laisvų vaisto komponentų išlikimui kraujyje.

Naujagimiai paprastai turi santykinai didelį riebalų kiekį ir todėl riebaluose tirpstančių vaistų pasiskirstymas gali padidėti.

Galų gale kaulai, sąnariai ir dantys yra nesubrendę, todėl vaistai, turintys bendrų savybių su minėtais audiniais gali turėti ilgalaikių pasekmių. Šį ryšį parodė *tetraciklinų* pavyzdys, kada žalingas vaisto poveikis pasireiškia pakitusia dantų spalva<sup>37</sup>.

Aukščiau pateikti pavyzdžiai rodo, kad dozuojant vaistus vaikui tenka atsižvelgti į visą kompleksą veiksnių, kai ideali vaisto dozė atitinkamai suaugusiųjų dozei gali būti mažesnė, didesnė arba tokia pati apskaičiuojant pagal principą „miligramai vienam kilogramui“. Be to, jei naujagimiams ir kūdikiams bei mažiems vaikams labai svarbūs greito augimo ir vaiko raidos veiksniai, tai paaugliams dažniausiai jie ne tokie svarbūs. Taigi planuojant vaikų klinikinių tyrimų programas svarbu tinkamai įvertinti, kokiai amžiaus grupei vaistai planuojami skirti. Jei yra tikimybė, kad vaistas bus naudojamas visoms amžiaus grupėms, tuomet tyrimai turėtų būti atlikti visoms nustatytoms amžiaus grupėms atskirai, norint užtikrinti, kad užteks įrodymų, leidžiančių vartoti vaistą pagal tirtą indikaciją.

Taigi yra pakankamai medicininių argumentų, užtikrinančių, kad klinikiniai tyrimai vykdomi visose amžiaus grupėse (naujagimiams, kūdikiams, vaikams, paaugliams), norint kuo tiksliau atlikti vaistų žymėjimą ir tinkamą išrašymą.

---

<sup>33</sup> Yamazaki M, Fukumoti O, Kondo N, Orii T. Evaluation of theophylline clearance in children with bronchial asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1995 Jan-Feb; 5(1): 50-3.

<sup>34</sup> Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 1998 Jul; 33(7): 1104-7.

<sup>35</sup> Sung L, Dupuis LL, Bliss B et al. Randomized Controlled Trial of Once-Versus Thrice-Daily Tobramycin in Febrile Neutropenic Children Undergoing Stem Cell Transplantation. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95(24): 1869-1877.

<sup>36</sup> Philips JB 3rd, Satterwhite C, Dworsky ME, Cassady G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr. Pharmacology Pediatr. Pharmacology* 1982; 2: 121-125.

<sup>37</sup> Grossman ER, Walchek A, Freedman H and Flanagan C. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics*, 1971; 47(3): 567-570.

### 1.3. Vaikų gydymo situacija šiandien

Akivaizdi pažanga keliose terapeutinės pediatrijos srityse. Už tai galime būti dėkingi fundamentiniams ir klinikiniais medicininiams tyrimams. Pavyzdžiui, tyrimo metu buvo nustatyta, kad pagal ataskaitą, daugiausiai pasiekimų yra hematologijos, onkologijos, širdies ligų ar inkstų transplantacijos, vakcinų kūrimo srityse, taip pat kaip ir astmos, infekcinių ligų, naujagimių kvėpavimo nepakankamumo ir ŽIV gydyme. Vaikų sveikata taip pat pagerinta kuriant vaistus, pvz. diabeto, neuropsichologinių disfunkcijų, cistinės fibrozės ir skausmo malšinimo gydymui.

Vis dėlto pernelyg daug vaistinių preparatų, naudojamų pediatrijos ligoninėse ar išrašytų bendrosios praktikos gydytojų, nebuvo sukurti ar įvertinti naudoti būtent pediatrijoje ir yra išrašomi nesilaikant vaistinio preparato licencijoje nurodytų reikalavimų (skiriamas ne pagal registruotą indikaciją). Dėl priimtinių formuluočių stokos, kad tiktų pagal amžių ir svorį, vaikai tampa neapsaugoti nuo šalutinio vaistų poveikio rizikos ir dažnai negali gauti veiksmingo gydymo, kuris yra patvirtintas klinikiniais tyrimais tik suaugusiems.

### 1.4. Ne pagal indikaciją išrašytų vaistinių preparatų naudojimas vaikams

Didžioji dalis vaikų bei tėvų, gaunančių nelicencijuotus ar skirtus ne pagal indikaciją vaistus, apie tai nėra informuojami. Be to, mokslinės tokio gydymo išdavos yra labai negausios, nes duomenys nėra renkami ir, galų gale, nėra išleista (ar tik keli) straipsnių apie naudos ir rizikos santykį naudojant šiuos vaistus vaikų gydymui. Dėl šių priežasčių, nelicencijuotų bei ne pagal paskirtį naudojamų<sup>38</sup> vaistų išrašymas vaikams yra svarbus klausimas Europos Bendrijoje. Tai liudija didelė dalis šia tema išleistų apžvalgų<sup>39-41</sup>.

Remiantis ligoninių duomenimis, buvo įmanoma identifikuoti pediatrijos receptų, išrašytų nelicencijuotiems ar ne pagal paskirtį skirtiems vaistams, skaičių – pagal vietinį/nacionalinį vaisto naudojimą arba pagal ligą. Ataskaitoje pateikti duomenys parodo neatitikimus, stebimus vartojant teisingos vaistų formulotės (geriama: tabletės arba kapsulės<sup>42</sup>) amžiaus kategorijoje (labiausiai tai susiję su naujagimių gydymu, 65%) dozavimu ar indikacija. Kaip tinkamas

<sup>38</sup> Sutcliffe AG. Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain, *BMJ* 2003; 326: 64-65.

<sup>39</sup> Turner S, Gill A, Nunn AJ *et al.* Use of “off label” and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit., *Lancet* 1996; 347: 549-550.

<sup>40</sup> Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave BG *et al.* Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians, *Arch Dis Child* 2000; 85: 502-505.

<sup>41</sup> McIntyre J, Conroy S, Avery A, *et al.* Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice, *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501

<sup>42</sup> Nahata MC. Paediatric drug formulations: a rate limiting step, *Paediatrics* 1999; 104: 607-609.

pavyzdys gali būti daugianacionalinis (D. Britanijos, Švedijos, Vokietijos, Italijos ir Nyderlandų) klinikinis tyrimas, publikuotas Britų Medicinos žurnale<sup>43</sup>. Pagrindinės jo mintys:

*„Per keturias savaites, 2262 išrašyti vaistai buvo skirti 624 (nuo 4 dienų iki 16 metų amžiaus) vaikams penkiose ligoninėse. 39 procentai visų vaistų buvo išrašyti nesilaikant produkto licencijos reikalavimų. Du trečdaliai vaikų (421, t.y. 67 procentai) gavo nelicencijuotų ar ne pagal indikaciją skirtų vaistų receptus tol, kol buvo ligoninėje. Dažniausiai pasitaikanti ne pagal indikaciją skirtų vaistų kategorija buvo susijusi su doze ar jos skyrimo dažnumu, ir tai sudarė daugiau nei pusę visų tokių vaistų vartojimo.“*

Situacija privačioje praktikoje panaši kaip ir ligoninėse atliktuose tyrimuose, t.y. 50% atvejų vaistai buvo skiriami nesant registruotos indikacijos vaikų gydymui. Ne pagal paskirtį skiriamų vaistų receptai yra plačiai paplitę privačioje praktikoje, tuo tarpu nelicencijuotų vaistų naudojimas ambulatorinėje praktikoje nėra toks paplitęs kaip ligoninėje. Pastebimi kai kurie skirtumai: 33 proc. nelicencijuotų ir ne pagal indikaciją skirtų vaistų naudojama Prancūzijoje, kai D. Britanijoje atitinkamai 15 proc. ir 22 proc.<sup>41, 44</sup>.

### **1.5. Vaistų, skirtų vaikams, saugumas**

Tetraciklino sukelta dantų displazija bei naujagimių mirtys ir chloramfenikolio sukeltas „pilko kūdikio“ sindromas yra nepageidaujamų pasekmių, neturint pediatriinių duomenų, istoriniai pavyzdžiai.

Visai neseniai stebimi reikšmingi skirtumai tarp hospitalizavimo dažnio, esančio tarp vaikų ir suaugusiųjų, buvo susieti su dažnesniu nelicencijuotų ir mažiau išanalizuotu vaistų vartojimu vaikams<sup>32-35</sup>. Taipogi FDA išanalizuotas hospitalizacijos dažnis penkioms ligoms (astmai, AIDS/ŽIV, vėžiui, plaučių uždegimui ir inkstų infekcijoms)<sup>45</sup>. Kiekvienu atveju hospitalizavimo dažnis buvo didesnis vaikams nei suaugusiems.

Yra įrodymų apie vaikams skirtų vaistų šalutinį vaisto poveikį (ŠVP), bet mažai duomenų apie nelicencijuotų ir ne pagal paskirtį skiriamų vaistų šalutinį poveikį. Vis dėlto neseniai atliktas

---

<sup>43</sup> Conroy S *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries, *BMJ* 2000, 320: 79-82.

<sup>43</sup> The Pediatric Exclusivity Provision – January 2001 Status Report!to Congress – Department of Health and Human Services – US Food and Drug Administration.

<sup>44</sup> Wilton LV, Pearce G, Mann RD. The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1999; 8: 537-545.

<sup>45</sup> The Pediatric Exclusivity Provision – January 2001 Status Report!to Congress – Department of Health and Human Services – US Food and Drug Administration.

klinikinis tyrimas leidžia manyti, kad vaistų, kurie yra nelicencijuoti ar skiriami ne pagal registruotą indikaciją, vartojimas gali būti susijęs su didesne ŠVP rizika. Šios išvados pabrėžia didesnę klinikinių tyrimų reikmę norint užpildyti spragas tarp medicininės praktikos ir vaistinių preparatų, skirtų vaikams, kontrolės.

## 1.6. Pediatrijos formuluočių tinkamumas

Tinkamų pediatrijos formuluočių stoka yra viena pagrindinių priežasčių, lemiančių ne pagal paskirtį skiriamų vaistų vartojimą vaikams<sup>32-35</sup>. Pediatriinės vaisto formulotės reikalingos, nes:

- dauguma vaikų iki 6 metų (ir daugelis vyresnių vaikų) negali praryti tablečių;
- forma, kvapas ir skonis gali labai paveikti vaiko sutikimą gerti vaistus;
- vaikų koordinacija yra nepakankama naudojant tam tikrus prietaisus, kuriuos naudoja suaugusieji, pvz. sausų miltelių inhaliatoriai;
- ribota vaikų raumenų masė sukelia stiprų skausmą leidžiant vaistus į raumenis.

Gausu kūdikiams ir vaikams naudojamų vaistų, kurie nėra prieinami tinkamos konsistencijos.<sup>42</sup> Naujausias dokumentas pateikia Europos improvizuoto paskirstymo ir importavimo praktikos tyrimo rezultatus vaikams pabrėžiant pediatriinių formuluočių reikmę<sup>46</sup>.

## 1.7. Kritiniai poreikiai

Atitinkamų pediatriinių vaistinių preparatų poreikis yra ypač aktualus AIDS ir vėžio gydymui – akivaizdu, kad čia kalbame tik apie medicininės pediatrijos populiacijos reikmes.

Vaistinių preparatų ir ŽIV infekcijos gydymui kūrimas yra labai svarbus. Tai galime suprasti iš epidemiologinės informacijos konteksto.

- 2002-ųjų metų pabaigoje 42 milijonai žmonių buvo užsikrėtę ŽIV; nustatyta, kad pasaulio bendras vaikų, jaunesnių nei 15 metų ir gyvenančių sergančių ŽIV/AIDS, skaičius yra apie 3,2 milijono.
- Nustatyta, kad pasaulio bendras vaikų, jaunesnių nei 15 metų, skaičius 2002 metais siekė 800 tūkstančių.
- 2002 metais daugiau nei pusė milijono vaikų (610 tūkst.) mirė nuo AIDS.

---

<sup>46</sup> McIntyre J, Conroy S, Avery A, et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice, *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.

- Iki 2000 metų pasaulyje 21,8 milijono žmonių mirė nuo AIDS ir net 4,3 milijono iš jų sudarė vaikai.

Besitęsiančios pastangos toliau tobulinti jau esančius ir kurti naujus vaistus nuo ŽIV pediatrijoje turi būti laikomos prioritetinėmis.

Kita akivaizdžios svarbos sritis yra vėžys ir jo gydymas, kur tinkamo medicininio gydymo labai trūksta.

Vaikų ir paauglių sergamumo vėžiu dažnis yra maždaug nuo 10 iki 15 atvejų 10 tūkst. asmenų. Prancūzijoje užfiksuojama apie 1800, o Europoje - 12000 naujų vaikų vėžio atvejų kasmet. Piktybiniai augliai nustatomi iki 19 metų amžiaus sudaro 1% visų vėžio atvejų. Daugiau nei 60 skirtingų piktybiškumų atsiranda vaikams, iš kurių 70% sudaro lokalizuoti piktybiniai augliai ir 30% - leukemija. Dažniausi piktybiniai navikai yra leukemijos (30%), smegenų augliai (20%), limfomos (11%), neuroblastomos (8%) ir kaulų sarkomos (5%) bei minkštųjų audinių sarkomos (7%). Kiekvieno iš šių piktybinių susirgimų paplitimas Europos Sąjungoje yra 1 atvejas tenkantis 2000 gyventojų<sup>47</sup>.

Didžiausias progresas pediatrijos piktybinių susirgimų gydyme padarytas per paskutinius 30 metų. Esant geriausioms sąlygoms, dabartiniai gydymo metodai (chemoterapijos, chirurgijos ir radioterapijos) gali užtikrinti išgyjimo galimybes, siekiančias iki 70%. Vis dėlto tam tikri greitai metastazuojantys augliai (neuroblastoma, kaulų bei minkštųjų audinių sarkomos) ir smegenų augliai (meduloblastoma, ependynoma ir neuroglijos telkinių augliai) išgydomi tik mažiau nei 50% atvejų. Akivaizdu, kad reikalingi nauji gydymo būdai.

Manoma, kad vienas iš trijų vaikų negali būti išgydytas esamais gydymo būdais. Maždaug 3800 vaikų ir paauglių (iki 18 metų) Europoje kasmet miršta nuo vėžio. Naujų gydymo būdų kūrimas yra vienas svarbiausių pediatriinės onkologijos uždavinių ateinančių dešimtmetį, siekiant padidinti išgydymo dažnį ir sumažinti vaistų toksiškumą.

„Toksinių“ medžiagų naudojimas suaugusiųjų onkologinių ligų klinikoje, juos lygiagrečiai skiriant ir vaikų gydymui vis dar yra diskusijų klausimas. Viena vertus, sunkiai sergantys vaikai nusipelno galimybės pasiekti numanomą medicinos progresą, bet kita vertus rizikuoti, kol terapeutinė nauda dar nenustatyta suaugusiems, nėra nei etiška nei pagrįsta.

---

<sup>47</sup> Autorisation de mise sur le marché et information pédiatrique pour les médicaments de chimiothérapies des cancers: état des lieux et propositions: Statutory pediatric information available for anticancer drugs: inventory and proposals. Article Archives de Pédiatrie, Volume 9, Issue 7, July 202, Pages 685-693. C. Thouvenel, M.S. Geny, S. Demirdjian and G. Vassal.

## 1.8. Kiti pediatriinės terapijos ypatumai

Dabartinė pediatriinės terapijos situacija aiškiai rodo, kad dauguma pediatrijoje naudojamų vaistų yra arba nelicencijuoti vaikų naudojimui, arba yra išrašomi nesilaikant produkto licencijoje nurodytų sąlygų.

Todėl tinkama informacija apie vaikams skiriamus vaistinius preparatus yra svarbiausia pediatrijoje: vaikų fiziologija lemia savybes, kurios varijuoja priklausomai nuo amžiaus ir vaikams skirti vaistiniai preparatai reikalauja tinkamo farmacinio pristatymo, norint užtikrinti įprastą ir saugų jų vartojimą. Dėl šios priežasties atsižvelgiama į tai, kad vaikai nėra „maži suaugusieji“ kalbant apie vaisto poveikį, reikalingi klinikiniai tyrimai. Šiems klinikiniams tyrimams turi būti taikomi aukščiausi moksliniai ir etiniai standartai, norint pateikti naudingą informaciją (naudos ir rizikos santykis, dozavimas ir t.t.) vaistų agentūroms ir vaistus išrašantiems asmenims.

Taigi pediatriinių klinikinių tyrimų atlikimas yra būtinas, kad vaikai galėtų gauti veiksmingą gydymą atsižvelgiant į jų amžių bei svorį. Tai ne tik pagerins veiksmingumą, bet kartu sumažins šalutinio vaistų poveikio riziką.

## 1.9. Vaistai vaikams besivystančiose šalyse – dėmesio reikalaujanti problema

Neseniai išleistoje PSO (Pasaulinės sveikatos organizacijos) (WHO angl.) ekspertų grupės ataskaitoje iškeltas svarbus sveikatos apsaugos sistemų vaidmuo<sup>48</sup>:

*„Susiduriama su daugybe kliūčių mažinant ligų naštą vaikystėje. Vienos kliūtys yra bendrosios - skurdas, menkas išsilavinimas, nepakankama infrastruktūra. Dažnos kliūtys sveikatos priežiūros organizacijose geografiniu atžilgiu, profesionalaus gydymo, mokslo bei mokymo sistemų struktūra, visuomeninis ir asmeninis požiūris bei tendencija vertinti rūpybą, kaip opų ar kaip eilinį klausimą Galimybė naudotis tinkama vaikų sveikatos priežiūra yra ribota. Daugelyje šalių, vaikai negali naudotis nemokama sveikatos priežiūra ir daugumai šeimų kainos yra per didelės, norint jas sumokėti be draudimo.*

*...kita problema yra ribotas vaistų tinkamumas ir naudojimas, įskaitant svarbiausių medikamentų stoką iš PSO ar nacionalinio pagrindinių vaistų sąrašų, prastą tiekimo ir paskirstymo infrastruktūrą ar kainas. Pediatriinių infekcinių ligų naštos neturėtų būti, nes daugumai infekcinių susirgimų yra sukurti efektyvūs vaistai. Tačiau ši našta išlieka dėl nepakankamos galimybės besivystančiose šalyse naudotis vaistais ir dėl to, kad mažai pajamų*

---

<sup>48</sup> Zuidgeest MGP, Willement MJC and den Anker JN. WHO report! Priority Medicines for Europe and the World. "A Public Health Approach to Innovation": Pharmaceuticals and children.

*turinčios valstybės neturi tinkamos sveikatos priežiūros sistemos, todėl ligų profilaktika ir ankstyvas gydymas tampa neįmanoma.*

Taigi šiame kontekste tyrimų finansavimas ir vykdymas yra daug sudėtingesnis nei išsivysčiusiose šalyse. Vakcinas bei ŽIV gydymas buvo sėkmingi tarptautinio bendradarbiavimo pavyzdžiai, kurie galėtų plisti į kitas ligų palietas teritorijas. Šie argumentai buvo Iniciatyvos dėl nesirūpinimo ligomis sukūrimo pagrindas<sup>49</sup>.

---

<sup>49</sup> <http://www.dndi.org/>. Apsilankymo laikas: 2006-10-10

## 2. KLIŪTYS IR SUNKUMAI VYKDANT VAIKŲ KLINIKINIUS TYRIMUS

Vykdamy klinikinių tyrimų programas vaikams kyla tam tikrų kliūčių bei sunkumų. Kai kurios iš jų yra techninės, kitos kyla atliekant tyrimą, taip pat susiduriama su socialinėmis bei skirtingų požiūrių kliūtėmis. Techninės problemos dažniausiai susijusios su išteklių poreikiu bei išlaidomis, ir nors ši problema gali pasirodyti nereikšminga tolimesniam programos vykdymui, visgi mažai įmonei, turinčiai ribotus išteklius, tai yra didelė kliūtis.

Tinkamiausio laiko pradėti pediatrijos vystymo programai, skirtai vaistiniams preparatams, nustatymas yra sudėtingas. Tai priklausys nuo daugelio faktorių: kaip vaistinio preparato tipas, nuo gydomos ligos pobūdžio, saugumo aplinkybių bei alternatyvaus vaikų gydymo saugumo ir veiksmingumo. Licenzijavimo etape pediatriiniai tyrimai nebus tinkami tiems vaistams, kuriuos visų pirma vartos suaugę žmonės, ir kurių veikimas pediatriinei populiacijai vis dar nenustatytas. Taip pat kyla klausimas, kaip elgtis su tais klinikiniais vaikų tyrimais, kurie atliekami tiriant vaistus, kurių veiksmingumas ir saugumas dar nenustatytas suaugusiems.<sup>50</sup>

### 2.1. Farmakokinetiniai tyrimai

Dažnai sunku atlikti farmakokinetinius tyrimus vaikams. Šioje populiacijoje jie dažniausiai atliekami su sergančiais pacientais. Tai lemia didesnę tiriamų atvejų kintamumą nei atliekant tyrimus su savanoriais ir, be to, dažnai daug sunkiau gauti sutikimą dalyvauti.

Tenka atsisakyti dalies kraujo kiekio ir jį minimalizuoti. Tai gali sąlygoti techninius ir procedūrinius sunkumus:

1. Naudoti jautrius bandinius vaistams ir jų metabolitams norint sumažinti reikiamą kraujo pavyzdžių kiekį bei jo ėmimo skaičių.
2. Naudotis laboratorijomis, kuriose tiksliai žinoma, kaip elgtis su mažais kraujo kiekiais.
3. Farmakokinetinei analizei reikalingų pavyzdžių rinkimas turi būti punctualus ir kliniškai adekvatus kur tik įmanoma.
4. Naudoti nepasiliekančius kateterius (su vietine anestezija įvesti IV kateterius).
5. Naudoti farmakinetikai būtiną tiriamųjų skaičių sumažinant pavyzdžių skaičių, gaunamą iš kiekvieno paciento.

Be to, reikalingi neinvaziniai ar minimaliai invaziniai (seilių, šlapimo, ir kt.) metodai vaisto farmakokinetiniam vertinimui.

---

<sup>50</sup> Vasmant D., Paediatric Nephrology and Transplantation Unit Children Armand Trousseau University (ParisVI) Hospital, Paris, France. 2005



## **2.2. Veiksmingumo tyrimai**

Kai reikalingi veiksmingumo tyrimai, turi būti sukurti, patvirtinti ir naudojami skirtingi galutiniai tikslai kiekvienam specifiniam ir skirtingo išsivystymo tiriamųjų pogrupiui. Subjektyvių simptomų, tokių kaip skausmas, matavimai reikalauja skirtingų įvertinimo instrumentų skirtingose pacientų amžiaus grupėse.

Šalutinio poveikio tyrimai tarp skirtingo amžiaus pediatrijos pacientų gali skirtis: kai kurie šalutiniai poveikiai ir vaistų sąveikos atvejai, atsirandantys pediatrijos pacientams, gali būti nepastebėti suaugusiųjų tyrimuose. Be to, dinaminis augimo ir vystymosi periodas gali aiškiai nerodyti šalutinio poveikio (trumpu periodu) iki vėlesnių vystymosi pakopų ir brendimo. Gali būti reikalingos ilgalaikės pakopinės studijos (pvz. vėžio atveju, kai 2 iš 3 vaikų, sergančių šia liga, išgyvena ir visiškai pasveiksta bei tampa pilnaverčiais suaugusiais), norint nustatyti galimą vaistų poveikį fiziologijai, elgesiui, pažinimui, seksualinei brandai ir vystymuisi, ir aptikti tokius sutrikimus, kaip toksiškumas širdžiai, pasekmės inkstams, ir atokių neoplastinių atvejų atsiradimui. piktybiškumams.

## **2.3. Rizikos ir streso minimizavimas**

Norint sumažinti bet kokios rizikos buvimą vaikams, dalyvaujantiems klinikiniuose tyrimuose, tie, kurie atlieka tyrimus, turi būti tinkamai pasiruošę ir patyrę tiriant pediatriinę populiaciją. Diskomfortas gali būti sumažintas, jei tyrimai suprojektuoti ir vykdomi tyrėjų, kurie turi patirties gydant pediatrijos pacientus.

Tyrimai ir protokolai turi būti suprojektuoti specialiai pediatriinei populiacijai, o ne paprasčiausiai perdaryti iš suaugusiųjų protokolų.

Aplinkos sukomplektavimas baldais, žaidimų įranga, užsiėmimais ir maistu, tinkamu tam tikrai amžiaus grupei, yra būtinas norint sumažinti stresą.

Kraujo pavyzdžių bei kiekio ėmimo dažnis turi būti minimalizuotas naudojant nurodytą protokole planą.

## **2.4. Finansinės aplinkybės**

Kaštai yra pirminis barjeras, dėl kurio tyrimo užsakovui kyla rizika ir sunkumai organizuojant vaikų tyrimus. Kaštai yra labai kintantys, priklausomai nuo ligos ypatumų, programos masto ir tyrimų trukmės. Pagal bendrą taisyklę, tiesioginiai kaštai yra panašūs kaip ir tyrimuose su suaugusiais, skaičiuojant pagal pacientų skaičių. Be to, netiesioginiai kaštai gali

būti žymiai didesni dėl sunkumų, kylančių atliekant reikiamus tyrimus, kaip minėta anksčiau. Pediatrinės farmacinės formuluotės, specialiai sukurtos įvairioms amžiaus kategorijoms, yra brangios ir kartais sunkiai pagaminamos (dėl aktyviojo komponento prasto skonio, kurį tenka maskuoti).

## 2.5. Kliūtys pediatrijoms tyrimams

Vaistinių preparatų, specialiai pagamintų vaikams (tinkamo dozavimo bei formuluotės), kūrimas dauguma atvejų reikalauja atlikti išsamius, specifinius ir kartais rizikingus tyrimus.

Nepaisant to, tokie tyrimai reikalingi gausiam skaičiui atvejų, kada vaistų vaikams saugumas ir veiksmingumas negali būti ekstrapoliuojamas iš duomenų, gautų atlikus tyrimus su suaugusiais. Reikia nustatyti atitinkamą dozavimą skirtingose amžiaus grupėse, norint išvengti nepilno išgydymo ar „perdozavimo“. Dažnai pabrėžiama mokslinės bendrijos – „vaikai nėra maži suaugusieji“.

Nepaisant praktinių sunkumų, su kuriais susiduria organizatoriai ir tyrėjai, atlikdami vaikų tyrimus (pvz. mažas vaikų su tam tikra liga skaičius arba pacientų sutikimas dalyvauti), šie tyrimai vis tiek yra tolimesnės vaikų terapijos plėtojimo ir tobulinimo būdas.

## 2.6. Vaistinio preparato formuluotės kūrimas

Reikalingos pediatrinės formuluotės, kurios sudarytų sąlygas teisingai dozuoti, palengvintų vartojimą ir paskatintų pacientų sutikimą juos vartoti.

- Geriamiems vaistams skirtingame regione gali būti priimtini skirtingi formuluočių tipai, vaistų spalva bei skonis. Įvairioms pediatrinėms pacientų amžiaus grupėms gali būti reikalingos ar pageidaujamos keletas formuluočių (skystis, suspensija, kramtomosios tabletės, mikrogranulės ir kt.), kurios gali būti ir skirtingų koncentracijų. Tokių preparatų kūrimas gali būti sudėtingas ir yra didelė nesėkmės tikimybė (pavyzdžiui, negalėjimas panaikinti kartaus produkto skonio stabilumo stygius sukurtame tirpale ir t.t.). Tinkamos formulės turi būti lydimos adekvačios ir saugios pateikimo sistemos, kurią gali būti sunku pagaminti.
- Gaminamoms formuluotėms turi būti sukurta tinkama vaisto koncentracija norint parinkti tikslią ir saugią dozę. Vaistiniuose preparatuose, pateiktuose vienkartinuose buteliukuose, labai svarbu, kad būtų pateikta tiksli vienos pakuotės dozė.
- Kai kurių sudedamųjų dalių toksiškumas gali varijuoti skirtingoms pediatrinėms amžiaus grupėms ir tarp pediatrinės bei suaugusiųjų populiacijos, pvz. benzilo alkoholis

yra toksiškas neišnešiotiems naujagimiams. Priklausomai nuo aktyvių komponentų bei sudedamųjų dalių, tinkamas vaistinio preparato vartojimas naujagimiams gali reikalauti naujos formuluotės.

Kai kurie vaistai paprastai yra švirkščiami, todėl jiems naujos formuluotės dažniausiai neprireikia. Tuo tarpu, kai vaistas yra geriamas, vargu ar formuluotė, sukurta suaugusiajam, tiks vaikams, naujagimiams ar kūdikiams. Analogiškai reiktų elgtis su dermatologinių vaistų formuluotėmis (vaikams skiriamas mažesnės koncentracijos vaistas) bei inhaliacijomis. Taigi turėtų būti sukurta bent viena ar net kelios naujos vaistinio preparato formuluotės bei koncentracijos. Tarptautinės Harmonizacijos Konferencijoje (THK) išleistose rekomendacijose<sup>51</sup>, nustatytos penkios amžiaus grupės, norint apibūdinti skirtingas kiekvienos jų vaistų skyrimo charakteristikas ir formuluotes. Išskirtos tokios pediatriinės grupės:

➤ **Neišnešioti naujagimiai**

Vaistinių preparatų tyrimai šioje populiacijoje sukuria tam tikrų sunkumų dėl unikalios patofiziologijos ir atsako į gydymą vaistu.

➤ **Išnešioti naujagimiai (nuo 0 iki 27 dienų)**

Ši populiacija yra labiau subrendusi nei ankstesnė, tačiau skiriamų vaistinių preparatų poveikis skiriasi nuo vyresnių pediatriinių pacientų, ir kraujo-smegenų barjeras nėra pilnai subrendęs. Be to, absorbcija, vykstanti burnoje, yra silpniau numanoma nei vyresnių vaikų, o kepenų ir išsiskyrimo per inkstus ir žarnyną mechanizmai yra nesubrendę ir greitai kinta.

➤ **Kūdikiai ir vaikščioti pradedantys vaikai (nuo 28 dienų iki 23 mėnesių amžiaus)**

Tai greito centrinės nervų sistemos (CNS) brendimo, imuninės sistemos vystymosi ir viso kūno augimo periodas. Daugumos vaistų išsiskyrimas iš organizmo (mg/kg) gali būti didesni nei suaugusiųjų atveju ir dažnai priklauso nuo individualaus kiekvieno vaiko raidos ypatumų.

➤ **Vaikai (nuo 2 iki 11 metų)**

Pacientų atrinkimas turi užtikrinti tinkamą šios kategorijos reprezentatyvumą amžiaus pasiskirstyme, nes įvertinimui yra svarbu užtikrinti pakankamą tiriamų skaičių jaunų pacientų. Lytinės brandos pradžia gali labai varijuoti ir tai gali paveikti numanomą fermentų, metabolizuojančių vaistus, aktyvumą bei turėti įtakos atsakui į vaisų dozę.

➤ **Paaugliai (nuo 12 iki 16/18 metų)**

---

<sup>51</sup> ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).

Šiuo lytinio brendimo periodu, vaistiniai preparatai gali trukdyti seksualinių hormonų veiklai ir apsunkinti raidą. Šie vaikai priklauso greito augimo ir besitęsiančio neurokognityvinio vystymosi periodui. Šioje amžiaus grupėje atitikimas tyrimo įtraukimo kriterijams yra svarbi problema ir klinikinių tyrimų metu tinkamumo patikra yra svarbi.

Akivaizdu, kad skiriant geriamąją vaisto dozę, dviems jauniausioms amžiaus grupėms turi būti skiriami lašai, trečiajai bei ketvirtajai – sirupai arba suspensijos, ir tik vyriausiai amžiaus grupei gali būti skiriami suaugusiems skirtos vaistų formuluotės, atitinkamai pakoregavus dozes.

Praktinio pobūdžio problemos kuriant formuluotes gali būti:

- cheminės formos tinkamumas reikalaujamai formuluotei;
- cheminio preparato tirpumas tam tikrame tūryje;
- skonis;
- draudimai naudoti įvairius dažiklius;
- įvairių priedų, tokių kaip saldikliai ir skonio gerintojai, naudojimas;
- sunkumai, atsirandantys dėl didelių gabaritų butelių laikymo (tokių problemų nekyla, laikant supakuotas tabletes).

Kartais būtent vaistinio preparato formuluotės sukūrimas lemia daugelį problemų, kurias reikia išspręsti.

## **2.7. Stabilumo tyrimai**

Visų klinikinių tyrimų metu sukurtų formulių stabilumas turi būti išbandytas temperatūrų poveikiu, drėgmės ir šviesos intensyvumu. Prieš pradėdant tyrimus su pacientais, šie testai turi parodyti produkto stabilumą bent jau trijų mėnesių periodu. Vis dėlto, prieš farmacijos kompanijai pateikiant prašymą išleisti produktą į rinką, turi būti atlikti žymiai platesni stabilumo tyrimai. Dažniausiai reikalaujama, kad vienos formulės koncentracija būtų testuojama trimis serijomis vienerius metus. Kartais galima kai kuriuos tyrimus supaprastinti, jei viena formulė pasižymi trimis skirtingomis koncentracijomis, tuomet galima analizuoti vieną (vidurinės koncentracijos) seriją. Jei reikalingos trys skirtingos formulės ir kiekviena jų pasižymi daugiau nei viena koncentracija, tuomet reikia atlikti išsamų bandymą.

## 2.8. Priešklinikiniai saugumo tyrimai (toksikologija)

THK rekomendacijose yra pastraipa apie priešklinikinio saugumo tyrimus, kur pažymima „*Jaunikių gyvūnų tyrimų reikmė turėtų būti svarstoma daugeliu atvejų ir turėtų būti paremta organizmo raidos ryšio su toksikologijos klausimais.*“<sup>51</sup>

Esant tokiai išraiškai atsiranda galimybė, kad tai bus traktuojama kaip bendras reikalavimas. Gali būti sunku prieštarauti dėl specifinių toksikologijos tyrimų reikalingumo, kurie kreipia dėmesį į tam tikras kuriamo gaminio poveikio problemas. Tačiau atsakymus į tokius reikalavimus iš dalies galima būtų rasti vykdant tyrimus pagal reprodukcinės toksikologijos programą, nei reikalaujant atskirų tyrimų. Gali būti, kad tai pareikalaus viso komplekto perkainojimo, tačiau tai būtų tinkamiau, nei paaukoti dar daugiau gyvūnų, negaunant jokios papildomos naudos.

## 2.9. Klinikinių tyrimų programa

Principai, taikomi atliekant tinkamo modelio klinikinius tyrimus vaikams, yra tokie patys kaip ir suaugusiųjų klinikinių vaistinių preparatų tyrimų principai. Visgi yra nemažai praktinių ir procedūrinių problemų, į kurias reikia atkreipti dėmesį, ypač tiriant neišnešiotų naujagimių ir kūdikių amžiaus grupes, taip pat kaip ir tokias įprastas problemas, kaip pagrįsto protokolo ir ligonio duomenų anketos formos sudarymas. Nors tyrimai gali būti sudėtingi, jų skaičius dažnai bus mažesnis nei reikalingas pirminėms suaugusiųjų indikacijoms iširti. Iš tikrųjų kai kuriomis aplinkybėmis gali būti įmanoma sutelkti daugiausia pastangų farmakokinetiniams tyrimams nei klasikiniams atsitiktinio reguliavimo tyrimams, ypač jei yra priežasčių teigti, kad ligai būdingi tokie patys pagrindiniai ligos procesai.

Žodis „vaikai“ apima penkias apibūdintas grupes todėl turėtų būti planuojama tirti visas tiesiogiai susijusias amžiaus grupes, nebent yra aiškių priežasčių to nedaryti. Iš tiesų kai kuriems vaistiniams preparatams bus daug svarbiau įgyti duomenų apie labai mažus vaikus, o ne apie vyresnio amžiaus vaikų grupes, nes tam tikros sąlygos gali būti palyginti dažnesnės, arba išskirtinos ankstyvam periodui po gimimo.

Kelios praktinės problemos, į kurias turi būti atsižvelgta:

- Tiriama populiacija – kaip lengvai bus galima sutelkti reikalaujamą protokole tiriamųjų skaičių? Tai bus problematiškiau su jaunesnėmis amžiaus grupėmis bei esant neįprastoms sąlygoms.

---

<sup>51</sup> ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).

- Tyrėjai – ar prieinamas tinkamų tyrėjų kiekis? Ar jie turi pakankamai įgūdžių atlikti geros kokybės klinikinius vaistinių preparatų (GKP) tyrimus? Ar jie turi laiko, motyvacijos bei išteklių laikytis protokolo? Akivaizdus klinikinių farmakologų, išmanančių pediatriinę klinikinę farmakologiją, trūkumas, ypač Europoje.
- Etikos komitetai – dažnai neįgudę peržiūrėti protokolus, susijusius su vaikais, arba jie gali būti nepatyrę šioje srityje ir vertinti bet kurį vaikų tyrimą kaip neetišką. Kokios pozicijos jie laikysis vertindami galimybę naudoti placebo, ar jie atmes bet koki panašų pasiūlymą? Ką jie manys apie tokias procedūras, kaip papildomo kraujo kiekio ėmimas farmakokinetiniams tyrimams?
- Sutikimas – tėvai, išgirdę žodį „tyrimas“ gali imti pernelyg nuogaštai. Natūralu, kad jie nori geriausio gydymo savo vaikams ir nenori leisti bandyti su jais netirtų vaistų, nors ir tie vaistai gali būti tokie pat ar, galbūt, geresni nei tuo metu prieinami. Kai tik vaikas gali, turi būti prašoma jo sutikimo kartu su tėvų leidimu. Amžius, nuo kurio turi būti gaunamas vaiko sutikimas, priklausys nuo šalies įstatymų ir patirties. Sutikimą dažnai bus sunku gauti, jei į tyrimą įtrauktas placebo ir reikalinga imti pakartotinus kraujo pavyzdžius tyrimams.<sup>52</sup>

## 2.10. Vaistų vaikams gamyba

Gamintojui idealus produktas yra vienos koncentracijos, vienos formuluotės bei vieno pakuotės dydžio. Tai sudaro sąlygas maksimaliam gamybiniam produktyvumui pasiekti. Vaistai vaikams dažnai yra visiškai priešingybė šiam idealiam scenarijui. Skirtingos amžiaus grupės reikalauja skirtingų formuluočių su skirtingomis vaisto koncentracijomis ir pateikimu (labai mažiems vaikams bus reikalingas vaisto pateikimas lašais, vaikams – suspencijos forma). Paaugliai gali toleruoti suaugusiųjų vaistų formuluotes ir vaisto vartojimo būdą, netgi jei tas vaistas yra skirtingos koncentracijos. Be to, gali būti reikalingos įvairios koncentracijos. Jei reakcijos į dozę kreivė yra plati, ar nedaug besiskiriančios indikacijos reikalauja skirtingo vaistų kiekio, pvz., įvairios infekcinės ligos, atsižvelgiant į jos sunkumą. Skystos formuluotės reikalauja stambesnių gabaritų pakuotės ir, be abejo, didesnės laikymo vietos. Platesnė vaistinių preparatų formuluočių apžvalga pateikta žemiau.

---

<sup>52</sup> Brian A. Gennery Post Graduate Medical School, University of Surrey, Guildford, UK; 2005

## 2.11. Kontrolė

Nepanašu, kad kontrolės tarnybos pradžioje registruos vaistinius preparatus išskirtinei pediatrinei indikacijai, net jei tai būtų susirgimas dėl tokių aplinkybių, kokios paprastai nepasitaiko suaugusiems. Tačiau tokia situacija gali tapti vis labiau paplitusi, nes kuriami nauji vaistai paveldėtoms ir genetiškai nulemtoms ligoms gydyti, kurios dažniausiai diagnozuojamos vaikams. Kai produktas rinkoje jau yra kaip vaistas suaugusiems, tuomet, registruojant vaistą pediatrinei indikacijai, gali būti pateikta dalinė nuoroda į originalą (suaugusiųjų registruota indikacija). Nepaisant to, bus daug duomenų, kuriuos reikės surinkti atitinkamame formate ir su pateikta ekspertų nuomone, jau prieš pateikiant prašymą. Nurodymų įvykdymo kaštai gali būti nemaži ir per dideli mažai kompanijai, kuri tikriausiai oficialiai atsisakys darbo ir kuriai numatomi pardavimai bus minimalūs.

## 2.12. Ilgalaikė veikla ir poregistracinė priežiūra

THK rekomendacijose yra toks komentaras šiuo klausimu:

*„Paprastai pediatriinė duomenų bazė registracijos metu yra ribota. Taigi poregistracinė priežiūra yra ypač svarbi. Kai kuriais atvejais, ilgalaikės veiklos tyrimai gali būti svarbūs nustatant tam tikrų vaistinių preparatų poveikį pediatrijos pacientų augimui ir raidai. Poregistracinė priežiūra ir (arba) ilgalaikiai tyrimai gali pateikti saugumo ir (arba) veiksmingumo informaciją pediatriinės populiacijos pogrupiams ar papildomą informaciją bendrai pediatrinei populiacijai.“<sup>51</sup>*

Ši pastraipa supažindina su pagrindiniais sunkumais ir procesais – pediatriinių duomenų rinkimas turi būti nustatytas ir gerai apgalvotas. Tokio reikalavimo argumentavimas gali būti gana pagrįstas vaistiniams preparatams, naudojamiems gydyti vėžį, retas imunines ligas ir susirgimus, kuriems taikomos naujos, kaip genų terapija, technologijos. Tikėtina, kad tolimesnis tyrimas tokiems pacientams bus platus ir bet kurie specifiniai reikalavimai, sekant galimus atokius nepalankius sveikatai poveikius, susijusius su naujais preparatais ar jų kūrimo technologijomis, gali būti lengvai įtraukti į programą. Be to, dauguma šalių turi vėžiu sergančių pacientų registrą ir kitas specialistų asociacijas retoms ir sunkioms ligoms. Jos visada skirs dėmesį tolimesniems ligų tyrimams. Vis dėlto reikalauti tokio pat išipareigojimo naujam žinomos cheminės kategorijos antibiotikui, kuris bus naudojamas visuomenėje paplitusioms infekcijoms gydyti, atrodo, yra nereikalingas apsunkinimas, kuris sulaikys bet kurią kompaniją

---

<sup>51</sup> ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).

nuo tokio produkto kūrimo ir gamybos. Visgi ilgalaikiai tyrimai bus lengviau pasiekiami naudojant tokias didžiules elektronines duomenų bazes kaip D. Britanijos Bendrosios Praktikos Tyrimų Duomenų Bazė.

### 2.13. Naujausi moksliniai tyrimai ir technologijos

Nors žmogaus genomo tyrimai ir proteomikos mokslo raida rodo stulbinantį progresą, šie pasiekimai vis dar nelemia ryškių pakitimų klinikinėje praktikoje, tačiau netrukus toks laikas ateis. Be to, genų terapijos perspektyva, turėdama daugiausiai įtakos monogenetinėms ligoms, pareikalaus nemažai specifinių vaikų ligų tyrimų.

Dviejų pavyzdžių pakaks pailustruoti tam, kas laukia ateityje.

Pirmasis pavyzdys susijęs su neuroblastomos tyrimu. Wei ir kt. išanalizavo cDNR mikrorinkinius, sudarytus iš daugiau nei 42500 klonų. Tam tikslui naudojo dirbtinius nervų tinklus norėdamas sukurti tikslų vaikų, sergančių neuroblastoma, išgyvenimo modelį. Jie parodė, kad du pastaruoju metu gerai žinomi modeliai (MYCN ir CD44) tiksliai leidžia numatyti pasekmes net 98 procentams pacientų. Tai leido padalyti Vaikų Onkologijos stratifikuotos Grupės didelės rizikos pacientus į du pogrupius pagal jų išgyvenamumą<sup>52</sup>.

Antras pavyzdys yra susijęs su astmos gydymu. Israel ir kt. nustatė, kad pacientai, sergantys astma ir turintys arginino/arginino polimorfinį receptorių vietoj dažnesnio glicino/glicino  $\beta_2$ -adrenerginį receptoriaus, nerodo pagerėjimo ligos piko metu, kai gydymui skiriamas *albuterolis*<sup>53</sup>. Šie duomenys gauti tiriant suaugusiuosius. Būtina įvertinti tokius rezultatus tiriant vaikus, nes ši informacija gali labai pakeisti veiksmingo gydymo metodus.

Socialinė, politinė ir mokslinė atmosfera numato, kad yra įtikinamų argumentų vykdyti sistematiškesnes klinikinių tyrimų programas vaikams. Vaistų kontrolės tarnybos šiuo metu skatina kompanijas imtis užtikrinančių priemonių, kad šie tyrimai būtų atlikti. Valstybių narių vyriausybės turi užtikrinti, jog gydytojai per apmokymus būtų skatinami imtis tyrimų. Ypač svarbu tam rengti studijuojančius medikus, besiruošiančius tapti pediatrais.

### 2.14. Etiniai klausimai

Pediatriinė populiacija yra pažeidžiamas pogrupis. Įsipareigojimas veikti taip, kaip geriausia vaikui, reikalauja, kad ji (jis) būtų apsaugotas nuo galimos tyrimų rizikos - tai iškelia dilemą,

---

<sup>52</sup> Wei JS, Greer BT, Westermann F *et al.* Prediction of clinical outcome using gene expression profiling and artificial neural networks for patients with neuroblastoma. *Cancer Res.* 2004 Oct 1; 64(19): 6883-91.

<sup>53</sup> Israel E, Chinchilli VM, Ford JG *et al.* Use regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype stratified, randomized, placebo controlled cross over study. *Lancet.* 2004; 364: 1505-1512.



kaip įvertinti šią riziką prieš tą, kuri atsiranda išrašant vaistus, netirtus atitinkamai pediatrinei populiacijai. Klinikiniai vaikų tyrimai turi būti mokliškai ir etiškai pagrįsti užtikrinant teigiamą naudą ir rizikos santykį ir atitinkantys būdingus reikalavimus<sup>54</sup>.

Etikos komiteto vaidmuo yra svarbus apsaugant tyrimų dalyvius.

Pediatrijos objektas negali legaliai duoti kompetetingo sutikimo. Kompetetingas (sąmoningas) sutikimas gali būti gautas iš tėvų ar globėjų, ir, priklausomai nuo vaiko amžiaus, jis taip pat turi duoti pritarimą ar sutikimą (atitinkantį jų supratimą ir patirtį). Pakankamos, kompetetingos ir visapusiškos informacijos suteikimas tėvams ir galų gale vaikui apie gydymo reikmę padidina susidomėjimą ir kartu tikimybę, kad šie asmenys sutiks. Tai gali būti ypač problematiška kai tokia būtinybė kyla nenumatyto atvejo metu ar tuomet, kai diagnozuojama liga su nepalankia prognoze (pvz. vėžys).

Vaikui ypač didelę grėsmę sukelia psichologinė trauma, kylanti iš klinikiniam tyrimui būdingo keblaus ketinimų derinio. Vaikas neturi jokio pasirinkimo kaip pasitikėti juo besirūpinančiais žmonėmis – nepriklausomai nuo to, ar jie pasirengę vykdyti tokią pareigą. Jis natūraliai tikisi, kad jo globėjas visada darys tai, kas jam geriausia: jeigu jis sveikas, tai nesitikės, kad bus paprašytas gerti nereikalingus vaistus, o susirgęs nesitikės, kad bus paprašytas patirti ką nors daugiau, išskyrus geriausią gydymą. Suprantama, kad ir problemos dėl jaunesnio amžiaus vaikų sutikimo užtikrinimo atsiranda dėl to, kad vaikų gebėjimas bendrauti dar tik formuojasi. Vaiko gebėjimas bendrauti tobulėja jam augant ir įgyjant patirties.

Taigi tuo metu, kai vaikas bus prašomas dalyvauti tyrime, jo amžius bus svarbus veiksnys, nulemiantis jo gebėjimą suprasti pateiktą informaciją ir pačiam pasirinkti. Aišku, kad vaiko amžius lems ir informacijos pateikimo kalbą, jos pobūdį, todėl tyrėjams (kurie yra suaugę) gali kilti sunkumų, kai galbūt gana sudėtingą informaciją teks perteikti naudojantis paprastesniu ir siauresniu jaunesnio amžiaus vaikų žodynu. Be to, savaime suprantama, kad vaikų gebėjimas bendrauti vystosi nevienodai, todėl, sakykime, šešiamečių vaikų gebėjimo suprasti kaip ir gebėjimo suformuluoti ir perteikti savo pasirinkimą lygis gali būti be galo skirtingas.

Bendravimo kliūčių būna iš abiejų pusių. Ne tik vaikas gali nesuprasti, kas su juo daroma klinikinės intervencijos metu, bet ir tyrėjui gali pritrūkti įžvalgumo suprasti, ką išgyvena įvairias klinikinės procedūras patiriantis vaikas, ir tai ne mažiau svarbu. Mes nežinome, ką patiria maži vaikai, išgyvenantys skausmą ir kentėdami. Gali būti pakankamai akivaizdus pats sielvartas, bet ne jo prasmė. Jaunesni vaikai linkę skausmą ar ligą vertinti kaip nuobaudą, todėl jie mano, kad

---

<sup>54</sup> Sample of rules on ethical and methodological aspects of clinical trials in children defined by EU institutions: Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMP/ICH/2711/99 – adopted July 2000); European Parliament and Council Directive 2001/20/EC on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provision of Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, *Official Journal of the European Communities*, L-121, p.34, 01/05/2000.

jie kažką daro blogai. Kad ir kaip ten būtų, atrodo aišku, kad dėl nesupratimo skausmas gali tapti dar didesne problema.

Taip pat yra kita išvada, jog kai kurie vaikai pakankamai tvirtai sugeba duoti ar neduoti sutikimo dalyvauti tyrimuose. Viskas pasidaro daug sudėtingiau, kai vaikai nesugeba to padaryti. Čia gali padėti tyrimo pobūdis. Minėtų tyrimų skirtingumą galima būtų apibrėžti taip: yra aiškus skirtumas tarp tyrimo, kai siekiama, kad visi jame dalyvaujantys tiriamieji gautų gydymą, iš kurio galėtų turėti naudos, ir tyrimo, kai tokios galimybės nėra. Iškyla klausimas, ar neveiksnių vaikų bei kūdikių dalyvavimą tyrime galima pateisinti vien galimybe gauti naudos.

Lietuvos Respublikos Klinikiniai tyrimai su vaikais gali būti pradedami tais atvejais, kai preparatas skiriamas ligai gydyti, jos profilaktikai ar diagnostikai.

18. Klinikiniai tyrimai su vaikais gali būti pradedami tik tada, kai:

18.1. yra gautas informuoto asmens (abiejų tėvų arba teisėto atstovo) sutikimas; sutikime turi būti nurodyta vaiko numanoma valia bei sutikimas, kuris bet kuriuo metu gali būti atsiimtas, nepadarant žalos vaikui;

18.2. vaikui, atsižvelgiant į jo gebėjimą suprasti, informaciją apie tyrimą, pavojų ir naudą pateikė darbuotojai, turintys darbo su vaikais patirties;

18.3. yra aiškus vaiko, kuris sugeba susidaryti nuomonę ir įvertinti šią informaciją, noras dalyvauti klinikiniame tyrime; vaiko noras atsisakyti arba būti atšauktam iš klinikinio tyrimo bet kuriuo metu tyrėjo arba, jei reikia – pagrindinio tyrėjo, turi būti gerbiamas;

18.4. išskyrus kompensaciją, netaikomos finansinės ar kitokios skatinimo priemonės;

18.5. iš klinikinio tyrimo tam tikros tiesioginės terapinės naudos gauna pacientų grupė ir tik tais atvejais, kai mokslinis tyrimas yra svarbus norint patvirtinti duomenis, gautus atliekant klinikinį tyrimą su asmenimis, galinčiais duoti informuoto asmens sutikimą, arba taikant kitokius mokslinio tyrimo metodus; be to, toks mokslinis tyrimas turi būti tiesiogiai susijęs su tiriamojo vaiko klinicine būkle arba jis gali būti atliekamas tik su vaikais;

18.6. laikomasi atitinkamų Europos vaistų agentūros priimtų mokslinių gairių;

18.7. klinikiniai tyrimai skirti su tam tikra liga ir jos stadija susijusiam skausmui, nepatogumui, baimei ir bet kuriam kitam galimam su liga susijusiam pavojui mažinti; tiek pavojus, tiek būklės sutrikimo laipsnis turi būti specialiai apibrėžti ir nuolat stebimi.<sup>55</sup>

Iš esmės tai turėtų būti tyrimas, kurio negalima atlikti su jokiais kitomis grupėmis, išskyrus minimus vaikus. Kadangi šioms grupėms iškyla specifinių, tik joms būdingų žalos problemų, tokį būtinumą sąlygoja grynai praktinio pobūdžio reikalavimai: esama procesų, būdingų tik vaikams ir tiesiogiai nesusijusių su suaugusiais, o daugelis farmakologijos tyrimų, atliekamų su suaugusiais, rezultatų negalima taikyti vaikams, nes jie skirtingai metabolizuoja

---

<sup>55</sup> Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro Įsakymas DĖL LEIDIMŲ ATLIKTI KLINIKINIUS VAISTINIŲ PREPARATŲ TYRIMUS IŠDAVIMO, TYRIMŲ ATLIKIMO IR KONTROLĖS TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO//2006 m. gegužės 31 d. Nr. V-435 Vilnius

daugelį medžiagų. Jeigu tyrimo su vaikais žala neviršija tyrimo naudos, būtiną ir vertą atlikti pediatrijos tyrimą galima pateisinti net jeigu jis atliekamas su vaikais ir kūdikiais, negalinčiais visapusiškai dalyvauti sutikimo davimo tvarka. Nors toks pateisinimas galėtų tikti tyrimams, iš kurių patys tiriamieji gali turėti realios naudos. Jis akivaizdžiai netinka tiems tyrimams, iš kurių patys tiriamieji negali turėti naudos. Vargu ar kas galėtų duoti teisėtą sutikimą vaiko vardu dėl to vaiko dalyvavimo tyrime, iš kurio jis negalėtų tikėtis jokios naudos ir kuris sudaro didesnę negu absoliučiai minimalią riziką. Minimalios rizikos esmė tokia: pripažįstama, kad egzistuoja minimali rizika, kuri gali būti moraliai priimtina ta prasme, kad bet kokia didesnė rizika nebūtų priimtina. Kai tyrimas aiškiai neterapinis, riziką galėtume pavadinti minimalia, jeigu tyrimo procedūros nesusijusios su galima panašia ar rimtesne žala, negu ta, kurią galima patirti kasdieniniame gyvenime. Jeigu tyrimas terapinis, minimalia rizika būtų laikoma rizika, kuri ne didesnė už riziką, su kuria šiaip ar taip susiduriama ir gydymo, kurį tiriamasis gautų, jeigu nedalyvautų tyrimo projekte, metu. Jeigu tyrimas nenumato papildomos rizikos, išskyrus pastarąją, jis atitinka minimalios rizikos reikalavimus, be to, tokiu būdu paaiškėja, kurios pasekmės išplaukia tiesiogiai iš paties tyrimo. Jeigu galima papildoma rizika, tuomet ją bent jau galima pavadinti ne minimalia.<sup>56</sup>

## **2.15. Pediatrijų tyrimų optimizavimas: THK rekomendacijos (E11)**

Vaikų klinikinių vaistinių preparatų tyrimų vykdymas gali būti daug sudėtingesnis ir rizikingesnis nei suaugusiųjų. Vis dėlto didelė galima naujų vaistų nauda gelbėjant gyvybes bei gerinant gyvenimo kokybę šiuo metu yra akivaizdžiai pastebima. Taip pat pastebima, kad dabartinė situacija verčia medicinos bendruomenę rašyti vaistus pagal nekontroliuojamą ir nelicencijuotą madą, nors jie turi skirti vaistinius preparatus tiems, kuriems nėra pateikta informacija apie vartojimą vaikams ar jų amžiaus grupėms. Tai irgi turi etinį atspalvį.

Vaikai nėra maži suaugusieji: Jie turi specifinių medicininių poreikių, kurie priverčia kurti jiems tinkamus vaistus. Kita vertus, vaistai, sukurti suaugusiems žmonėms, prieš juos išrašant turi būti pritaikyti pediatrinei populiacijai. Vaikai pereina skirtingas raidos fazes, kurių metu kinta kūno svoris, paviršius ir sandara, fiziologija, inkstų ir kepenų funkcija, taip pat ir kognityvinė bei imuninė funkcijos. Tai lemia, kaip vaistai gali juos veikti (pvz. farmakinetinės/farmodinaminės savybės). Tam reikalingi klinikiniai tyrimai kiekvienoje iš šių specifinių populiacijų norint įvertinti vaistų veiksmingumą ir saugumą. Dėl to gali prireikti išplėstinių tyrimų, tokių kaip specifiniai ikiklinikiniai ar esamų rezultatų apžvalga, atsižvelgiant į besivystančias pediatriškas

---

<sup>56</sup> Brian A. Gennery Post Graduate Medical School, University of Surrey, Guildford, UK; 2005

indikacijas.

Nėra jokių abejonių, kad klinikiniai tyrimai yra reikalingi, todėl poreikis apsaugoti vaikus nuo nereikalingų tyrimų turi būti apgalvotas prieš atliekant reikiamus vaikų klininius tyrimus. Tai bus padaryta laikantis griežtų ES lygiu nustatytų taisyklių.

Siekiant, kad medicininiai preparatai būtų įvertinti specialiam vartojimui pediatrijoje su priimtina sudėtimi bei dozavimu, turi būti įtraukti gana sudėtingi farmaciniai projektai bei vaikų klininiai tyrimai. Vaikų tyrimai sieja reikšmingus mokslinius, techninius, praktinius ir etinius išbandymus, iš kurių taip pat galime paminėti tolimesnę riziką, kurią patiria tyrimų organizatoriai<sup>31</sup>.

Keletas specifinių problemų, susijusių su pediatrijiniais klininiais tyrimais, aptariamos kituose poskyriuose. Jie apibendrinti medicininių produktų, skirtų pediatriinei populiacijai, klininių tyrinėjimų rekomendacijų apraše (THK temoje E11)<sup>30</sup>.

### 3. PEDIATRINIŲ KLINIKINIŲ TYRIMŲ SKATINIMO IR KONTROLĖS SCHEMA JAV

Tarptautiniu lygiu THK 2000 metais (E11) išleido harmonizuotas rekomendacijas, kurios apibrėžė ginčijamus klausimus ir nustatė problemas<sup>51</sup>.

JAV priėmė dalį specifinių įstatymų, išleistų 2001 metais ir pavadintų „Geriausių vaistų vaikams aktas“. Jis buvo papildytas pagal FDA reikalavimus ir 2003 metais pridėtas prie „Pediatriinių tyrimų teisingumo akto“.

Svarbiausi klausimai apžvelgti „Geriausių vaistų vaikams akte“ yra:

- „pediatrų terapeutų ir etikų pozicijos“ įstaigos įkūrimas;
- visų veiklos rūšių, susijusių su pediatriine populiacija ar pediatrų praktika ar kitomis pediatriinėmis temomis, koordinavimas ir skatinimas;
- nepalankių atvejų, susijusių su vaistų vartojimu, atsižvelgiant į pediatriinį išskirtinumą monitoringas.

Pediatriinių tyrimų teisingumo aktas žvelgia dar plačiau ir nustato prievolę tiems, kurie ieško, kaip išleisti į JAV rinką naują vaistą – atlikti atitinkamus klinikinius tyrimus vaikams:

- visi prašymai naujiems aktyviems ingredientams, naujoms indikacijoms, dozavimo formuluočiams, naujiems dozavimo režimams ir skyrimo būdams turi turėti pediatriinį įvertinimą, nebent laiduotojas įsigijo atsisakymo dokumentus ar atidėjo pediatriinius tyrimus.
- įkurtas tinkamai sudarytas Pediatrijos Patariamasis Komitetas.

Šis kontrolės prievolės lygis yra proporcingas vaistų pramonės naudai. Įstatyminių reikalavimų laikymasis suteikia galimybę šešiams papildomiems molekulės patentavimo mėnesiams. Svarbesniam produktui pridėtinės įplaukos galėtų kompensuoti didelę dalį išlaidų, reikalingų kuriant naują formuluočę ir atliekant reikalingus ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus.

Jungtinėse Amerikos Valstijose specifinės priemonės pastebimai paskatino pediatriinių tyrimų ir vaistinių preparatų vaikams kūrimo organizavimą<sup>57</sup>. Viena tokių yra „Pediatrijos išskirtinumas“, suteikianti dotacijas papildomiems šešiams rinkos privilegijų mėnesiams mainais į savanorišką vaistinio preparato, skirto vaikams, įvertinimą<sup>58</sup>. Kadangi ši priemonė buvo sėkminga keletą metų kuriant pediatriinę duomenų bazę, todėl ji atnaujinta 2002 m. pradžioje<sup>59</sup>. Taip buvo atkreiptas dėmesys į kai kuriuos trūkumus. Pavyzdžiui, buvo sukurtas fondas, kad

<sup>51</sup> ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).

<sup>57</sup> Best Pharmaceuticals for Children Act, October 4, 2001, Report from the US Senate, Committee on Health, Education, Labor, and Pensions, available at: [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107\\_cong\\_reports&docid=f:sr079.107.pdf](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107_cong_reports&docid=f:sr079.107.pdf)

<sup>58</sup> Section 111 of the Food and Drug Administration Modernization Act (21 U.S.C. 351 et seq., introducing e.g. Section 505A).

<sup>59</sup> The “Pediatric Exclusivity” was renewed until 2007 through the Best Pharmaceuticals for Children Act (1 April 2002, Public Law No. 107-109).

būtų atkreiptas dėmesys į bepatentinius vaistinius preparatus skiriant 200 milijonų dolerių kasmet (Sveikatos Departamentas 2003 m. sausį paskelbė, kad suteiks 93 milijonus dolerių finansuoti 12 vaistų vaikams tyrimus); visų tyrimų ataskaita visuomenei; procesas norint užtikrinti, kad žymėjimas pagal tyrimų rezultatus bus pripažintas kaip išskirtinis ir žymėjimas pagal tyrimų fondo studijas nepatentuotiems vaistams.

Kita priemonė, „Pediatrijos taisyklė“, paskelbta FDA 1998 m. gruodį, reikalauja, kad prašymai naujiems ingredientams ir indikacijoms pateiktų duomenis apie vaisto veiksmingumą ir saugumą numatytoms indikacijoms tam tikrose pediatriinėse populiacijose, kartu pateikiant ir pridodant informaciją apie dozavimą ir skyrimą kiekvienai populiacijai, kuriai tas vaistas yra saugus ir veiksmingas. Tai privaloma pateikti, kad būtų užtikrintos būtinos sąlygos, pvz. tikimybė, kad vaistinis preparatas yra tinkamas naudoti tam tikrai vaikų populiacijai; kad jis turi reikšmingų terapinių privalumų; kad neskiriant tam tikro vaisto, rizikuojama sergančių vaikų sveikata. Jei nepaisoma šių sąlygų, reikalavimas atlikti pediatriinius tyrimus gali būti atmestas. Atidėjimo dokumentai, pagal kuriuos rezultatai iš pediatriinių tyrimų suaugusiųjų naujų vaistų prašymui (NVP) bei papildomam naujų vaistų prašymui (PNVP), gali būti pateikti po pateikimo datos. 2002 m. sausio 4 dieną išleistas valstybinis įstatymas „Geriausių medikamentų vaikams aktas“, pakeičiantis Federalinį Maisto, Vaistų ir Kosmetikos aktą, norint pagerinti medikamentų vaikams saugumą ir veiksmingumą. Šis teisės aktas leidžia „senų, bet naudingų vaistų“, pagal svarbumą išvardintų FDA išleistame sąrašė, tyrimus. Šis tekstas buvo sukurtas atsižvelgiant į 2003 m. liepos „Pediatriinių tyrimų nešališkumo aktą“, kuriuo papildytas Federalinis Maisto, Vaistų ir Kosmetikos aktas, norint įgalioti Maisto ir Vaistų tarnybą reikalauti konkrečių tyrimų vaistams naudojamiems pediatrijos pacientų.

#### 4. ES TEISĖS AKTAI IR KITI DOKUMENTAI REGLAMENTUOJANTYS PEDIATRINIUS KLINIKINIUS TYRIMUS

Europoje pokyčiai vaikų klinikinių tyrimų srityje lėti. Šiuo metu jau yra ES Parlamento ir Tarybos parengtas medicininių produktų naudojimo vaikams pasiūlymas. Svarbiausios jo rekomendacijos:

- reikalavimas, jei reikia, atlikti pediatriškus tyrimus;
- gamintojui bus suteiktas šešių mėnesių trukmės patento pratęsimas, jei reikiami tyrimai yra atlikti;
- pediatrijos komiteto įkūrimas;
- pateikti „pediatrijos licenciją“;
- suteikti dvejų metų privilegijų pratęsimą retiesiems vaistams, turintiems pediatriškas indikacijas.

Taigi yra kai kurių vos pastebimų skirtumų tarp JAV ir ES. Taip pat yra neaiškumų, kaip greitai pasiūlymai ES bus nagrinėjami įvairiose institucijose, be to rizikuojama, kad svarstant tam tikrą klausimą Europos Parlamente, gali būti pateikti ir priimti kai kurie pataisymai.

Didžiausia problema – seni produktai, netekę patento. Gamintojas neturės jokio intereso dėl tolimesnio produkto tobulinimo, o nepatentuoti gamintojai taip pat nenorės suteikti reikalingų investicijų. Nors ši reikmė yra apibrėžta abejuose įstatymų rinkiniuose, šiuo metu sunku įsivaizduoti, kaip turėtų būti skatinama veikla šioje svarbioje srityje.

Kitas klausimas, susijęs su Europa, kad kai kurių vaikų sveikatos būklė yra neįprasta ir tokie atvejai praktikoje būna sukonzentruoti į kelis centrus. Tikėtina, kad šie centrai gali būti skirtingose ES šalyse narėse. Galimybė gauti leidimą atlikti tyrimus jose gali labai skirtis. Klinikinių Tyrimų Direktyva 2001/20/EB nenumato pediatriškus tyrimus harmonizacijos ir nusistovėjusi tvarka gali būti įvairi. Vadinasi, reikia centralizuotos pediatriškus klinikinių tyrimų aprobavimo sistemos, panašios į centralizuotą registracijos sistemą, sudarant sąlygas šiems tyrimams vykdyti.

Vaistų, tinkamai pritaikytų pediatriškei populiacijai, trūkumas Europoje bei pasaulyje buvo pabrėžiamas įvairiuose moksliniuose, medicininiuose, politiniuose ir visuomeniniuose forumuose. Europos Sąjungos viršūnių susitikimas 2000 metų liepos mėnesį Nicoje atkreipė valstybių pareigūnų dėmesį į šį visuomenei svarbų klausimą. Buvo prašoma parengti Europos Sąjungoje nuostatas (pasitelkus sėkmingą JAV patirtį). Dėl šios priežasties 2002 metų vasarį ES komisija išleido konsultacinį dokumentą<sup>60</sup>. Tai svarbus politinis žingsnis, nes kas penktas

---

<sup>60</sup> European Commission, Enterprise Directorate-General, Consultation Document on Paediatrics 'Better Medicines for Children-Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products' (Brussels, 28 February 2002).

Europos Sąjungos gyventojas yra jaunesnis nei 16 metų. Tai šiuo metu sudaro apie 75 milijonus asmenų ir šis skaičius pasieks beveik 100 tūkst., kai Bendrija turės 25 valstybes nares. 2004 metų lapkritį ES Komisija pagaliau išleido pasiūlymą<sup>61</sup>, paremtą Poveikio Įvertinimu<sup>62</sup>, kuris buvo pateiktas kaip tik padidėjusiam ES parlamentui ir ES ministrų tarybai tolimesnėms diskusijoms ir tobulinimui.

Kiekvienas užtikrinantis, kad tinkamai ištirti vaistai būtų prieinami vaikų gydymui, turi dirbti siekiant šio bendro tikslo. Tai galioja Bendrijos institucijoms, nacionalinėms vyriausybėms, kontrolės įstaigoms, mokslinei ir medicinos bendruomenei, profesionalų ir pacientų organizacijoms, mokslo įstaigoms, pramonei ir kitiems. Atsižvelgiant į faktą, kad šios labai jautrios populiacijos klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai turi labai jautrų etinį faktorių<sup>63,64</sup>, tai visų, o ypač vaikų ir tėvų, reikalas pasirūpinti sėkminga ir darbinga pasauline kontrolės sistema.

Šis darbas, kuris iš dalies yra įkvėptas ankstesnio tyrimo, atlikto specialistų komandos, surinktos Europos Farmacijos pramonės įmonių ir asociacijų Federacijos (EFPIA angl.), analizuoja dabartinę pediatrijos situaciją ir pateikia pagrindinius svarstymus, kaip pagerinti pediatrijos tyrimų padėtį pasauliniame kontekste.

#### 4.1. Dabartinė situacija ES

Vis dėlto Europos kontekste anksčiau išvardintos kliūtys, taip pat, kaip ir rizika, su kuria susiduria organizatoriai dėl tokių aplinkybių, kaip atsakomybė, kurios gali sustabdyti vaikų tyrimų vykdymą, taip pat dėl suvaržymų, atsirandančių dėl išteklių valdymo, trukdo vykdyti vaistinių preparatų pediatrijos indikacijų tyrimų programas. Šios išvados atsirado po tyrimo, atlikto norint įvertinti vaistų, aprobuotų vaikams Europoje Medicininių Produktų Įvertinimo Europos Agentūros (EMA) centralizuotos procedūros metu (1995 01 – 2001 09)<sup>65</sup>, skaičių bei

---

<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/mar/Paediatric%20consultation%20document%20final%2008%20March%2004.pdf>

<sup>61</sup> Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise – Extended Impact Assessment <sup>27</sup> Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise – Extended Impact Assessment

<http://pharmacoc.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Extended%20Impact%20Assessment%20final%203%20September.pdf>

<sup>62</sup> Proposal for a Regulation of the Council and of the Parliament on Medicinal Products for Paediatric Use. (29 September 2004) <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>

<sup>63</sup> Medicines for Mankind: today's research, tomorrow's cures. Medicines for children. Prepared by Louis-Nicolas Fortin and the members of the Paediatrics Ad Hoc Group of EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).

<sup>64</sup> The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Harmonised Tripartite Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11) is available at: <http://www.ich.org/pdf/ICH/e11step4.pdf>

<sup>65</sup> Cesi A, Felisi M, Catapano M *et al*, Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 495-500.



charakteristikas. Pagal tyrimą (ištrauka):

*Vidutinis vaistų, skirtų vaikams šiuo metu, procentas sudaro 35% visų prieinamų pirkti vaistų. Tik 16 medikamentų buvo patvirtinti vaikams mažesniems nei 2 metai (11%), iš kurių 10 buvo vakcinos. 39 vaistai buvo priskirti remiantis bent vienu klinikiu tyrimu (27 – III tyrimais, 6 – II, 6 – I), tuo tarpu, aštuonios aktyvios medžiagos licencijuotos be pediatriinių tyrimų.*

Daroma išvada, kad vaistų, registruotų pagal centralizuotą procedūrą, keletas aktyvių medžiagų buvo licencijuotos vaikams. Taigi rimtos ir keliančios grėsmę gyvybei ligos, kaip AIDS ir diabetas, yra gydomos. Vis dėlto kai kurių vaikams skirtų vaistų skaičius lieka per mažas (ypač svarbiose ATC rūšyse – pvz. onkologijoje ir neurologijoje).

#### **4.2. Siekiant specifinės kontrolės sistemos Europoje**

Efektyvesnių priemonių reikmė Europos Sąjungoje buvo pažymėta 2000 metų gruodį Europos Sveikatos Tarybos rezoliucijoje, skirtoje Medicininiam Produktams Pediatrijoje<sup>66</sup>. Šioje rezoliucijoje Sveikatos Taryba pažymėjo, kad:

*„Dėl medicininio gydymo vaikai turi savybių, kurios kinta su jų amžiumi ir fizinio vystymosi metu, ir tai reiškia, kad dažnai jie negali būti gydomi kaip suaugusieji; ypač dėl to, kad medicininiai produktai, skiriami vaikui, turi specifinių charakteristikų farmakokinetikos, efektyvumo bei šalutinio poveikio atžvilgiu; be to, medicininis vaikams skirtas produktas reikalauja tinkamo farmacinio pateikimo užtikrinant tinkamą ir efektyvų paskyrimą“.*

Taryba paragino Europos Komisiją „kaip galima greičiau pateikti tinkamus pasiūlymus skatinimo, kontrolės ar kitų paremiančių priemonių forma klinikiu tyrimų ir vystymosi atžvilgiu“.

Aukšto lygio Vaistų Inovacijų ir Tiekimo grupės G-10 (2002 metais rekomenduotos Komisijos ir valstybių narių) struktūriniame dokumente buvo priminta „parengti efektyvią strategiją dėl retų vaistų ir vaikams skirtų vaistų tyrimų ir vystymosi rėmimo bei prekybos iniciatyvų“<sup>67</sup>.

2002 metų vasarį Komisija išleido konsultacinį dokumentą, nusakantį kai kuriuos „pasiūlytus būdus, kurių būtų galima imtis atkreipiant dėmesį į tinkamai pritaikytų vaistinių

---

<sup>66</sup> European Union – Health Council Resolution on Paediatric medicinal Products, December 14, 2000, *Official Journal of the European Communities*, C-17, p. 1 (19/01/2001).

<sup>67</sup> European Union – Health Council Resolution on Paediatric medicinal Products, December 14, 2000, *Official Journal of the European Communities*, C-17, p. 1 (19/01/2001).

preparatų stoka“. 2004 metų lapkritį Komisija pagaliau išleido pasiūlymą<sup>68</sup> tolimesnėms parlamento bei tarybos studijoms, pataisymams ir priėmimui. Pasiūlytos tokios nuostatos:

- „Pediatrijos komiteto“ (PK) kaip specializuoto organo, susieto su Vaistinių preparatų, skirtų žmonių vartojimui Komitetu (angl. (CHMP)/EMEA), sukūrimas. Šis komitetas turės plačius įsipareigojimus. Jis bus įgalintas tiekti nepriklausomus mokslinius patarimus kartu su CHMP; sukurti medicininių reikmių sąrašą pediatrijos vaistiniams preparatams; susitarti dėl „pediatrijos tyrinėjimų plano“ (PIP angl.) ar atsisakymo/atidėjimo. PK spęs, ar sutikti su PIP turiniu ir bus prašoma paskatinti ES pediatrijos klinikinių tyrimų centrų kūrimą.

PIP turinys bus sukurtas norint patikslinti chronometražą/priemones, norint įvertinti vaistinių preparatų, skirtų vaikams, Kokybę/Saugumą/Veiksmingumą.

PIP turi užtikrinti:

- pediatrijų vaistinių preparatų kūrimą atsižvelgiant į priimtus standartus;
- kad nebūtų jokių pirmalaikių ar neteisėtų tyrimų;
- kad nebūtų jokio vaisto tinkamumo tyrimų atidėliojimo.

Gali būti privaloma pediatriškus duomenis visiems naujiems vaistams pateikti registracijos aplanke ir sistemingai pateikti PIP rezultatus pildymo metu. Antraip PK suteiks kokybės arba preparato atsisakymą (neveiksmingas, nesaugus, nesvarbus, neturintis terapeutinio naudingumo) arba atidėjimą tam tikram laikui (kandidato pagrįsto moksliniais ir techniniais ar visuomenės sveikatos pagrindais).

Taip pat gali būti privaloma pediatriškus duomenis registraciniame aplanke pateikti visiems produktų su patento ar pridėtinio apsaugos sertifikato (SCP angl.) apsauga, pratęsimams (atsisakymo dokumentams ar atidėjimui).

Pasiūlyme įtrauktas punktas apie skatinimą norint apdovanoti kandidatus už PIP atitikimą:

- naujiems preparatams arba tiems, kurie dar galioja;
- šešių mėnesių pridėtinio apsaugos sertifikato pratęsimas naujiems produktams ar pirmos vaistų serijos papildinimui.

Senesniems, neapsaugotiems produktams siūlomas specifinis pediatrijų preparatų prekybos leidimo suteikimas (Pediatrijų preparatų naudojimo prekyboje leidimas (PUMA angl.)). PUMA suteiks teisę ženklini pediatriškas formuluotes specialiu ženklu (žvaizde su P raide) ir 10-ies metų duomenų apsaugą.

Bet kuriuo atveju tiekimas ribotas produktams jau esantiems rinkoje, kas įpareigoja gamintoją atsižvelgti į pediatriškas indikacijas per 24 mėnesius nuo patvirtinimo.

---

<sup>68</sup> On 29 September 2004 the European Commission adopted a proposal for a Regulation of the Council and of the Parliament on Medicinal Products for Paediatric Use. <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>

Be to, pagal norminį poregistracinės priežiūros dokumentą kandidatai turi detalizuoti specifines tolimesnės veiklos priemones. Ypatingu atveju tarnybos gali pareikalauti poregistracinių tyrimų.

Šiuo metu EMEA, kaip ir dauguma nacionalinių agentūrų, kuria ypatingąsias pediatrijos *ad hoc*. grupes, kaip EMEA Ekspertų Pediatrų darbo grupę (PEWG angl.) ir Prancūzijoje AFSSAPS kuriamas Pediatrijos Komitetas (COP pranc.) PEWG planuoja išleisti specifines rekomendacijas kaip Tarptautinio Harmonizavimo Komiteto (ICH) temos E11 priedą, atsižvelgiant į keletą nesprendžiamų pediatriinių problemų: farmakokinetika / farmakodinamika, adaptuotos pediatrijos formuluotės, ikiklinikiniai reikalavimai. Šios rekomendacijos bus itin svarbios visiems dalyvaujantiems pediatriinių preparatų kūrime.

#### **4.3. EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS REGLAMENTAS (EB) NR. .../2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004**

2006 m. birželio 1 dieną, remdamiesi 2004 m. rugsėjo mėn. Komisijos siūlymu, Europos Parlamentas ir Taryba galutinai susitarė dėl reglamento dėl vaistų vaikams (1 priedas). Šiuo metu Europoje daugiau kaip 50 procentų vaikams gydyti skirtų vaistų yra neištirti ir nėra duota leidimų juos naudoti. Todėl vaistų, kuriais gydytojai galėtų gydyti sergančius vaikus, pasirinkimas yra ribotas. Tai turėtų greitai pasikeisti. Po susitarimo dėl reglamento dėl vaistų vaikams turėtų pagerėti Europos vaikų sveikata, nes bus daugiau galimybių išsamiai ištirtų, ištobulintų vaistų vaikams, kuriuos naudoti suteiktas leidimas.

Reglamente, dėl kurio susitarta, numatyta reikalavimų, atlygio ir paramos priemonių sistema, todėl pagerės vaistų vaikams mokslinių tyrimų tobulinimo bei leidimų kokybė.

##### **1. Reikalavimai**

- reikalavimas, kad teikiant prašymą suteikti leidimą prekiauti vaistais, būtų nurodomi pagal suderintą pediatriinių tyrimų planą surinkti duomenys apie vaistų naudojimą vaikams gydyti;

- leidimų nesilaikyti šių reikalavimų sistema prekiaujant vaistais, kurie greičiausiai nebus naudingi vaikams;

- reikalavimų vykdymo termino atidėjimo sistema siekiant užtikrinti, kad vaistų tyrimai būtų atliekami su vaikais tik tada, kai juos atlikti yra saugu, ir siekiant išvengti, kad dėl reikalavimų nebūtų vėluojama išduoti leidimus prekiauti suaugusiems skirtais vaistais.

## 2. Atlygis

- priemonė, kuria skatinama laikytis reikalavimų, - papildomojo apsaugos sertifikato galiojimo pratęsimas šešiams mėnesiams ( faktiškai, patento galiojimo pratęsimas šešiams mėnesiams);

- retųjų vaistų kategorijos priemonė, kuria skatinama laikytis reikalavimų, - papildomas dviejų metų rinkos išimtinumo laikotarpis, pridedamas prie dešimties metų rinkos išimtinumo laikotarpio, nustatyto ES reglamente dėl retųjų vaistų;

- nauja leidimo prekiauti rūšis – leidimas prekiauti pediatrijiniais vaistais, kuriuo dešimčiai metų suteikiama nepatentuoatų produktų naujų tyrimų duomenų apsauga.

## 3. Paramos priemonės

- išsipareigojimas iš ES lėšų finansuoti nepatentuoatų vaistų vaikams tyrimus;

- ekspertų komiteto ( Pediatrijos komiteto) Europos vaistų agentūroje ( EMEA) įsteigimas;

- farmakologinio budrumo patikimumo didinimo priemonės vaistų vaikams atžvilgiu;

-ES vaikų terapinių poreikių sąrašas siekiant skirti daugiau dėmesio vaistų tyrimams, tobulinimui ir leidimams;

-ES tyrėjų tinklas ir tyrimų centrai siekiant atlikti reikiamus mokslinius tyrimus ir vykdyti vaistų tobulinimo darbą;

- EMEA teikiamų nemokamų mokslinių konsultacijų priemonei sistema;

- vieša pediatrijos studijų duomenų bazė.

Per antrąjį Europos Parlamento svarstymą buvo sustiprintos reglamento nuostatos dėl vaistų saugumo, skaidrumo, atlygio skyrimo sąlygų ir, svarbiausia, nustatytas prašymo pratęsti papildomojo apsaugos sertifikato galiojimą galutinio pateikimo termino pereinamasis laikotarpis.

## 4.4. Kuriant pasaulinę vaikų vaistų kontrolės sistemą

Mediciniųjų produktų pediatrijinėje populiacijoje klinikinių vaistinių preparatų tyrimų rekomendacijos (ICH tema E11) jau yra žingsnis link pasaulinio harmonizavimo tarp JAV, Europos ir Japonijos. Turėti geresnių vaistų vaikams, norint pagerinti jų sveikatą ir bendrą gerovę Europoje ar kitur, visiems turi būti bendras, prioritetinis tikslas.

Mokslinė bendrija, sveikatos priežiūros profesionalai ir tyrimais besiremianti farmacijos pramonė supranta dabartines problemas ir kiekvienas jų pritaria, kad skubiai reikalingas sprendimas<sup>69</sup>. Turi būti įgyvendintos tokios priemonės, kurios suteiktų reikalingą stimulą

---

<sup>69</sup> Steinbrook R. Testing Medications in Children, *N Engl J Med* 2002; 347(18): 1462-1470.

mokslinio tyrimo ir vystymo (Research and Development; R&D) veiklai pediatrijos srityje Europoje, imant pavyzdį iš JAV kontrolės sistemos.

Pasiekus visuotinį medikamentų kūrimą vaikams, visuomenės sveikatos būklė turėtų ir toliau palaipsniui gerėti.

## IŠVADOS

Darbe kelta hipotezė pasitvirtino:

1. Vaikai turi teisę į aukščiausio lygio sveikatos priežiūrą, tačiau šiuo metu Europoje daugiau kaip 50 procentų vaikams skirtų vaistų, kuriais gydytojai galėtų gydyti sergančius vaikus, pasirinkimas yra ribotas – vaistai nėra ištirti ir neregistruotos jų indikacijos vaikams gydyti. Žinant vaistinio preparato poveikį, jo veiksmingumą ir saugumą suaugusiajam, po to būtina atlikti vaisto klinikinius tyrimus vaikams.
2. Vaikams dažnai išrašomi nelicenzijuoti ar ne pagal tikrąją paskirtį skirti vaistai.
3. Klinikinius tyrimus vaikams riboja: negalėjimas ekstrapoliuoti vaisto saugumo ir veiksmingumo iš duomenų gautų atlikus tyrimus su suaugusiais; platus vaistinio preparato formulotės kūrimas; tiriamųjų populiacijos skaitlingumo stoka; poreikis didesnių finansinių išteklių; sudėtingesnė vaistinio preparato licenzijavimo sistema; etikos komitetų spaudimas; sudėtingas vaiko tėvų / globėjų sutikimo gavimas.
4. Jungtinėse Amerikos Valstijose įgyvendintos specifinės priemonės, paskatinusios pediatrijų tyrimų ir vaistinių preparatų vaikams kūrimo organizavimą, gali būti kaip pavyzdys.
5. 2006 m. birželio 1 dieną, remdamiesi 2004 m. rugsėjo mėn. Komisijos siūlymu, Europos Parlamentas ir Taryba galutinai susitarė dėl reglamento dėl vaistų vaikams, pagal kurį numatyti reikalavimai, atlygis ir paramos priemonių sistema, leis vaikams naudoti išsamiai ištirtus, ištobulintus vaistus.
6. Lietuvos Respublikai aktuali ES pediatrijos farmacijos įstatyminės bazės kaita, nes šiuo metu galiojantys Sveikatos Apsaugos Ministro įsakymai gali stabdyti naujų vaistų kūrimą.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

### Norminė literatūra

1. Civilinis kodeksas // Valstybės žinios, 2000.
2. Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymas (Žin., 2000, Nr.44-1247; papild. 2004 m.).
3. Lietuvos Respublikos Konstitucija.-Vilnius, 1998.
4. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių įgyvendinimo tvarkos patvirtinimo” (Žin., 2004 Nr. 80-2850).
5. Vaiko teisių konvencija. (Convention on the Rights of the Child) Priimta GA 44/25 rezoliucija pagal trečiąjį komiteto pranešimą.//Valstybės žinios, 1995; Nr.60-1501.
6. Lietuvos Respublikos Vaiko teisių apsaugos pagrindų įstatymas.//Valstybės žinios 1996. Nr. I-1234
7. Lietuvos Respublikos Sveikatos sistemos įstatymas. //Valstybės žinios, 1994 m. liepos 19 d. Nr. I-552).
8. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro Įsakymas DĖL LEIDIMŲ ATLIKTI KLINIKINIUS VAISTINIŲ PREPARATŲ TYRIMUS IŠDAVIMO, TYRIMŲ ATLIKIMO IR KONTROLĖS TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO//2006 m. gegužės 31 d. Nr. V-435 Vilnius.
9. Europos žmogaus teisių ir pagrindinių laisvių apsaugos konvencija//Valstybės žinios, 2000, Nr.96-3016
10. Žmogaus teisių ir biomedicinos konvencija.//Valstybės žinios. 2002, Nr.97-5249.
11. Žmogaus teisių ir biomedicinos konvencijos papildomas biomedicininų tyrimų protokolas. Rogers A., Bousingen de D.D. Bioetika Europoje. Vilnius:Kultūra, 2001.
12. OL L 184, 1999 7 17, p. 23. Sprendimas su pakeitimais, padarytais Sprendimu 2006/512/EB (OL L 200, 2006 7 22, p. 11).
13. 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą (OL L 136, 2004 4 30, p. 1).
14. OL L 311, 2001 11 28, p. 67. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 2004/27/EB (OL L 136, 2004 4 30, p. 34).
15. OL L 182, 1992 7 2, p. 1. Reglamentas su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2003 m. Stojimo aktu.
16. OL L 18, 2000 1 22, p. 1.

17. OL L 184, 1999 7 17, p. 23. Sprendimas su pakeitimais, padarytais Sprendimu 2006/512/EB (OL L 200, 2006 7 22, p. 11).

### Specialioji literatūra

1. Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P *et al.* Igh-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Oct; 47(10):3179-86.
2. Autorisation de mise sur le marche et information pediatrique pour les medicaments de chimiotherapies des cansers: etat des lieux et propositions: Statutory pediatric informations available for anticancer drugs: inventory and proposals. Article Archives de Pediatrie, Volume 9, Issue 7, July 202, Pages 685-693. C. Thouvenel, M.S. Geny, S. Demirdjian and G. Vassal.
3. Bačiulienė K. Zaborskis A., Požiūris į vaiko sveikata Jungtinių Tautų Vaiko teisių konvencijoje. Kaunas: medicina, 2004.
4. Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 1998 Jul; 33(7): 1104-7.
5. Best Pharmaceuticals for Children Act, October 4, 2001, Report!from the US Senate, Committee on Helth, Education, Labor, and Pensions, available at: [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107\\_cong\\_reports&docid=f:r079.107.pdf](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107_cong_reports&docid=f:r079.107.pdf)
6. Brook I and Gober AE.Eradication of *Stroptococcus pneumoniae* in the Nasopharyngeal Flora of Children with Acute Otitis Media after Amoxicillin-Clavulanate Therapy *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004 April; 48(4): 1419-1421.
7. Cesi A, Felisi M, Catapano M *et al.*, Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 495-500.
8. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B *et al.* Off label and unlicensed drug use among Frenchoffice based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000; 83: 502-505.
9. Conroy S *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in Europea countries, *BMJ* 2000, 320: 79-82.
10. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P *et al.* on behalf of European Network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
11. D. Evans, M. Evans. Padorus pasiūlymas. 1999.
12. D.Stakišaitis ir kt. Gera klinikinė praktika. Metodinės rekomendacijos tyrėjui, Vilnius, 2005; P.130.
13. Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise – Extended Impact Assessment <sup>27</sup> Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products



14. Driscoll MS, Ludden TM, Casto DT, Littlefield LC. Evaluation of theophylline pharmacokinetics in pediatric population using mixed effects models. *J. Pharmacokinetics Biopharm.* 1989 Apr; 17(2): 141-68.
15. European Commission, Enterprise Directorate-General, Consultation Document on Paediatrics 'Better Medicines for Children-Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products' (Brussels, 28 February 2002).  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/mar/Paediatric%20consultation%20document%20final%208%20March%2004.pdf>
16. European Union – Health Council Resolution on Paediatric medicinal Products, December 14, 2000, *Official Journal of the European Communities*, C-17, p. 1 (19/01/2001).
17. Evans D. and Kleiman MB. Acidosis as a presenting feature of chloramphenicol toxicity. *J Pediatr.* 1986; 108: 475-477.
18. Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise – Extended Impact Assessment <sup>27</sup> Draft European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use – DG Enterprise – Extended Impact Assessment  
<http://pharmacoc.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Extended%20Impact%20Assessment%20final%203%20September.pdf>
19. G-10 Medicines – High Level Group on Innovation and Provision of Medicines – Recommendations for Action (Report), Recommendation IX “Incentives for Research”. Available from: <http://dg3.eudra.org/F3/g10/docs/G10-Medicines.pdf>
20. Garrison Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004 Jan; 38(1): 158-60.
21. Geros klinikinės praktikos taisyklės, Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, Medikų žinios, 1998 (ICH GCP vertimas);
22. Grossman ER, Walchek A, Walchek A, Freedman H and Flanagan C. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics*, 1971; 47(3): 567-570.
23. ICH harmonised tripartite guideline clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).
24. Israel E, Chinchilli VM, Chinchilli VM, Ford JG *et al.* Use regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype stratified, randomized, placebo controlled cross over study. *Lancet.* 2004; 364: 1505-1512.
25. Yamazaki M, Fukumoti O, Kondo N, Orii T. Evaluation of theophylline clearance in children with bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1995 Jan-Feb; 5(1): 50-3.
26. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M *et al.* A Survey of Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children’s Hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-1093.

27. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos įsakymas „Dėl Geros klinikinės praktikos taisyklių (Žin., 1998, Nr. 57-1608).
28. Lindstrom B. For the best interests of the child-UN Convention on the rights of the child. In: Lindstrom B, Spencer N, editors. *Social paediatrics*. Oxford; 1995. p. 36-44
29. Mazooit JX, Denson DD, Samii K. Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants. *Anesthesiology*. 1988; 68(3): 387-91.
30. McIntyre J, Conroy S, Conroy S, Avery A *et al*, Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
31. Medicines for Mankind: today's research, tomorrow's cures. Medicines for children. Prepared by Louis-Nicolas Fortin and the members of the Paediatrics Ad Hoc Group of EFPIA ( European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).
32. Nahata MC. Paediatric drug formulations: a rate limiting step, *Paediatrics* 1999; 104: 607-609.
33. Medicinos etikos kodeksai. Kaunas, KMU 2002.
34. O'Donnell CPF, Stone RJ and Morley CJ. Unit Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care. *Pediatrics* 2002; 110:52-57.
35. On 29 September 2004 the European Commission adopted a proposal for a Regulation of the Council and of the Parliament on Medicinal Products for Paediatric Use.
36. Philips JB 3rd, Satterwhite C, Satterwhite C, Dworsky ME, Cassady G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr. Pharmacology* 1982; 2: 121-125.
37. Proposal for a Regulation of the Council and of the Parliament on Medicinal Products for Paediatric Use. (29 September 2004)  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>
38. Rogers A., de Bousingen D.D. Bioetika Europoje. Vilnius: Kultūra. 2001.
39. Sample of rules on ethical and methodological aspects of clinical trials in children defined by EU institutions: Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMP/ICH/2711/99 – adopted July 2000); European Parliament and Council Directive 2001/20/EC on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provision of Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, *Official Journal of the European Communities*, L-121, p.34, 01/05/2000.
40. Section 111 of the Food and Drug Administration Modernization Act (21 U.S.C. 351 et seq., introducing e.g. Section 505A).
41. Steinbrook R. Testing Medications in Children, *N Engl J Med* 2002; 347(18): 1462-1470.

42. Sung L, Dupuis LL, Bliss B *et al.* Randomized Controlled Trial of Once-Versus Thrice-Daily Tobramycin in Febrile Neutropenic Children Undergoing Stem Cell Transplantation. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95(24): 1869-1877.
43. Sutcliffe AG. Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain, *BMJ* 2003; 326: 64-65.
44. The “Pediatric Exclusivity” was renewed until 2007 through the Best Pharmaceuticals for Children Act (1 April 2002, Public Law No. 107-109).
45. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Harmonised Tripartite Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11) is available at: <http://www.ich.org/pdf/ICH/e11step4.pdf>
46. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Harmonised Tripartite Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11) is available at: <http://www.ich.org/pdf/ICH/e11step4.pdf>
47. The Pediatric Exclusivity Provision – January 2001 Status Report!to Congress – Department of Health and Human Services – US Food and Drug Administration.
48. Timothy F., Turner S, Gill A, Nunn AJ *et al.* Use of “off label” and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit., *Lancet* 1996; 347: 549-550.
49. Turner S, Gill A, Nunn AJ *et al.* Use of “off label” and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit., *Lancet* 1996; 347: 549-550.
50. Vaitkevičiūtė V. Tarptautinių žodžių žodynas. Vilnius, 1999.
51. Wei JS, Greer BT, Westermann F *et al.* Prediction of clinical outcome using gene expression profiling and artificial neural networks for patients with neuroblastoma. *Cancer Res.* 2004 Oct 1; 64(19): 6883-91.
52. Wilton LV, Pearce G, Mann RD. The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1999; 8: 537-545.
53. Zuidgeest MGP, Willement MJC and den Anker JN. WHO report!Priority Medicines for Europe and the World. “A Public Health Approach to Innovation”: Pharmaceuticals and children.

## **Publikacijos**

1. Brian A. Gennery. The growing need for clinical trials in children// Post Graduate Medical School, University of Surrey, Guildford, UK; 2005,1.1.
2. Vasmant D., Medicines for children: towards a global drug development// Paediatric Nephrology and Transplantation Unit Children Armand Trousseau University (ParisVI) Hospital, Paris, France. 2005, 2.1.

3. Richard Tiner, EU regulatory initiatives, present and future//Medical Director, ABPI, London, UK. 2005, 5.17.

### **Interneto šaltiniai**

1. <http://www.dndi.org/>
2. <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>
3. <http://dg3.eudra.org/F3/g10/docs/G10-Medicines.pdf>
4. <http://www.fda.gov/opacom/laws/pharmkids/contents.html>
5. [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107\\_cong\\_reports&docid=f:sr079.107.pdf](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107_cong_reports&docid=f:sr079.107.pdf)
6. <http://www.ich.org/pdf/ICH/e11step4.pdf>
7. <http://www.ich.org/pdf/ICH/e11step4.pdf>
8. <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>
9. <http://pharmacoc.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Extended%20Impact%20Assessment%20final%203%20September.pdf>
10. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/mar/Paediatric%20consultation%20document%20final%208%20March%202004.pdf>
11. <http://europe.eu.int/>
12. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>

## SANTRAUKA

1989 m. lapkričio 20 d. JT Generalinės Asamblėjos priimta Vaiko teisių konvencija išskėlė naują viziją tiems, kurie stengiasi pagerinti vaikų sveikatą. Akcentuojama vaikų teisė į aukščiausio lygio sveikatos priežiūros prieinamumą, o valstybių dalyvių įsipareigojimas – garantuoti šią teisę, didesnę dėmesį kreipiant į sveikatos aprūpinimą. Darbe apžvelgiami galimi vaikų teisių pažeidimai, atsirandantys dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų stokos, kuriuos sąlygoja: negalėjimas ekstrapoliuoti vaisto saugumo ir veiksmingumo juos skiriant vaikams iš duomenų gautų atlikus tyrimus su suaugusiais; platus vaistinio preparato formuluotės kūrimas; tiriamųjų populiacijos skaitlingumo stoka; poreikis didesnių finansinių išteklių; sudėtingesnė vaistinio preparato licenzijavimo sistema; etikos komitetų spaudimas; sudėtingas vaiko tėvų / globėjų sutikimo gavimas.

Šiuo metu Europoje daugiau kaip 50 procentų vaikams skirtų vaistų, kuriais gydytojai galėtų gydyti sergančius vaikus, pasirinkimas yra ribotas – vaistai nėra ištirti ir neregistruotos jų indikacijos vaikams gydyti. Perimant teigiamą JAV patirtį sprendžiant teisinės pediatrijos ir farmakologijos plėtros problemas 2006 m. birželio 1 dieną, remdamiesi 2004 m. rugsėjo mėn. Komisijos siūlymu, Europos Parlamentas ir Taryba galutinai susitarė dėl reglamento dėl vaistų vaikams, pagal kurį numatyti reikalavimai, atlygis ir paramos priemonių sistema, leis vaikams naudoti išsamiai ištirtus, vaikams pritaikytus vaistus.

## SUMMARY

The United Nations Convention on the Rights of Children is a document that secures the fundamental minimum needs of the child. It takes great consideration to support the perspective of the child in every respect.

I analyse the development of medicinal products specifically adapted to children, with appropriate dosage and formulation, requires in many cases the conduct of extensive, specific and sometimes risky studies. Nevertheless these are necessary in numerous cases where safety and efficacy in children cannot be extrapolated from data obtained through trials conducted in adult populations.

Following a proposal from the Commission in September 2004, the European Parliament and the Council have reached a final agreement on a regulation on children's medicines. Currently, more than 50% of the medicines use to treat children in Europe have not been tested and authorised for their use. Doctors therefore have a limited choice of medicines for sick children. This will change soon. The regulation on children's medicines agreed upon today which will improve the health of Europe's children by increasing the availability of fully researched, developed and authorised medicines specifically for use in children. Through a package of requirements, rewards and support measures, the regulation agreed today will increase high quality research, development and authorisation of medicines for children.

## **PRIEDAI**



## EUROPOS SĄJUNGA

EUROPOS PARLAMENTAS

TARYBA

---

Briuselis, 2006 m. spalio 10 d.  
(OR. en)

2004/0217 (COD)

PE-CONS 3623/06

ECO 116  
SAN 173  
CODEC 626

### **TEISĖS AKTAI IR KITI DOKUMENTAI**

---

Dalykas: Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004

---

Pagal EB sutarties 251 straipsnio 3 dalį  
šio dokumento Taryba nepatvirtins;  
jis skirtas tik susipažinti atstovams



**EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS REGLAMENTAS (EB) NR. .../2006**

**... m. ... d.**

**dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004**

**(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS PARLAMENTAS IR EUROPOS SAJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdami į Europos bendrijos steigimo sutartį, ypač į jos 95 straipsnį,  
atsižvelgdami į Komisijos pasiūlymą,  
atsižvelgdami į Europos ekonomikos ir socialinių reikalų komiteto nuomonę<sup>2</sup>,  
pasikonsultavę su Regionų komitetu,  
laikydami si Sutarties 251 straipsnyje nustatytos tvarkos<sup>3</sup>,  
kadangi:

- (1) Siekiant užtikrinti žmonėms skirtų vaistinių preparatų saugumą, aukštą kokybę ir veiksmingumą tikslinėms gyventojų grupėms, paprastai prieš juos pateikiant į vienos ar daugiau valstybių narių rinkas atliekami didelės apimties tyrimai, įskaitant ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus.
- (2) Tokie tyrimai dėl vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų ne visada buvo atliekami, todėl nemažai šiuo metu vaikų populiacijos gydymui vartojamų vaistinių preparatų nebuvo ištirti arba nebuvo suteiktas leidimas juos naudoti šiam tikslui. Patirtis rodo, kad vien tik rinkos jėgos negali paskatinti tinkamo vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų ištyrimo, kūrimo ir leidimų išdavimo.
- (3) Dėl to, kad trūksta tinkamai vaikų populiacijai pritaikytų vaistinių preparatų, atsiranda informacijos apie vaistinių preparatų dozavimą trūkumas, todėl padidėja rizika, kad reakcija į gydymą bus neigiama, ir jis gali net sukelti mirtį, gydymas gali būti neveiksmingas dėl per mažos skiriamų vaistinių preparatų dozės, nėra galimybių naudoti pažangius vaikų populiacijos gydymo metodus, o taip pat magistrines ar

<sup>2</sup> OL C 267, 2005 10 27, p. 1.

<sup>3</sup> 2005 m. rugsėjo 7 d. Europos Parlamento nuomonė (OL C 193 E, 2005 8 17, p. 225), 2006 m. kovo 10 d. Tarybos bendroji pozicija (OL C 132 E, 2006 6 7, p. 1) ir 2006 m. birželio 1 d. Europos Parlamento pozicija (dar nepaskelbta *Oficialiajame leidinyje*).  
PE-CONS 3623/06

oficialines formas bei vartojimo būdus ir taikomi improvizuoti vaikų populiacijos gydymo būdai, kurie gali būti neveiksmingi.

- (4) Šio reglamento tikslas – palengvinti vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kūrimą ir jų prieinamumą, užtikrinti, kad dėl vaikų populiacijos gydymui vartojamų vaistinių preparatų būtų atliekami aukštos kokybės etiški moksliniai tyrimai, vaikų populiacijai vartoti skirtiems vaistiniams preparatams būtų išduoti tinkami leidimai prekiauti, ir pagerinti informacijos apie vaistinių preparatų vartojimą įvairioms vaikų populiacijoms teikimą. Šie tikslai turėtų būti pasiekti neįtraukiant vaikų populiacijos į bereikalingus klinikinius tyrimus ir išvengiant delsimo išduodant leidimus vaistiniams preparatams, skirtiems kito amžiaus gyventojų grupėms.
- (5) Atsižvelgiant į tai, kad bet koks vaistinių preparatų reglamentavimo tikslas pirmiausia privalo būti visuomenės sveikatos apsauga, šis tikslas turi būti pasiektas nesukuriant kliūčių laisvam saugių vaistinių preparatų judėjimui Bendrijoje. Vaistiniams preparatams taikomų nacionalinių įstatymų ir kitų teisės aktų skirtumai gali kliudyti prekybai Bendrijoje ir todėl daryti tiesioginę įtaką vidaus rinkos veikimui. ***Taigi visi veiksmai, kuriais skatinama kurti ir leisti vartoti pediatrijoje vaistinius preparatus, yra pateisinami siekiant panaikinti šias kliūtis ar užkirsti joms kelią. Todėl Sutarties 95 straipsnis yra tinkamas teisinis pagrindas.***
- (6) Patirtis rodo, kad norint pasiekti šiuos tikslus, būtina sukurti įsipareigojimų, atlygių ir paskatų sistemą. Nustatant tokių įsipareigojimų, atlygių ir paskatų tikslų pobūdį reikėtų atsižvelgti į konkretaus vaistinio preparato statusą. Šis reglamentas turėtų būti taikomas visiems pediatrijoje vartoti reikalingiems vaistiniams preparatams ir todėl jo taikymo sritis turėtų apimti kuriamus vaistinius preparatus, vaistinius preparatus, kuriais dar nesuteiktas leidimas prekiauti, vaistinius preparatus, kuriais jau leidžiama prekiauti ir kurie yra intelektinės nuosavybės teisių objektas, bei vaistinius preparatus, kuriais leidžiama prekiauti, bet kurie jau nebėra intelektinės nuosavybės teisių objektas.
- (7) Susirūpinimą tyrimais, kuriuose dalyvauja vaikų populiacija, turėtų sumažinti etikos klausimai apie tai, kad vaistiniai preparatai skiriami gyventojų grupei tinkamai neištyrus jų poveikio tai grupei. Pavojų visuomenės sveikatai, kylanti dėl vaistinių preparatų, kurių poveikis vaikų populiacijai nėra ištirtas, vartojimo, galima sumažinti atliekant vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų tyrimus, kurie turėtų būti atidžiai kontroliuojami ir stebimi taikant konkrečius vaikų populiacijos, kuri dalyvauja Bendrijoje vykdomuose klinikiniuose tyrimuose, apsaugos reikalavimus, nustatytus

2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo<sup>4</sup>.

- (8) Tikslinga Europos vaistų agentūroje (toliau – Agentūra) įkurti mokslinį komitetą – Pediatrijos komitetą, kuris būtų kompetentingas kuriant ir vertinant visus vaikų gydymui vartojamų vaistinių preparatų aspektus. ***Pediatrijos komitetui turėtų būti taikomos Reglamento (EB) Nr. 726/2004<sup>5</sup> nuostatos dėl Agentūros mokslinių komitetų. Todėl Pediatrijos komiteto nariai turėtų neturėti finansinių ar kitų interesų, susijusių su farmacijos pramone, galinčių turėti įtakos jų nešališkumui, turėtų išsipareigoti veikti visuomenės interesų labui ir nepriklausomai bei kasmet deklaruoti savo finansinius interesus.*** Pediatrijos komitetas visų pirma turėtų būti atsakingas už pediatriinių tyrimų planų mokslinį įvertinimą ir patvirtinimą bei už išimčių suteikimo ir atidėjimo sistemą; jis taip pat vaidintų svarbų vaidmenį reglamente numatytų paramos priemonių srityje. Vykdydamas veiklą Pediatrijos komitetas turėtų atkreipti dėmesį į potencialiai didelę naudą tyrimuose dalyvaujančių pediatrijos pacientų arba visų vaikų terapiniam gydymui, įskaitant būtinybę vengti bereikalingų tyrimų. Pediatrijos komitetas turėtų laikytis esamų Bendrijos reikalavimų, įskaitant Direktyvą 2001/20/EB, ir Tarptautinės konferencijos suderinimo klausimais (ICH) E11 gairės dėl vaikams skirtų vaistinių preparatų kūrimo, bei turėtų vengti bet kokio leidimų išdavimo kitoms gyventojų grupėms skirtiems vaistiniams preparatams vilkinimo dėl tyrimams su vaikais keliamų reikalavimų.
- (9) Turėtų būti nustatytos procedūros, pagal kurias Agentūra tvirtintų ir keistų pediatriinių tyrimų planą, kuriuo turėtų būti grindžiamas vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kūrimas ir leidimų išdavimas. Pediatriinių tyrimų plane turėtų būti numatyti tikslūs terminai ir siūlomos priemonės, kuriomis būtų įrodoma vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kokybė, saugumas ir veiksmingumas. Kadangi vaikų populiaciją iš esmės sudaro tam tikras pogrupių skaičius, pediatriinių tyrimų plane turėtų būti nurodyta, koks pogrupis turėtų būti tiriamas, kokiomis priemonėmis ir iki kada jis turėtų būti ištirtas.
- (10) Įtraukiant pediatriinių tyrimų planą į žmonėms skirtų vaistinių preparatų teisinio reglamentavimo sritį siekiama užtikrinti, kad vaistinių preparatų, kurie gali būti

<sup>4</sup> OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

<sup>5</sup> 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą (OL L 136, 2004 4 30, p. 1).

vartojami vaikams gydyti, kūrimas taptų sudėtine vaistinių preparatų kūrimo dalimi, integruota į suaugusiems skirtų vaistinių preparatų kūrimo programą. Todėl pediatriinių tyrimų planai turėtų būti pateikiami ankstyvuju vaistinių preparatų kūrimo etapu, kad būtų galima, *prireikus*, atlikti tyrimus su vaikais iki prašymo dėl leidimo prekiauti pateikimo. Taigi siekiant užtikrinti, kad būtų kuo anksčiau pradedamas rėmėjo ir Pediatrijos komiteto dialogas, tikslinga nustatyti pediatriinių tyrimų plano pateikimo terminą. ***Be to, pediatriinių tyrimų plano kartu su prašymu dėl atidėjimo, kaip nurodoma toliau, pateikimas ankstyvuju etapu padėtų išvengti delsimo išduodant leidimus kitoms gyventojų grupėms.*** Kadangi vaistinių preparatų kūrimas yra dinamiškas procesas, kuriam daro įtaką atliekamų tyrimų rezultatai, turėtų būti įtraukta nuostata dėl patvirtinto plano keitimo, jei tai būtina.

- (11) Būtina numatyti reikalavimą, kad naujų vaistinių preparatų ir patentuotų arba turinčių papildomos apsaugos liudijimą vaistinių preparatų, kuriais leidžiama prekiauti, atvejais prašymo dėl leidimo prekiauti arba prašymo dėl naujos indikacijos, naujos farmacinės formos ar naujo vaistinių preparatų vartojimo būdo pateikimo metu būtų pateikti tyrimų su vaikų populiacija pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą rezultatai arba įrodymas, kad suteikta išimtis ar atidėjimas. Kaip laikomasi šio reikalavimo, turėtų būti sprendžiama remiantis pediatriinių tyrimų planu. Tačiau šis reikalavimas neturėtų būti taikomas generiniams vaistiniams preparatams arba panašioms biologiniams vaistiniams preparatams ir leidžiamiems prekiauti pripažinto medicininio vartojimo vaistiniams preparatams, arba homeopatiniais vaistiniams preparatams bei tradiciniais augaliniams vaistiniams preparatams, kuriems leidimas išduotas 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus<sup>6</sup>, nustatyta supaprastinta įregistravimo tvarka.
- (12) Turėtų būti numatyta, kad patentu arba papildomos apsaugos liudijimu neapsaugotų vaistinių preparatų vartojimo pediatrijoje moksliniai tyrimai būtų finansuojami pagal Bendrijos mokslinių tyrimų programas.
- (13) Siekiant užtikrinti, kad tyrimai su vaikų populiacija būtų atliekami tik terapiniams poreikiams patenkinti, būtina nustatyti procedūras, kuriomis remdamasi Agentūra galėtų suteikti reikalavimo, numatyto 11 konstatuojamojoje dalyje, išimtis konkreitiems preparatams ar vaistinių preparatų grupėms arba jų grupių daliai; vėliau Agentūra turi

---

<sup>6</sup> OL L 311, 2001 11 28, p. 67. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 2004/27/EB (OL L 136, 2004 4 30, p. 34).  
PE-CONS 3623/06

pateikti visuomenei susipažinti su šiomis išimtimis. Vykstant nenutrūkstamai mokslo ir medicinos raidai turėtų būti numatyta galimybė keisti suteiktų išimčių sąrašus. Tuo atveju, jei išimties suteikimas atšaukiamas, reikalavimai neturėtų būti taikomi tam tikrą laikotarpį, kad būtų pakankamai laiko bent patvirtinti pediatriinių tyrimų planą ir pradėti tyrimus su vaikų populiacija prieš pateikiant prašymą dėl leidimo prekiauti.

- (14) Tam tikrais atvejais Agentūra turėtų atidėti kai kurių ar visų pediatriinių tyrimų plane nurodytų priemonių vykdymo pradžią ar pabaigą, siekdama užtikrinti, kad tyrimai būtų atliekami tik tuomet, kai saugu ir etiška juos atlikti, ir kad reikalavimas pateikti tyrimų su vaikų populiacija duomenis neužkirstų kelio išduoti leidimą prekiauti kitoms gyventojų grupėms skirtais vaistiniais preparatais arba dėl šio reikalavimo leidimo išdavimas nebūtų uždelstas.
- (15) Agentūra turėtų teikti nemokamas mokslines konsultacijas, kaip paskatą vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kūrimą finansuojantiems rėmėjams. Siekiant užtikrinti mokslinės informacijos nuoseklumą Agentūra turėtų užtikrinti, kad Pediatrijos komitetas ir Žmonėms skirtų vaistų komiteto Mokslinių konsultacijų darbo grupė palaikytų tarpusavio ryšius, taip pat kad Pediatrijos komitetas, kiti Bendrijos komitetai ir darbo grupės bendradarbiautų su vaistiniais preparatais susijusiais klausimais.
- (16) Šiuo metu galiojanti leidimų prekiauti žmonėms skirtais vaistiniais preparatais išdavimo tvarka neturėtų būti keičiama. Tačiau dėl reikalavimo, nurodyto 11 konstatuojamojoje dalyje, kompetentingos institucijos, tvirtindamos prašymo dėl leidimo prekiauti tinkamumą, turėtų patikrinti, ar jis atitinka patvirtintą pediatriinių tyrimų planą ir suteiktas išimtis bei atidėjimus. Kompetentingos institucijos ir toliau turėtų būti atsakingos už vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kokybės, saugumo ir veiksmingumo įvertinimą bei leidimų jais prekiauti išdavimą. Turėtų būti numatyta prašyti Pediatrijos komiteto pateikti nuomonę dėl plano laikymosi ir dėl vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kokybės, saugumo ir veiksmingumo.
- (17) Siekiant informuoti sveikatos apsaugos specialistus ir pacientus apie saugų ir veiksmingą vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų vartojimą ir siekiant skaidrumo, informacijoje apie vaistinį preparatą turėtų būti nurodomi atliktų tyrimų su vaikų populiacija rezultatai, pediatriinių tyrimų planų statusas bei suteiktos išimties ir atidėjimai. Kai įvykdomos visos pediatriinių tyrimų plane numatytos priemonės, šis faktas turėtų būti užfiksuotas leidime prekiauti ir juo remiantis įmonės galėtų gauti atlygį už reikalavimų laikymąsi.

- (18) Kad būtų galima nustatyti, kuriuos vaistinius preparatus leidžiama naudoti vaikų populiacijos gydymui, ir leisti juos skirti, turėtų būti numatyta, kad vaistinio preparato, kuriam suteikta vartojimo vaikų populiacijai indikacija, etiketėje būtų nurodytas simbolis, Komisijos parinktas remiantis Pediatrijos komiteto rekomendacija.
- (19) Siekiant nustatyti paskatas vaistiniams preparatams, kuriais leidžiama prekiauti, bet kurie jau nebėra intelektinės nuosavybės teisių objektas, būtina įdiegti naują leidimų prekiauti rūšį – leidimą prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu. Leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu turėtų būti išduodamas laikantis galiojančios leidimų prekiauti išdavimo tvarkos, tačiau turėtų būti taikomas tik specialiai vaikų populiacijai sukurtiems vaistiniams preparatams. Turėtų būti suteikta galimybė vaistinius preparatus, kuriems išduoti leidimai prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu, pardavinėti su tuo pačiu prekiniu pavadinimu kaip ir suaugusiems skirtus vaistinius preparatus, kad būtų galima pasinaudoti jau esamo prekinio pavadinimo pripažinimu pasinaudojant duomenų išimtinumu, susijusiu su naujai išduotu leidimu prekiauti.
- (20) Prie prašymo dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu turėtų būti pridėti duomenys apie vaistinio preparato vartojimą vaikų populiacijai, surinkti pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą. Šie duomenys gali būti gauti iš jau paskelbtos literatūros arba naujų tyrimų metu. Prašyme dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu taip pat galėtų būti daroma nuoroda į duomenis, esančius vaistinio preparato, kuriuo leidžiama arba buvo leidžiama prekiauti Bendrijoje, dokumentacijoje. Tai būtų papildoma priemonė, kuria mažos ir vidutinės įmonės, įskaitant įmones, gaminančias generinius vaistinius preparatus, būtų skatinamos kurti nepatentuotus vaikų populiacijai skirtus vaistinius preparatus.
- (21) Šiame reglamente turėtų būti numatytos priemonės, kurios suteiktų Bendrijos gyventojams kiek įmanoma daugiau galimybių gauti tinkamai ištirtus ir vartojimui pediatrijoje pritaikytus vaistinius preparatus bei kurios sumažintų galimybę pasinaudoti Bendrijos masto atlygiais ir paskatomis, jei naujais vaistiniais preparatais, kuriems suteiktas leidimas prekiauti, negali pasinaudoti didžioji dalis Bendrijos vaikų populiacijos. Prašymui dėl leidimo prekiauti, taip pat prašymui dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu, kurioje nurodyti tyrimų, atliktų laikantis patvirtinto pediatriinių tyrimų plano, rezultatai, turėtų būti taikoma centralizuota Bendrijos tvarka, numatyta Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5–15 straipsniuose.

- (22) Jei įvykdžius patvirtintą pediatriinių tyrimų planą išduodamas leidimas pediatriinei indikacijai, o vaistiniu preparatu jau prekiaujama esant kitoms indikacijoms, leidimo prekiauti turėtojas turėtų būti įpareigojamas pateikti šį vaistinį preparatą į rinką su pediatriine informacija per dvejus metus nuo indikacijos patvirtinimo. Šis reikalavimas turėtų būti taikomas tik vaistiniams preparatams, kuriais jau leidžiama prekiauti, ir neturėtų būti taikomas vaistiniams preparatams, kuriems suteiktas leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu.
- (23) Turėtų būti nustatyta neprivaloma procedūra, suteikianti galimybę gauti vieną bendrą Bendrijos nuomonę dėl nacionaliniu lygiu išduoto leidimo prekiauti vaistiniu preparatu, jei prašyme dėl leidimo prekiauti pateikiami duomenys apie vaikų populiaciją, gauti remiantis patvirtintu pediatriinių tyrimų planu. Siekiant šio tikslo galima būtų pasinaudoti Direktyvos 2001/83/EB 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatyta tvarka. Tai suteiks galimybę priimti suderintą Bendrijos sprendimą dėl vaikų populiacijai skirto vaistinio preparato vartojimo ir jį nurodyti visoje nacionalinėje informacijoje apie vaistinį preparatą.
- (24) Būtina užtikrinti, kad farmakologinio budrumo mechanizmai būtų pritaikyti duomenų apie vaikams skirtų vaistinių preparatų saugumą rinkimui, įskaitant duomenis apie galimus ilgalaikius poveikius. Suteikus leidimą prekiauti vaistiniu preparatu, taip pat gali prireikti papildomų tyrimų norint nustatyti vaistinio preparato veiksmingumą vaikų gydymui. Todėl asmenims, besikreipiantiems dėl leidimo prekiauti išdavimo, be reikalavimo pateikti tyrimų, atliktų laikantis patvirtinto pediatriinių tyrimų plano, rezultatus taikomas reikalavimas nurodyti, kaip pareiškėjas siūlo užtikrinti tolesnį ilgalaikį galimų neigiamų vaistinio preparato vartojimo pasekmių ir jo veiksmingumo vaikų gydymui tyrimą. Be to, jei yra ypatingų susirūpinimą keliančių priežasčių, pareiškėjas **turėtų pateikti ir įgyvendinti** rizikos valdymo sistemą ir (arba) atlikti konkrečius tyrimus po to, kai vaistinis preparatas pateks į rinką.
- (25) Visuomenės sveikatos labai būtina užtikrinti nuolatinį priėmus šį reglamentą sukurtų saugių ir veiksmingų vaistinių preparatų, kuriuos leidžiama vartoti esant pediatriinėms indikacijoms, prieinamumą. Jei leidimo prekiauti turėtojas ketina nutraukti tokio vaistinio preparato teikimą į rinką, turėtų būti imtasi priemonių, kad vaikų populiacija galėtų ir toliau naudotis atitinkamu vaistiniu preparatu. Kad būtų galima pasiekti šį tikslą, Agentūra turėtų būti iš anksto informuojama apie visus tokius ketinimus ir turėtų viešai apie tokius ketinimus paskelbti.

- (26) Preparatams, kuriems taikomas reikalavimas pateikti pediatriškus duomenis, jei įvykdytos visos patvirtintame pediatriščių tyrimų plane numatytos priemonės, jei šiuo preparatu leidžiama prekiauti visose valstybėse narėse ir jei informacijoje apie preparatą pateikiami susiję atliktų tyrimų duomenys, turėtų būti suteikiamas atlygis 6 mėnesiams pratęsiant Tarybos reglamentu (EEB) Nr. 1768/92<sup>7</sup> nustatyto papildomos apsaugos liudijimo galiojimą. ***Jokie valstybės narės valdžios institucijų spendimai, kuriais nustatomos vaistinių preparatų kainos ar jų įtraukimas į nacionalinius sveikatos draudimo planus, neturėtų daryti įtakos suteikiant šį atlygį.***
- (27) Prašymas pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimą pagal šį reglamentą turėtų būti priimamas tik tuo atveju, jei liudijimas išduotas pagal Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92.
- (28) Kadangi atlygis teikiamas už tyrimų su vaikų populiacija atlikimą, o ne tam, kad būtų parodyta, jog vaikų populiacijai skirtas vaistinis preparatas yra saugus ir veiksmingas, atlygis turėtų būti suteikiamas net jei neleista vaistinio preparato vartoti pediatriinei indikacijai. Tačiau siekiant, kad būtų sudaryta galimybė gauti daugiau informacijos apie vaistinių preparatų vartojimą vaikų populiacijos gydymui, atitinkama informacija apie vaistinio preparato vartojimą vaikų populiacijų gydymui turėtų būti įtraukta į informaciją apie vaistinį preparatą, kuriuo suteiktas leidimas prekiauti.
- (29) Pagal 1999 m. gruodžio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 141/2000 dėl retųjų vaistų<sup>8</sup> išduodant leidimą prekiauti retaisiais vaistiniais preparatais, tokiems vaistiniams preparatams priskiriamas vaistinis preparatas įgyja rinkos išimtinumą dešimties metų laikotarpiui. Kadangi dažnai tokie vaistiniai preparatai nėra apsaugoti patentu, papildomos apsaugos liudijimo pratęsimas negali būti taikomas, tačiau, jei jie yra apsaugoti patentu, toks pratęsimas suteiktų dvigubą paskatą. Todėl išimtinė teisė prekiauti retaisiais vaistiniais preparatais dešimt metų turėtų būti pratęsta iki dvylikos metų vietoj papildomos apsaugos liudijimo pratęsimo, jei tenkinami visi reikalavimai, keliami duomenims dėl šių vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų vartojimo.
- (30) Šiame reglamente numatytos priemonės neturėtų užkirsti kelio kitų atlygių ar paskatų teikimui. Siekiant užtikrinti galimybių pasinaudoti įvairiomis Bendrijos ir valstybių narių lygio priemonėmis skaidrumą Komisija, remdamasi valstybių narių pateikta informacija, turėtų sudaryti išsamų visų teikiamų paskatų sąrašą. Šiame reglamente išdėstytos priemonės, įskaitant pediatriščių tyrimų planų patvirtinimą, neturėtų būti

<sup>7</sup> OL L 182, 1992 7 2, p. 1. Reglamentas su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2003 m. Stojimo aktu.

<sup>8</sup> OL L 18, 2000 1 22, p. 1.



pagrindas gauti kitas Bendrijos paskatas moksliniams tyrimams remti, pvz. mokslinio tyrimo projektų finansavimą pagal Bendrijos daugiametes bendrąsias mokslinių tyrimų, technologijų plėtros ir parodomosios veiklos programas.

- (31) Siekiant pagerinti informacijos apie vaistinius preparatus, vartojamus vaikų populiacijos gydymui, prieinamumą ir išvengti tyrimų su vaikų populiacija bereikalingo kartojimo, nedidinančio bendrų mokslo žinių, Direktyvos 2001/20/EB 11 straipsnyje numatyta Europos duomenų bazė turėtų apimti Europos vaistinių preparatų pediatrišiam vartojimui klinikinių tyrimų registrą, kuriame būtų nurodyti visi Bendrijoje ir trečiojoje šalyse atliekami, nutraukti ar užbaigti pediatrišiai tyrimai. Agentūra turėtų viešai skelbti dalį duomenų bazėje esančios informacijos apie pediatriškus klinikinius tyrimus, taip pat išsamius visų kompetentingoms institucijoms pateiktų pediatriškių klinikinių tyrimų rezultatus.
- (32) Pediatrijos komitetas, pasikonsultavęs su Komisija, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, turėtų sudaryti vaikų populiacijos terapinių poreikių sąrašą, kuris turėtų būti nuolat atnaujinamas. Į sąrašą turėtų būti įtraukti visi vaikų populiacijos gydymui vartojami vaistiniai preparatai, nustatyti tokios populiacijos terapiniai poreikiai bei mokslinių tyrimų ir vaistinių preparatų kūrimo prioritetai. Toks sąrašas įmonėms suteiktų galimybę lengviau pasirinkti tinkamą verslo plėtros kryptį; Pediatrijos komitetas, vertindamas pediatriškių tyrimų planų projektus ir išimčių suteikimą bei atidėjimus, galėtų geriau nustatyti vaistinių preparatų ir tyrimų poreikį, o sveikatos apsaugos specialistai ir pacientai, priimdami sprendimus dėl konkretaus vaistinio preparato pasirinkimo, turėtų informacijos šaltinį.
- (33) Klinikinius tyrimus su vaikų populiacija turėtų atlikti atitinkamai apmokyti tyrėjai, taip pat atliekant tyrimus gali prireikti specialių žinių, metodikos ir tam tikrais atvejais įrangos. Tinklas, kuris jungia esamas nacionalines ir Bendrijos iniciatyvas bei tyrimų centrus siekiant Bendrijos lygiu sukaupti būtinas žinias ir kuriame atsižvelgiama į Bendrijos ir trečiųjų šalių duomenis, sudarytų geresnes sąlygas bendradarbiavimui ir padėtų išvengti bereikalingo tyrimų dubliavimo. Šis tinklas turėtų padėti sustiprinti Europos mokslinių tyrimų erdvės pagrindus, atsižvelgiant į Bendrijos bendrąsias mokslinių tyrimų, technologijų plėtros ir parodomosios veiklos programas, teikti naudą vaikų populiacijai ir būti informacijos bei patirties šaltiniu pramonei.
- (34) Farmacijos įmonės jau gali turėti duomenų apie tam tikrų vaistinių preparatų, kuriais leidžiama prekiauti, vartojimo vaikų populiacijos gydymui saugumą ir veiksmingumą.

Siekiant pagerinti informacijos apie vaistinių preparatų vartojimą vaikų populiacijų gydymui prieinamumą turėtų būti reikalaujama, kad tokius duomenis turinčios įmonės juos pateiktų tų valstybių narių, kurios suteikė leidimą prekiauti vaistiniu preparatu, kompetentingoms institucijoms. Tai suteiktų galimybę įvertinti duomenis ir prireikus šie duomenys turėtų būti įtraukti į informaciją apie vaistinį preparatą, kuriam suteiktas leidimas, skirtą sveikatos apsaugos specialistams ir pacientams.

- (35) Turėtų būti nustatytas visų su šio reglamento įgyvendinimu susijusių Pediatrijos komiteto ir Agentūros veiklos aspektų, pavyzdžiui, pediatriinių tyrimų planų vertinimo, nemokamų mokslinių konsultacijų ir informacijos teikimo, skaidrumo priemonių ir pediatriinių tyrimų duomenų bazės bei tinklo, Bendrijos finansavimas.
- (36) Šio reglamento įgyvendinimui būtinos priemonės turi būti priimtose pagal 1999 m. birželio 28 d. Tarybos sprendimą 1999/468/EB, nustatantį Komisijos naudojimosi jai suteiktais įgyvendinimo įgaliojimais tvarką<sup>9</sup>.
- (37) Todėl reikėtų atitinkamai iš dalies keisti Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/83/EB, Direktyvą 2001/20/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004.
- (38) Kadangi šio reglamento tikslo – tikslo didinti ištirtų vaistinių preparatų pediatriiniam vartojimui prieinamumą – valstybės narės negali deramai pasiekti ir kadangi tai leis pasinaudoti didžiausia galima rinka ir padės išvengti ribotų išteklių sklaidos, to tikslo būtų geriau siekti Bendrijos lygiu, laikydamosi Sutarties 5 straipsnyje nustatyto subsidiarumo principo Bendrija gali patvirtinti priemones. Pagal tame straipsnyje nustatytą proporcingumo principą šiuo reglamentu neviršijama to, kas būtina nurodytiems tikslams pasiekti,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

---

<sup>9</sup> OL L 184, 1999 7 17, p. 23. Sprendimas su pakeitimais, padarytais Sprendimu 2006/512/EB (OL L 200, 2006 7 22, p. 11).  
PE-CONS 3623/06

# I ANTRAŠTINĖ DALIS

## Įvadinės nuostatos

### 1 SKYRIUS

## DALYKAS IR SĄVOKŲ APIBRĖŽIMAI

#### *1 straipsnis*

Šiuo reglamentu nustatomos žmonėms skirtų vaistinių preparatų kūrimo taisyklės, kad būtų tenkinami konkretūs vaikų populiacijos terapiniai poreikiai ir būtų išvengta bereikalingų klinikinių ar kitų tyrimų su vaikų populiacija bei laikomasi Direktyvos 2001/20/EB.

#### *2 straipsnis*

Be sąvokų apibrėžimų, nustatytų Direktyvos 2001/83/EB 1 straipsnyje, šiame reglamente taikomi šie sąvokų apibrėžimai:

- 1) „vaikų populiacija“ – gyventojai nuo gimimo iki 18 metų;
- 2) „pediatrinių tyrimų planas“ – mokslinių tyrimų ir taikomosios veiklos programa, kurios tikslas – surinkti duomenis, pagal kuriuos nustatomos sąlygos, kuriomis vaistinius preparatus leidžiama vartoti vaikų populiacijos gydymui;
- 3) „vaistinis preparatas, kurį leidžiama vartoti esant pediatrinei indikacijai“ – vaistinis preparatas, kurį leidžiama vartoti daliai ar visai vaikų populiacijai ir kurio leidžiama indikacija įrašyta į vaistinio preparato charakteristikų santrauką, parengtą pagal Direktyvos 2001/83/EB 11 straipsnį;
- 4) „leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu“ – leidimas prekiauti žmonėms skirtu vaistiniu preparatu, kuris pagal Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92 nėra apsaugotas papildomos apsaugos liudijimu arba patentu, kuris suteikia teisę išduoti papildomos apsaugos liudijimą, taikomas išimtinai terapinėms indikacijoms, dėl kurių vaistinis preparatas tinkamas vartoti vaikų populiacijai ar jos pogrupiams gydyti, įskaitant vaistinio preparato atitinkamą stiprumą, farmacinę formą ar vartojimo būdą.

## 2 SKYRIUS

### PEDIATRIJOS KOMITETAS

#### *3 straipsnis*

1. Iki ...\* Reglamentu (EB) Nr. 726/2004 įsteigtoje Europos vaistų agentūroje (toliau – Agentūra) įsteigiamas Pediatrijos komitetas. Pediatrijos komitetas laikomas įsteigtu kai tik paskiriami 4 straipsnio 1 dalies a ir b punktuose nurodyti nariai.

Agentūra atlieka Pediatrijos komiteto sekretoriato funkcijas ir teikia jam techninę bei mokslinę paramą.

2. Jeigu šiame reglamente nenumatyta kitaip, Pediatrijos komitetui taikomos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 nuostatos, *įskaitant nuostatas dėl jo narių nepriklausomumo ir nešališkumo*.

3. Agentūros vykdomasis direktorius užtikrina deramą Pediatrijos komiteto veiklos koordinavimą su Žmonėms skirtų vaistų komiteto, Retųjų vaistų komiteto, jų darbo grupių ir kitų patariamųjų mokslo grupių veikla.

Agentūra nustato minėtų komitetų ir darbo grupių galimų tarpusavio konsultacijų tvarką.

#### *4 straipsnis*

1. Pediatrijos komitetą sudaro šie nariai:
  - a) Žmonėms skirtų vaistų komiteto penki nariai ir jų pakaitiniai nariai, paskirti į tą komitetą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 61 straipsnio 1 dalį. Šiuos penkis narius ir jų pakaitinius narius į Pediatrijos komitetą skiria Žmonėms skirtų vaistų komitetas;
  - b) vienas narys ir vienas pakaitinis narys, kurių skiria kiekviena valstybė narė, kurios nacionalinei kompetentingai institucijai neatstovauja Žmonėms skirtų vaistų komiteto paskirti nariai;
  - c) trys nariai ir trys pakaitiniai nariai, kuriuos skiria Komisija, remdamasi viešai skelbiamu konkursu ir pasikonsultavusi su Parlamentu, kad būtų atstovaujama sveikatos apsaugos specialistams;

---

\* 6 mėnesiai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.  
PE-CONS 3623/06

- d) trys nariai ir trys pakaitiniai nariai, kuriuos skiria Komisija, remdamasi viešai skelbiamu konkursu ir pasikonsultavusi su Parlamentu, kad būtų atstovaujama pacientų asociacijoms.

Nariams nedalyvaujant jiems atstovauja ir už juos balsuoja pakaitiniai nariai.

Taikant a ir b punktus Agentūros vykdomasis direktorius koordinuoja valstybių narių bendradarbiavimą, siekdamas užtikrinti, kad galutinėje Pediatrijos komiteto sudėtyje, įskaitant narius ir pakaitinius narius, būtų asmenų, turinčių patirties su pediatrijoje vartojamais vaistiniais preparatais susijusiose mokslo srityse, įskaitant bent farmacijos vystymo, pediatriinės medicinos, bendrosios praktikos, pediatriinės farmacijos, pediatriinės farmakologijos, pediatriinių mokslinių tyrimų, farmakologinio budrumo, etikos ir visuomenės sveikatos sritis.

Taikant c ir d punktus Komisija atsižvelgia į narių, paskirtų pagal a ir b punktus, patirtį.

2. Pediatrijos komiteto nariai skiriami trejų metų kadencijai; jie gali būti paskirti kitai kadencijai. Pediatrijos komiteto posėdžiuose kartu su nariais gali dalyvauti ekspertai.
3. Pediatrijos komitetas iš savo narių trejų metų kadencijai išsirenka pirmininką; jis gali būti išrinktas dar vienai kadencijai.
4. Agentūra pateikia visuomenei narių pavardes ir informaciją apie jų kvalifikaciją.

### *5 straipsnis*

1. Rengdamas savo nuomones Pediatrijos komitetas deda visas pastangas, kad būtų pasiektas mokslinis konsensusas. Jei konsensuso pasiekti nepavyksta, Pediatrijos komitetas priima nuomonę, kurią sudaro daugumos narių pozicija. Nuomonėje paminimos išsiskiriančios pozicijos, kartu išdėstant tokių pozicijų argumentus. ***Ši nuomonė pateikiama visuomenei susipažinti pagal 25 straipsnio 5 ir 7 dalis.***
2. Pediatrijos komitetas parengia savo darbo tvarkos taisykles, kuriomis remdamasis vykdo savo veiklą. Darbo tvarkos taisyklės įsigalioja, kai joms pritaria Agentūros valdančioji taryba ir vėliau – Komisija.
3. Pediatrijos komiteto posėdžiuose gali dalyvauti Komisijos atstovai, Agentūros vykdomasis direktorius ar jo atstovai.

## 6 straipsnis

1. Pediatrijos komiteto uždaviniai:
  - a) vertinti kiekvieno pagal šį reglamentą jam pateikto vaistinio preparato pediatriinių tyrimų plano turinį ir suformuluoti savo nuomonę apie jį;
  - b) vertinti išimtis ir atidėjimus bei suformuluoti savo nuomonę apie tai;
  - c) Žmonėms skirtų vaistų komiteto, kompetentingos institucijos ar pareiškėjo prašymu įvertinti prašymo dėl leidimo prekiauti atitikimo konkrečiam patvirtintam pediatriinių tyrimų planui ir suformuluoti savo nuomonę apie tai;
  - d) Žmonėms skirtų vaistų komiteto ar kompetentingos institucijos prašymu įvertinti duomenis, gautus įgyvendinant patvirtintą pediatriinių tyrimų planą, ir suformuluoti savo nuomonę apie vaikų populiacijai gydyti vartojamų vaistinių preparatų kokybę, saugumą ar veiksmingumą;
  - e) teikti konsultacijas apie duomenų, kurie turi būti surinkti 42 straipsnyje nurodytam tyrimui, turinį ir formą;
  - f) teikti paramą ir konsultacijas Agentūrai dėl 44 straipsnyje nurodyto Europos tinklo sukūrimo;
  - g) teikti mokslinę pagalbą rengiant dokumentus, susijusius su šiame reglamente numatytų tikslų įgyvendinimu;
  - h) Agentūros vykdomojo direktoriaus ar Komisijos prašymu teikti konsultacijas visais su pediatrijoje vartojamais vaistiniais preparatais susijusiais klausimais;
  - i) sudaryti konkretų pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų poreikių sąrašą ir nuolat jį atnaujinti, kaip nurodyta 43 straipsnyje;
  - j) patarti Agentūrai ir Komisijai apie pranešimus, susijusius su vaikų populiacijai skirtų vartoti vaistinių preparatų mokslinių tyrimų priemonėmis;
  - k) pateikti rekomendaciją Komisijai dėl 32 straipsnio 2 dalyje nurodyto simbolio.
2. Vykdymas savo uždavinius Pediatrijos komitetas apsversto, ar bet koks siūlomas tyrimas gali būti naudingas terapiniu požiūriu ir (arba) patenkinti vaikų populiacijos terapinį poreikį. Pediatrijos komitetas atsižvelgia į visą jam prieinamą informaciją, įskaitant trečiųjų šalių kompetentingų institucijų nuomones, sprendimus ar patarimus.

## II ANTRAŠTINĖ DALIS

### Leidimo prekiauti reikalavimai

#### 1 SKYRIUS

#### BENDRIEJI LEIDIMO PREKIAUTI REIKALAVIMAI

##### *7 straipsnis*

1. Direktyvos 2001/83/EB 6 straipsnyje nurodytas prašymas gauti leidimą prekiauti žmonėms skirtu vaistiniu preparatu, dėl kurio nebuvo suteiktas leidimas prekiauti, laikomas tinkamu tik tuo atveju, jei su Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalyje nurodytais išsamia informacija ir dokumentais papildomai pateikiamas vienas iš šių dokumentų:
  - a) visi pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą atliktų tyrimų rezultatai ir visa surinkta išsami informacija;
  - b) Agentūros sprendimas dėl su konkrečiu preparatu susijusios išimties suteikimo;
  - c) Agentūros sprendimas dėl su vaistinių preparatų grupe susijusios išimties suteikimo pagal 11 straipsnį;
  - d) Agentūros sprendimas dėl atidėjimo.

Taikant a punktą prie prašymo pridedamas Agentūros sprendimas dėl konkretaus pediatriinių tyrimų plano patvirtinimo.

2. Pagal 1 dalį pateikti dokumentai turi apimti visus vaikų populiacijos pogrupius.

##### *8 straipsnis*

Tuo atveju, kai vaistinis preparatas, kuriuo leista prekiauti, yra saugomas papildomos apsaugos liudijimo, numatyto Reglamente (EEB) Nr. 1768/92, arba patento, kuris suteikia teisę išduoti papildomos apsaugos liudijimą, šio reglamento 7 straipsnio reikalavimai taikomi prašymams dėl leidimo prekiauti išdavimo nauja indikacija, įskaitant pediatriškas indikacijas, naujas farmacinės formas ir naujus vartojimo būdus.

Taikant pirmą pastraipą 7 straipsnio 1 dalyje nurodyti dokumentai apima esamas ir naujas indikacijas, farmacinės formas bei vartojimo būdus.

##### *9 straipsnis*

7 ir 8 straipsniai netaikomi preparatams, kuriais leidžiama prekiauti pagal Direktyvos 2001/83/EB 10, 10a, 13–16 arba 16a–16i straipsnius.

### *10 straipsnis*

Komisija, pasikonsultavusi su valstybėmis narėmis, Agentūra ir kitomis suinteresuotomis šalimis, parengia išsamias nuostatas dėl prašymų pritariti pediatriinių tyrimų planui ar jį keisti ir prašymų suteikti išimtis ar atidėjimus formos ir turinio, kurias prašymai turi atitikti tam, kad būtų pripažinti tinkamais ir, kad būtų galima patikrinti ar laikomasi 23 straipsnyje ir 28 straipsnio 3 dalyje nurodytų reikalavimų.

## **2 SKYRIUS**

### **IŠIMTYS**

#### *11 straipsnis*

1. Nereikalaujama pateikti 7 straipsnio 1 dalies a punkte nurodytos informacijos apie konkrečius vaistinius preparatus ar vaistinių preparatų grupes, jei yra įrodymų, kad:
  - a) konkretus vaistinis preparatas ar vaistinių preparatų grupė gali būti neveiksminga ar nesaugi visai vaikų populiacijai ar jų daliai;
  - b) liga ar būklė, kuriai gydyti skirtas konkretus vaistinis preparatas ar jų grupė, pasitaiko tik tarp suaugusiųjų;
  - c) palyginus su jau taikomu gydymu konkretus vaistinis preparatas neturi reikšmingos terapinės naudos vaikų populiacijos gydymui.
2. 1 dalyje numatyta išimtis gali būti suteikiama arba vienam ar keliems nurodytiems vaikų populiacijos pogrupiams, arba vienai ar kelioms nurodytoms terapinėms indikacijoms, arba pogrupio (-ių) ir indikacijos (-ų) deriniui.

#### *12 straipsnis*

Pediatrijos komitetas, remdamasis 11 straipsnio 1 dalies nuostatomis, gali savo iniciatyva priimti nuomonę suteikti išimtį konkrečiam vaistiniam preparatui ar jų grupei, kaip numatyta 11 straipsnio 1 dalyje.

Pediatrijos komitetui priėmus nuomonę taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka. Jei išimtis suteikiama vaistinių preparatų grupei, taikomos tik 25 straipsnio 6 ir 7 dalys.

#### *13 straipsnis*

1. Pareiškėjas, remdamasis 11 straipsnio 1 dalies nuostatomis, gali kreiptis į Agentūrą dėl išimties konkrečiam preparatui suteikimo.
2. Gavęs prašymą, Pediatrijos komitetas paskiria pranešėją ir per 60 dienų laikotarpį priima nuomonę dėl išimties konkrečiam preparatui suteikimo arba nesuteikimo.



Minėtu 60 dienų laikotarpiu tiek pareiškėjas, tiek Pediatrijos komitetas gali paprašyti surengti posėdį.

Prireikus Pediatrijos komitetas gali paprašyti, kad pareiškėjas papildytų pateiktą išsamią informaciją ir dokumentus. Jei Pediatrijos komitetas pasinaudoja šia galimybe, 60 dienų laikotarpis sustabdomas tol, kol pareiškėjas pateikia visą prašomą papildomą informaciją.

3. Pediatrijos komitetui priėmus nuomonę taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

#### *14 straipsnis*

1. Agentūra tvarko visų suteiktų išimčių sąrašą. Sąrašas reguliariai atnaujinamas (bent kasmet) ir su juo gali susipažinti visuomenė.
2. Pediatrijos komitetas gali bet kuriuo metu priimti nuomonę, pagrindžiančią išimties suteikimo peržiūrėjimą.

Jei pakeičiamas sprendimas dėl išimties suteikimo konkrečiam vaistiniam preparatui, taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

Jei pakeičiamas sprendimas dėl išimties suteikimo vaistinių preparatų grupei, taikomos 25 straipsnio 6 ir 7 dalys.

3. Jei atšaukiamas išimties konkrečiam vaistiniam preparatui ar vaistinių preparatų grupei suteikimas, 7 ir 8 straipsniuose nurodytas reikalavimas pradedamas taikyti tik praėjus 36 mėnesiams nuo išbraukimo iš suteiktų išimčių sąrašo.

## **3 SKYRIUS**

### **PEDIATRINIŲ TYRIMŲ PLANAS**

#### **1 SKIRSNIS**

#### **PRAŠYMAI PATVIRTINTI PLANĄ**

#### *15 straipsnis*

1. Jei ketinama pateikti prašymą dėl leidimo prekiauti pagal 7 straipsnio 1 dalies a ar d punktus, 8 straipsnį ar 30 straipsnį, parengiamas ir Agentūrai pateikiamas pediatriinių tyrimų planas bei prašymas jį patvirtinti.

2. Pediatriinių tyrimų plane nurodomi terminai ir vaistinio preparato kokybės, saugumo ir veiksmingumo visose susijusiose vaikų populiacijos pogrupiuose siūlomos įvertinimo priemonės. Be to, jame nurodomos vaistinio preparato formuluotės pritaikymo priemonės, kad skirtingiems vaikų populiacijos pogrupiams vaistinis preparatas būtų priimtinesnis, lengviau vartojamas, saugesnis ir veiksmingesnis.

#### *16 straipsnis*

1. ***Išskyrus tinkamai pagrįstus atvejus***, 7 ir 8 straipsniuose nurodytų prašymų ***išduoti leidimus prekiauti ar 11 ir 12 straipsniuose nurodytų prašymų suteikti išimtį atveju*** pediatriinių tyrimų planas ***arba prašymas suteikti išimtį*** kartu su prašymu jį patvirtinti pateikiamas ne vėliau kaip atlikus suaugusiųjų farmakokinetinius tyrimus, nurodytus Direktyvos 2001/83/EB I priedo I dalies 5.2.3 punkte, kad būtų užtikrinta, jog nuomonę dėl konkretaus vaistinio preparato vartojimo vaikams gydyti būtų galima pateikti svarstant prašymą dėl leidimo prekiauti ar kitus atitinkamus prašymus.
2. Per 30 dienų nuo 1 dalyje ir 15 straipsnio 1 dalyje nurodyto prašymo gavimo Agentūra patikrina prašymo tinkamumą ir paruošia trumpą pranešimą Pediatrijos komitetui.
3. Prireikus Agentūra gali paprašyti pareiškėjo pateikti papildomą informaciją bei dokumentus, ir tokiu atveju 30 dienų laikotarpis sustabdomas, kol bus pateikta prašoma papildoma informacija.

#### *17 straipsnis*

1. Gavęs pagal 15 straipsnio 2 dalies nuostatas tinkamu pripažintą siūlomą pediatriinių tyrimų planą, Pediatrijos komitetas paskiria pranešėją ir per 60 dienų laikotarpį priima nuomonę, ar atlikus siūlomus tyrimus bus gauti duomenys, būtini norint nustatyti sąlygas, kurioms esant konkretus vaistinis preparatas gali būti vartojamas vaikų populiacijos ar jos pogrupių gydymui, bei ar tikėtina terapinė nauda pateisins siūlomus tyrimus. Priimdamas nuomonę Komitetas apsversto siūlomų priemonių, skirtų pritaikyti vaistinio preparato formuluotę kitų vaikų populiacijos pogrupių vartojimui, reikalingumą.  
  
Per tą patį laikotarpį pareiškėjas arba Pediatrijos komitetas gali paprašyti surengti posėdį.
2. Per 1 dalyje nurodytą 60 dienų laikotarpį Pediatrijos komitetas gali paprašyti pareiškėjo pasiūlyti plano pakeitimus, ir tokiu atveju 1 dalyje numatytas galutinės nuomonės

priėmimo terminas gali bŭti pratęstas ne daugiau kaip 60 dienų. Tokiais atvejais pareiškėjas arba Pediatrijos komitetas gali paprašyti per šį laikotarpį surengti papildomą posėdį. Laikotarpis sustabdomas, kol pareiškėjas pateikia reikiamą papildomą informaciją.

#### *18 straipsnis*

Pediatrijos komitetui priėmus palankią ar nepalankią nuomonę, taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

#### *19 straipsnis*

Jei išnagrinėjęs pediatriinių tyrimų planą, Pediatrijos komitetas padaro išvadą, kad konkrečiam vaistiniam preparatui taikytinas 11 straipsnio 1 dalies a, b ar c punktas, jis priima nepalankią nuomonę pagal 17 straipsnio 1 dalį.

Tokiais atvejais Pediatrijos komitetas priima palankią nuomonę dėl išimties suteikimo pagal 12 straipsnį, kuria remiantis taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

## **2 SKIRSNIS**

### **ATIDĖJIMAI**

#### *20 straipsnis*

1. Pateikiant pediatriinių tyrimų planą pagal 16 straipsnio 1 dalį kartu galima pateikti prašymą dėl visų ar dalies tame plane numatytų priemonių vykdymo pradžios ar pabaigos atidėjimo. Toks atidėjimas grindžiamas mokslinėmis, techninėmis ar su visuomenės sveikata susijusiomis priežastimis.

Prašymas dėl atidėjimo patenkinamas, jei prieš pradėdant tyrimus su vaikų populiacija būtina atlikti tyrimus su suaugusiais arba tyrimas su vaikų populiacija užtruks ilgiau nei su suaugusiais.

2. Remiantis šį straipsnį taikant sukaupta patirtimi, Komisija 51 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka gali priimti nuostatas, kuriomis tiksliau apibrėžiamos atidėjimo priežastys.

#### *21 straipsnis*

1. Kai Pediatrijos komitetas pagal 17 straipsnio 1 dalį priima palankią nuomonę, tuo pat metu jis savo iniciatyva ar pareiškėjo prašymu, pateiktu pagal 20 straipsnį, gali priimti palankią nuomonę dėl visų ar dalies pediatriinių tyrimų plane numatytų priemonių

vykdymo pradžios ar pabaigos atidėjimo, jei tenkinamos 20 straipsnyje nurodytos sąlygos.

Palankioje nuomonėje dėl atidėjimo nurodomi atitinkamų priemonių vykdymo pradžios ir pabaigos terminai.

2. Pediatrijos komitetui priėmus 1 dalyje nurodytą palankią nuomonę dėl atidėjimo, taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

### **3 SKIRSNIS**

#### **PEDIATRINIŲ TYRIMŲ PLANO KEITIMAS**

##### *22 straipsnis*

Jei priėmus sprendimą dėl pediatriinių tyrimų plano patvirtinimo pareiškėjas susiduria su sunkumais, dėl kurių plano įgyvendinti nebeįmanoma arba jis tampa netinkamu, pareiškėjas gali kreiptis į Pediatrijos komitetą su pasiūlymu planą pakeisti arba remdamasis detaliai išdėstytomis priežastimis paprašyti suteikti atidėjimą ar išimtį. Pediatrijos komitetas per 60 dienų įvertina šiuos pakeitimus arba prašymą suteikti atidėjimą ar išimtį ir priima nuomonę, kurioje siūloma juos atmesti arba priimti. Pediatrijos komitetui priėmus palankią ar nepalankią nuomonę, taikoma 25 straipsnyje nustatyta tvarka.

### **4 SKIRSNIS**

#### **PEDIATRINIŲ TYRIMŲ PLANO LAIKYMASIS**

##### *23 straipsnis*

1. Kompetentinga institucija, atsakinga už leidimo prekiauti išdavimą, patikrina, ar prašymas dėl leidimo prekiauti ar patvirtinti variaciją atitinka 7 ir 8 straipsniuose nustatytus reikalavimus, ir ar prašymas, pateiktas pagal 30 straipsnį, atitinka patvirtintą pediatriinių tyrimų planą.

Jei prašymas pateikiamas pagal Direktyvos 2001/83/EB 27–39 straipsniuose nurodytą procedūrą, patikrinimą, ar laikomasi reikalavimų, įskaitant, jei reikia, kreipimąsi gauti Pediatrijos komiteto nuomonę pagal šio straipsnio 2 dalies b ir c punktus, atlieka referencinė valstybė narė.

2. Toliau išvardytais atvejais Pediatrijos komiteto gali būti prašoma pateikti nuomonę dėl to, ar pareiškėjo atlikti tyrimai atitinka patvirtintą pediatriinių tyrimų planą; nuomonės gali prašyti:

- a) pareiškėjas – prieš pateikdamas prašymą dėl leidimo prekiauti arba patvirtinti variaciją, kaip nurodyta atitinkamai 7, 8 ir 30 straipsniuose;
- b) Agentūra arba nacionalinė kompetentinga institucija – kai vertinamas a punkte nurodyto prašymo tinkamumas, kai nepateikiama nuomonė dėl plano laikymosi, priimta pateikus prašymą pagal a punktą;
- c) Žmonėms skirtų vaistų komitetas arba nacionalinė kompetentinga institucija – kai vertinama a punkte nurodytas prašymas, jei kyla abejonių dėl plano laikymosi ir nuomonė dar nepateikta, pateikus prašymą pagal a arba b punktą.

A punkte nurodytu atveju pareiškėjas nepateikia prašymo, kol Pediatrijos komitetas nepriima nuomonės, o jos kopija pridedama prie prašymo.

3. Jei Pediatrijos komiteto prašoma pateikti nuomonę pagal 2 dalį, jis pateikia ją per 60 dienų nuo prašymo gavimo dienos.

Valstybės narės atsižvelgia į tokią nuomonę.

#### *24 straipsnis*

Jei, atlikdama galiojančio prašymo dėl leidimo prekiauti mokslinį įvertinimą, kompetentinga institucija nustato, jog tyrimai atlikti nesilaikant patvirtinto pediatriinių tyrimų plano, preparatas laikomas neatitinkančiu reikalavimų, kuriais remiantis suteikiami 36, 37 ir 38 straipsniuose numatyti atlygiai ir skatinimas.

## **4 SKYRIUS**

### **TVARKA**

#### *25 straipsnis*

1. Per dešimt dienų nuo Pediatrijos komiteto nuomonės gavimo Agentūra perduoda ją pareiškėjui.
2. Per 30 dienų nuo Pediatrijos komiteto nuomonės gavimo pareiškėjas gali pateikti Agentūrai rašytinį prašymą peržiūrėti nuomonę, nurodydamas išsamias priežastis.
3. Per 30 dienų nuo pagal 2 dalį pateikto prašymo peržiūrėti nuomonę gavimo Pediatrijos komitetas, paskyręs naują pranešėją, priima naują nuomonę, kuria patvirtinama ar patikslinama jo ankstesnė nuomonė. ***Pranešėjas gali pateikti klausimus tiesiogiai pareiškėjui. Pareiškėjas taip pat gali pasisiūlyti būti apklaustas. Pranešėjas nedelsdamas raštu informuoja Pediatrijos komitetą apie bendravimą su pareiškėju.***

Nuomonė tinkamai pagrįdžiama, o motyvų, kuriais remiantis buvo padaryta išvada, išdėstymas pridedamas prie naujos nuomonės, kuri tampa galutine.

4. Jei per 2 dalyje nurodytą 30 dienų laikotarpį pareiškėjas nepateikia prašymo peržiūrėti nuomonę, Pediatrijos komiteto priimta nuomonė tampa galutine.
5. Agentūra priima sprendimą ne vėliau kaip per 10 dienų nuo Pediatrijos komiteto galutinės nuomonės gavimo. Šis sprendimas pateikiamas pareiškėjui raštu ir prie jo pridedama Pediatrijos komiteto galutinė nuomonė.
6. Jei vaistinių preparatų grupei suteikiama 12 straipsnyje nurodyta išimtis, Agentūra priima sprendimą per dešimt dienų nuo Pediatrijos komiteto nuomonės gavimo, kaip nurodyta 13 straipsnio 3 dalyje. Prie šio sprendimo pridedama Pediatrijos komiteto nuomonė.
7. Agentūros sprendimai pateikiami visuomenei susipažinti pašalinus konfidencialaus pobūdžio komercinę informaciją.

## **5 SKYRIUS**

### **ĮVAIRIOS NUOSTATOS**

#### *26 straipsnis*

Vaistinius preparatus pediatrišiam vartojimui kuriantis bet kuris juridinis ar fizinis asmuo prieš pateikdamas pediatrišnių tyrimų planą ar jo įgyvendinimo metu gali prašyti Agentūros suteikti konsultaciją dėl įvairių bandymų ir tyrimų, kurie yra būtini vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kokybei, saugumui ir veiksmingumui nustatyti pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 57 straipsnio 1 dalies n punktą, plano bei atlikimo.

Be to, šis juridinis ar fizinis asmuo gali prašyti suteikti konsultaciją dėl 34 straipsnyje nurodytų farmakologinio budrumo ir rizikos valdymo sistemų pobūdžio ir įgyvendinimo.

Šiame straipsnyje nurodytas konsultacijas Agentūra teikia nemokamai.

### **III ANTRAŠTINĖ DALIS**

#### **Leidimų prekiauti išdavimo tvarka**

#### *27 straipsnis*

Išskyrus atvejus, kai šioje antraštinėje dalyje numatyta kitaip, šioje antraštinėje dalyje nurodytų leidimų prekiauti išdavimo tvarką reglamentuoja Reglamento (EB) Nr. 726/2004 arba Direktyvos 2001/83/EB nuostatos.

# 1 SKYRIUS

## LEIDIMŲ PREKIAUTI IŠDAVIMO TVARKA, TAIKOMA PRAŠYMAMS, KURIEMS TAIKOMI 7 IR 8 STRAIPSNIAI

### *28 straipsnis*

1. Prašymai, kuriuose nurodyta viena ar kelios pediatriinės indikacijos, remiantis pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą atliktais tyrimais, gali būti pateikiami Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5–15 straipsniuose nustatyta tvarka, taikoma leidimams prekiauti, kaip nurodyta šio reglamento 7 straipsnio 1 dalyje.  
  
Jei leidimas išduodamas ir jei kompetentinga institucija mano, kad informacija bus naudinga pacientams, visų šių tyrimų rezultatai nurodomi vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir prireikus vaistinio preparato pakuotės lapelyje, neatsižvelgiant į tai, ar kompetentinga institucija patvirtinto visas vaistinio preparato pediatriines indikacijas.
2. Jei leidimas prekiauti yra išduotas ar jame padaryti pakeitimai, bet kokia išimtis ar atidėjimas, suteikti remiantis šiuo reglamentu, nurodomi vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir prireikus atitinkamo vaistinio preparato pakuotės lapelyje.
3. Jei prašymas atitinka visas pediatriinių tyrimų plane numatytas priemones ir vaistinio preparato charakteristikų santrauka atspindi tyrimų, atliktų laikantis patvirtinto pediatriinių tyrimų plano, rezultatus, kompetentinga institucija į leidimą prekiauti įrašo patvirtinimą, kad buvo įvykdytos visos patvirtintame ir užbaigtame vykdyti pediatriinių tyrimų plane nurodytos priemonės. Taikant 45 straipsnio 3 dalį šiame patvirtinime taip pat nurodoma, ar patvirtintame pediatriinių tyrimų plane nurodyti svarbūs tyrimai buvo baigti įsigaliojus šiam reglamentui.

### *29 straipsnis*

Jei vaistiniais preparatais leidžiama prekiauti pagal Direktyvą 2001/83/EB, prašymas, nurodytas šio reglamento 8 straipsnyje, gali būti pateikiamas pagal Direktyvos 2001/83/EB 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatytą procedūrą, dėl leidimo prekiauti išdavimo naujai indikacijai, įskaitant leidimo išplėtimą įtraukiant vaikų populiaciją, naujai farmacinei formai arba naujam vaistinių preparatų vartojimo būdui.

Prašymas turi atitikti 7 straipsnio 1 dalies a punkte nustatytą reikalavimą.

Tvarka taikoma tik vaistinio preparato charakteristikų santraukos konkrečių dalių, kurios yra keičiamos, vertinimui.

## 2 SKYRIUS

# LEIDIMAS PREKIAUTI PEDIATRIJOJE VARTOJAMU VAISTINIU PREPARATU

### *30 straipsnis*

1. Prašymas dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu pateikimas neužkerta kelio galimybei pateikti prašymą dėl leidimo prekiauti išdavimo kitoms indikacijoms.
2. Prie prašymo dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu pridedama išsami informacija ir dokumentai, būtini norint nustatyti vaistinio preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą vaikų populiacijos gydymui, įskaitant bet kokius konkrečius duomenis, pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą būtinus vaistinio preparato atitinkamam stiprumui, farmacinei formai ar vartojimo būdui pagrįsti.

Kartu su prašymu pateikiamas Agentūros sprendimas, patvirtinantis atitinkamą pediatriinių tyrimų planą.

3. Jei vaistiniu preparatu leidžiama ar buvo leista prekiauti valstybėje narėje arba Bendrijoje, prašyme dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu prireikus gali būti daroma nuoroda į šio preparato byloje esančius duomenis, remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 11 dalimi arba Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsniu.
4. Vaistinio preparato, kuriam išduotas leidimas prekiauti pediatrišiam vartojimui, pavadinimas gali likti toks pat kaip vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ta pati veiklioji medžiaga, ir dėl kurio tam pačiam turėtojų yra išduotas leidimas prekiauti suaugusiems skirtu preparatu.

### *31 straipsnis*

Nepažeidžiant Reglamento (EB) Nr. 726/2004 3 straipsnio 2 dalies, prašymas dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu gali būti pateiktas Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5–15 straipsniuose nustatyta tvarka.



## 3 SKYRIUS

### IDENTIFIKAVIMAS

#### *32 straipsnis*

1. Jei išduodamas leidimas prekiauti vaistiniu preparatu esant pediatriinei indikacijai, etiketėje nurodomas simbolis, dėl kurio susitarta pagal 2 dalį. Vaistinio preparato pakuotės lapelyje pateikiamas simbolio reikšmės paaiškinimas.
2. Iki ...\* Komisija parenka simbolį remdamasi Pediatrijos komiteto rekomendacija. Komisija supažindina visuomenę su simboliu.
3. Šio straipsnio nuostatos taip pat taikomos vaistiniams preparatams, kuriems leidimas buvo išduotas iki šio reglamento įsigaliojimo, ir vaistiniams preparatams, kuriems leidimas buvo išduotas įsigaliojus šiam reglamentui, bet iki simbolio paskelbimo, jei šis leidimas išduotas esant pediatriinėms indikacijoms.

Šiuo atveju simbolis ir 1 dalyje nurodytas paaiškinimas ne vėliau kaip po dvejų metų nuo simbolio paskelbimo pateikiami atitinkamų vaistinių preparatų etiketėje ir pakuotės lapelyje.

## IV ANTRAŠTINĖ DALIS

### Po leidimo išdavimo taikomi reikalavimai

#### *33 straipsnis*

Jei įvykdžius patvirtintą pediatriinių tyrimų planą vaistiniais preparatais, kuriuos leidžiama vartoti esant pediatriinei indikacijai, jau anksčiau buvo leista prekiauti, tik jie buvo skirti kitoms indikacijoms, leidimo prekiauti turėtojas per dvejus metus nuo leidimo prekiauti esant pediatriinei indikacijai išdavimo pateikia vaistinį preparatą į rinką, atsižvelgdamas į pediatriinę indikaciją. Šie terminai nurodomi Agentūros koordinuojamame visuomenei prieinamame registre.

#### *34 straipsnis*

1. Toliau nurodytais atvejais pareiškėjas ***išsamiai*** nurodo priemones, kurios užtikrintų tolesnį pediatrijoje vartojamo vaistinio preparato veiksmingumo ir galimų nepageidaujamų reakcijų stebėjimą:
  - a) prašymuose dėl leidimo prekiauti, kuriose nurodyta pediatriinė indikacija;

---

\* Vieneri metai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.  
PE-CONS 3623/06

- b) prašymuose įtraukti pediatrinę indikaciją į jau turimą leidimą prekiauti;
  - c) prašymuose dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu.
2. Dėl ypatingų susirūpinimą keliančių priežasčių kompetentinga institucija *privalo* reikalauti, kad, kaip sąlyga išduoti leidimą prekiauti, būtų numatyta rizikos valdymo sistema ar atlikti ir pateikti peržiūrai tam tikri tyrimai po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Rizikos valdymo sistemą sudaro farmakologinio budrumo veikslių ir intervencijų visuma, kurios tikslas – nustatyti, apibūdinti, užkirsti kelią ar kiek įmanoma sumažinti su vaistiniais preparatais susijusią riziką, įskaitant šių intervencijų veiksmingumo įvertinimą.

Rizikos valdymo sistemos veiksmingumo ir atliktų tyrimų rezultatų įvertinimas pateikiamas periodiškai atnaujintose saugos ataskaitose, nurodytose Direktyvos 2001/83/EB 104 straipsnio 6 dalyje ir Reglamento (EB) Nr. 726/2004 24 straipsnio 3 dalyje.

Be to, kompetentinga institucija gali paprašyti pateikti papildomas ataskaitas, kuriose vertinamas rizikos mažinimo sistemos veiksmingumas, ir tokių atliktų tyrimų rezultatus.

3. ***Leidimams prekiauti vaistiniais preparatais esant pediatrinei indikacijai kartu su 1 ir 2 straipsniais taikomos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 ir Direktyvos 2001/83/EB nuostatos dėl farmakologinio budrumo.***
4. Atidėjimo atveju leidimo prekiauti turėtojas Agentūrai pateikia metinę ataskaitą dėl pažangos, padarytos atliekant pediatriškus tyrimus laikantis Agentūros sprendimo dėl pediatriščių tyrimų plano patvirtinimo ir atidėjimo suteikimo.
- Jei nustatoma, kad leidimo prekiauti turėtojas nesilaiko Agentūros sprendimo dėl pediatriščių tyrimų plano patvirtinimo ir atidėjimo suteikimo, Agentūra apie tai praneša kompetentingai institucijai.
5. Agentūra parengia šio straipsnio taikymo rekomendacijas.

### *35 straipsnis*

Jei vaistinį preparatą leidžiama vartoti esant pediatrinei indikacijai ir leidimo prekiauti turėtojui buvo suteikti 36, 37 arba 38 straipsniuose nurodyti atlygiai ar paskatos, o apsaugos laikotarpiai pasibaigė, ir jei leidimo prekiauti turėtojas ketina nutraukti vaistinio preparato pateikimą į rinką, leidimo prekiauti turėtojas perduoda leidimą prekiauti arba leidžia trečiajai šaliai, kuri pareiškė ketinanti tęsti atitinkamo vaistinio preparato tiekimą rinkai, naudoti vaisto byloje esančius farmacinius, ikiklinikinius ir klinikinius dokumentus pagal Direktyvos 2001/83/EB 10c straipsnį.

Leidimo prekiauti turėtojas praneša Agentūrai apie savo ketinimą nutraukti vaistinio preparato tiekimą rinkai ne vėliau kaip prieš šešis mėnesius iki jo tiekimo rinkai nutraukimo. Agentūra apie tai paskelbia viešai.

## V ANTRAŠTINĖ DALIS

### Atlygiai ir paskatos

#### *36 straipsnis*

1. Jei prašyme, pateiktame pagal 7 ir 8 straipsnius, nurodyti visi pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą atliktų tyrimų rezultatai, patento ar papildomos apsaugos liudijimo turėtojui Reglamento (EEB) Nr. 1768/92 13 straipsnio 1 ir 2 dalyse nurodytas laikotarpis pratęsiamas šešioms mėnesiams.  
  
Pirma pastraipa taip pat taikoma, jei įvykdžius patvirtintą pediatriinių tyrimų planą leidimas prekiauti esant pediatriinei indikacijai neišduodamas, bet atliktų tyrimų rezultatai atspindi atitinkamo šio vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir, jei reikia, pakuotės lapelyje.
2. Taikant šio straipsnio 1 dalį į leidimą prekiauti įrašomas 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas patvirtinimas.
3. Jei buvo taikyta Direktyvoje 2001/83/EB nustatyta tvarka, 1 dalyje nurodytas šešių mėnesių laikotarpio pratęsimas taikomas tik tuo atveju, jei vaistiniu preparatu leidžiama prekiauti visose valstybėse narėse.
4. 1, 2 ir 3 dalys taikomos vaistiniams preparatams, kurie saugomi papildomos apsaugos liudijimo pagal Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92 arba pagal patentą, kuris suteikia teisę gauti papildomos apsaugos liudijimą. Jos netaikomos vaistiniams preparatams, kurie priskirti retiesiems vaistiniams preparatams pagal Reglamentą (EB) Nr. 141/2000.
5. Prašymo, pateikto pagal 8 straipsnį, atveju, kai išduodamas leidimas prekiauti naujai pediatriinei indikacijai, 1, 2 ir 3 dalys netaikomos, jei pareiškėjas prašo ir gauna rinkos apsaugos laikotarpio vienerių metų pratęsimą šiam vaistiniam preparatui remiantis tuo, kad ši nauja pediatriinė indikacija duoda reikšmingą klinikinę naudą lyginant su esančiais gydymo būdais, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 11 dalyje arba Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalies ketvirtoje pastraipoje.

### 37 straipsnis

Jei pateikiamas prašymas dėl leidimo prekiauti vaistiniu preparatu, kuris pagal Reglamentą (EB) Nr. 141/2000 priskiriamas retajam vaistiniam preparatui, ir šis prašymas apima visų pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą atliktų tyrimų rezultatus, ir šio reglamento 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas patvirtinimas vėliau įrašomas į išduodamą leidimą prekiauti, Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsnio 1 dalyje nurodytas dešimties metų laikotarpis pratęsiamas iki dvylikos metų.

Pirma pastraipa taip pat taikoma, jei įvykdžius patvirtintą pediatriinių tyrimų planą leidimas esant pediatriinei indikacijai neišduodamas, tačiau atliktų tyrimų rezultatai atsispindi šio vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir, jei reikia, pakuotės lapelyje.

### 38 straipsnis

1. Jei leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu išduodamas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5–15 straipsnius, taikomas minėto reglamento 14 straipsnio 11 dalyje nurodytas duomenų ir rinkos apsaugos laikotarpiai.
2. Jei leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu išduodamas Direktyvoje 2001/83/EB nustatyta tvarka, taikomi minėtos direktyvos 10 straipsnio 1 dalyje nurodyti duomenų ir rinkos apsaugos laikotarpiai.

### 39 straipsnis

1. Be 36, 37 ir 38 straipsniuose numatytų atlygių ir paskatų pediatrijoje vartojamiems vaistiniams preparatams gali būti taikomos Bendrijos ar valstybių narių numatytos paskatos, skirtos remti pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų mokslinius tyrimus, kūrimą ir prieinamumą.
2. Iki ...\* valstybės narės pateikia Komisijai išsamią informaciją apie jų priimtas priemones, skirtas remti pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų mokslinius tyrimus, kūrimą ir prieinamumą. Komisijos prašymu ši informacija reguliariai atnaujinama.
3. Iki ...\* Komisija pateikia visuomenei susipažinti visų Bendrijos ir valstybių narių taikytų paskatų, skirtų remti vaistinių preparatų pediatrišiam vartojimui mokslinius tyrimus, kūrimą ir prieinamumą, išsamų sąrašą. Sąrašas nuolat atnaujinamas ir naujausia informacija taip pat pateikiama visuomenei susipažinti.

---

\* Vieneri metai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

\* 18 mėnesių nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

#### *40 straipsnis*

1. Vaikų populiacijos gydymui vartojamų vaistinių preparatų mokslinių tyrimų finansavimas numatomas Bendrijos biudžete ir skirtas patentu arba papildomos apsaugos liudijimu neapsaugotų vaistinių preparatų arba veikliųjų medžiagų tyrimus.
2. 1 dalyje nurodytas Bendrijos finansavimas skiriamas pagal Bendrijos bendrąsias mokslinių tyrimų, technologijų plėtros ir parodomosios veiklos programas arba kitas mokslinių tyrimų finansavimui remti skirtas Bendrijos iniciatyvas.

## **VI ANTRAŠTINĖ DALIS**

### **Duomenų perdavimas ir koordinavimas**

#### *41 straipsnis*

1. Į Direktyvos 2001/20/EB 11 straipsniu sukurtą Europos duomenų bazę be informacijos apie tos direktyvos 1 ir 2 straipsniuose nurodytus klinikinius tyrimus taip pat įtraukiama informacija apie patvirtintame pediatriinių tyrimų plane numatytus trečiosiose šalyse atliktus klinikinius tyrimus. Tokių trečiosiose šalyse atliktų klinikinių tyrimų atveju Agentūros sprendimo dėl pediatriinių tyrimų plano adresatas į duomenų bazę įtraukia tos direktyvos 11 straipsnyje išvardytą informaciją.

Nukrypdoma nuo Direktyvos 2001/20/EB 11 straipsnio nuostatų Agentūra pateikia visuomenei susipažinti dalį į Europos duomenų bazę įtrauktos informacijos apie pediatriinius klinikinius tyrimus.

2. Agentūra, neatsižvelgdama į tai, ar tie tyrimai buvo nutraukti, ar ne, pateikia visuomenei išsamią informaciją apie visų 1 dalyje nurodytų tyrimų ir kitų pagal 45 ir 46 straipsnius kompetentingoms institucijoms pateiktų tyrimų rezultatus. Šiuos rezultatus Agentūrai nedelsiant pateikia atitinkamai klinikinių tyrimų rėmėjas, agentūros sprendimo dėl pediatriinių tyrimų plano adresatas arba leidimo prekiauti turėtojas.
3. Komisija, pasikonsultavusi su Agentūra, valstybėmis narėmis bei suinteresuotomis šalimis, parengia gaires dėl 1 dalyje nurodytos informacijos, kurią reikia įtraukti į Direktyvos 2001/20/EB 11 straipsniu sukurtą Europos duomenų bazę, pobūdžio, dėl to, kokia informacija taikant 1 dalį turi būti prieinama visuomenei, dėl to, kaip pateikiami ir viešai skelbiami klinikinių tyrimų rezultatai taikant 2 dalį ir dėl su tuo susijusių Agentūros pareigų ir uždavinių.

#### 42 straipsnis

Valstybės narės renka duomenis apie vaistinių preparatų vartojimą vaikų populiacijoje ir iki ...\* perduoda juos Agentūrai. Pediatrijos komitetas iki ...\*\* pateikia gaires dėl duomenų, kuriuos reikia rinkti, turinio ir formos.

#### 43 straipsnis

1. Pasikonsultavęs su Komisija, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, Pediatrijos komitetas, remdamasis 42 straipsnyje nurodyta informacija, sudaro terapinių poreikių sąrašą, visų pirma siekdamas nustatyti mokslinių tyrimų prioritetus. Agentūra šį sąrašą viešai paskelbia **anksčiausiai ...\* ir vėliausiai** iki ...\*\*\* ir nuolat jį atnaujina.
2. Sudarant terapinių poreikių sąrašą atsižvelgiama į vyraujančią vaikų populiacijos sveikatos būklę, gydytinų ligų rimtumą, vaikų populiacijos ligų alternatyvių gydymo būdų prieinamumą ir tinkamumą, įskaitant šių būdų veiksmingumą ir nepageidaujamų reakcijų pobūdį, taip pat bet kokius specifinius pediatrinio saugumo klausimus ir duomenis, gautus trečiosiose šalyse atliktų tyrimų metu.

#### 44 straipsnis

1. Agentūra, naudodamasi Pediatrijos komiteto teikiama moksline parama, plėtoja Europos tinklą, kurį sudaro veikiantys nacionaliniai ir europiniai tinklai, tyrėjai ir tyrimų centrai, turintys specialią kompetenciją ir patirtį atlikti tyrimus su vaikų populiacija.
2. Europos tinklo tikslai *inter alia* yra koordinuoti tyrimus, susijusius su pediatrijoje vartojamais vaistinėmis preparatais, Europos lygiu išplėtoti reikiamą mokslinę ir administracinę kompetenciją ir išvengti bereikalingo tyrimų bei bandymų su vaikų populiacija, dubliavimo.
3. Iki ...\* Agentūros valdančioji taryba vykdomojo direktoriaus siūlymu ir pasikonsultavusi su Komisija, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis priima ir įgyvendina Europos tinklo sukūrimo ir veikimo strategiją. Šis tinklas pririnkus turi būti suderintas su Europos mokslinių tyrimų erdvės pagrindų stiprinimo darbu pagal

---

\* **Dveji metai** nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

\*\* Devyni mėnesiai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

\*\*\* **Treji metai** nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

\* Vieneri metai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

bendrasias Bendrijos mokslinių tyrimų, technologijų plėtros ir demonstravimo veiklos programas.

#### 45 straipsnis

1. Iki šio reglamento įsigaliojimo baigtus pediatriškus tyrimus dėl vaistinių preparatų, kuriais jau leidžiama prekiauti Bendrijoje, leidimo prekiauti turėtojas iki ...\* pateikia įvertinti kompetentingai institucijai.

Kompetentinga institucija gali atnaujinti vaistinio preparato charakteristikų santrauką ir vaistinio preparato pakuotės lapelį bei gali atitinkamai pakeisti leidimą prekiauti.

Kompetentingos institucijos keičiasi informacija apie pateiktus tyrimus ir prireikus apie jų svarbą bet kokiems su jais susijusiems leidimams prekiauti.

Keitimąsi informacija koordinuoja Agentūra.

2. Pediatrijos komitetas, vertindamas prašymus dėl pediatriškus tyrimų planų patvirtinimo, išimčių suteikimo bei atidėjimų, ir kompetentingos institucijos, vertindamos pagal 7, 8 ar 30 straipsnius pateiktus prašymus, atsižvelgia į visus 1 dalyje nurodytus atliekamus pediatriškus tyrimus bei visus iki šio reglamento įsigaliojimo pradėtus pediatriškus tyrimus ir laiko juos atitinkančiais reikalavimus būti įtrauktiems į pediatriškus tyrimų planą.
3. Nepažeidžiant pirmesnės dalies, 36, 37 ir 38 straipsniuose numatyti atlygiai ir paskatinimai suteikiami tik tuo atveju, jei patvirtintame pediatriškus tyrimų plane nurodyti reikšmingi tyrimai yra baigti įsigaliojus šiam reglamentui.
4. ***Pasikonsultavusi su Agentūra, Komisija parengia gaires tyrimų reikšmingumo pagal 3 dalį įvertinimo kriterijams nustatyti.***

#### 46 straipsnis

1. Bet kokie kiti leidimo prekiauti turėtojo remiami tyrimai, susiję su vaistinio preparato, kuriuo leidžiama prekiauti, vartojimu vaikų populiacijoje, neatsižvelgiant į tai, ar jie atlikti pagal patvirtintą pediatriškus tyrimų planą, per šešis mėnesius nuo atitinkamų tyrimų baigimo pateikiami kompetentingai institucijai.
2. 1 dalis taikoma nepriklausomai nuo to, ar leidimo prekiauti turėtojas ketina pateikti prašymą dėl leidimo prekiauti esant pediatriškei indikacijai.

---

\* Vieneri metai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.  
PE-CONS 3623/06

3. Kompetentinga institucija gali atnaujinti vaistinio preparato charakteristikų santrauką ir vaistinio preparato pakuotės informacinį lapelį bei gali atitinkamai pakeisti leidimą prekiauti.
4. Kompetentingos institucijos keičiasi informacija apie pateiktus tyrimus ir prireikus apie jų svarbą bet kokiems su jais susijusiems leidimams prekiauti.
5. Keitimąsi informacija koordinuoja Agentūra.

## **VII ANTRAŠTINĖ DALIS**

### **Bendrosios ir baigiamosios nuostatos**

#### **1 SKYRIUS**

#### **BENDROSIOS NUOSTATOS**

##### **1 SKIRSNIS**

#### **MOKESČIAI, BENDRIJOS FINANSAVIMAS, SANKCIJOS IR ATASKAITOS**

##### *47 straipsnis*

1. Jei prašymas dėl leidimo prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu pateikiamas laikantis Reglamente (EB) Nr. 726/2004 nustatytos tvarkos, sumažintų mokesčių už prašymų svarstymą ir leidimų prekiauti tvarkymą dydis nustatomas remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 70 straipsniu.
2. Taikomas 1995 m. vasario 10 d. Tarybos reglamentas (EB) Nr. 297/95 dėl mokesčių, mokėtinų Europos vaistų agentūrai<sup>10</sup>.
3. Pediatrijos komitetas mokesčio neima už šiuos įvertinimus:
  - a) prašymų dėl išimties suteikimo įvertinimą;
  - b) prašymų dėl atidėjimo įvertinimą;
  - c) pediatriinių tyrimų planų įvertinimą;
  - d) atitikimo patvirtintam pediatriinių tyrimų planui įvertinimą.

---

<sup>10</sup> OL L 35, 1995 2 15, p. 1. Reglamentas su paskutiniais pakeitimais, padarytais Reglamentu (EB) Nr. 1905/2005 (OL L 304, 2005 11 23, p. 1).  
PE-CONS 3623/06



#### 48 straipsnis

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 67 straipsnyje numatytas Bendrijos įnašas padengia Pediatrijos komiteto, įskaitant ekspertų teikiamą mokslinę pagalbą, veiklos ir Agentūros veiklos išlaidas, įskaitant pediatriinių tyrimų planų įvertinimą, mokslines konsultacijas, šiame reglamente numatytas nemokamas paslaugas, ir remia šio reglamento 41 ir 44 straipsniuose numatytą Agentūros veiklą.

#### 49 straipsnis

1. Nepažeisdama Protokolo dėl Europos Bendrijų privilegijų ir imunitetų, kiekviena valstybė narė nustato sankcijas, taikytinas už šio reglamento nuostatų arba pagal jį priimtų įgyvendinimo priemonių pažeidimus, susijusius su vaistiniais preparatais, kuriems leidimai prekiauti išduoti Direktyvoje 2001/83/EB nustatyta tvarka, ir imasi visų joms įgyvendinti būtinų priemonių. Sankcijos turi būti veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios.

Valstybės narės iki ...\* informuoja Komisiją apie šias nuostatas. Jos nedelsdamos praneša apie bet kokius vėlesnius pakeitimus.

2. Valstybės narės nedelsdamos praneša Komisijai apie bet kokį teismo procesą, pradėtą dėl šio reglamento pažeidimo.
3. Agentūros prašymu Komisija gali skirti finansines sankcijas už šio reglamento nuostatų arba pagal jį priimtų įgyvendinimo priemonių pažeidimus, susijusius su vaistiniais preparatais, kuriems leidimai prekiauti išduoti Reglamente (EB) Nr. 726/2004 nustatyta tvarka. Didžiausias šių sankcijų dydis ir jų surinkimo sąlygos bei būdai nustatomi šio reglamento 51 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka.
4. Komisija pateikia visuomenei susipažinti šio reglamento arba pagal jį priimtų įgyvendinimo priemonių nuostatas pažeidžiančių asmenų sąrašus ir nurodo skirtų finansinių sankcijų dydį bei priežastis, dėl kurių jos buvo skirtos.

#### 50 straipsnis

1. Komisija, remdamasi Agentūros ataskaita, mažiausiai kartą per metus pateikia visuomenei susipažinti įmonių ir vaistinių preparatų, kuriems buvo suteikti reglamente numatyti atlygiai bei paskatos, ir įmonių, kurios neįvykdė šiame reglamente numatytų įsipareigojimų, sąrašą. Šią informaciją Agentūrai teikia valstybės narės.

---

\* Devyni mėnesiai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.  
PE-CONS 3623/06

2. Iki ...\* Komisija pateikia Europos Parlamentui ir Tarybai bendrą pranešimą, kuriame pateikiama jį taikant sukaupta patirtis. Jame taip pat pateikiamas visų vaistinių preparatų, kuriems nuo šio reglamento įsigaliojimo buvo išduoti leidimai prekiauti vartojant juos pediatrijoje, išsamus sąrašas.
3. Iki ...\*\* Komisija Europos Parlamentui ir Tarybai pateikia pranešimą, kuriame pateikiama taikant 36, 37 ir 38 straipsnius sukaupta patirtis. Pranešime taip pat pateikiama atlygių ir paskatų ekonominio poveikio analizė bei apskaičiuotų reglamento pasekmių visuomenės sveikatai analizė siekiant pateikti pasiūlymus dėl reikalingų pakeitimų.
4. Jei yra pakankamai duomenų, kad būtų galima atlikti patikimą analizę, 3 dalies nuostatos įvykdomos tuo pačiu metu, kai įvykdomos 2 dalies nuostatos.

## **2 SKIRSNIS**

### **NUOLATINIS KOMITETAS**

#### *51 straipsnis*

1. Komisijai padeda Žmonėms skirtų vaistų nuolatinis komitetas, įsteigtas Direktyvos 2001/83/EB 121 straipsniu, toliau – Komitetas.
2. Kai daroma nuoroda į šią dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 5 ir 7 straipsniai, atsižvelgiant į jo 8 straipsnio nuostatas.  
  
Sprendimo 1999/468/EB 5 straipsnio 6 dalyje nustatytas laikotarpis yra trys mėnesiai.
3. Komitetas priima savo darbo tvarkos taisykles.

## **2 SKYRIUS**

### **PAKEITIMAI**

#### *52 straipsnis*

Reglamentas (EEB) Nr. 1768/92 iš dalies keičiamas taip:

- 1) 1 straipsnis papildomas šiuo sąvokos apibrėžimu:

„e) „Prašymas pratęsti galiojimą“ – tai prašymas pratęsti liudijimo galiojimą pagal šio reglamento 13 straipsnio 3 dalį ir ... ... Europos Parlamento ir Tarybos

---

\* Šešeri metai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

\*\* Dešimt metų nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų\* 36 straipsnį;

---

\* OL L ..., ..., p. ....“.

2) 7 straipsnis papildomas šiomis dalimis:

- „3. Prašymas pratęsti galiojimą gali būti pateikiamas pateikiant prašymą liudijimui gauti arba tada, kai prašymas liudijimui gauti nagrinėjamas ir įvykdyti atitinkamai 8 straipsnio 1 dalies d punkto arba 8 straipsnio 1a dalies reikalavimai.
4. Prašymas pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimą pateikiamas ne vėliau kaip likus dvejiems metams iki liudijimo galiojimo pabaigos.
5. ***Nepaisant 4 dalies, penkerius metus po Reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> įsigaliojimo prašymas pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimo terminą pateikiamas ne vėliau kaip likus šešioms mėnesiams iki liudijimo galiojimo pabaigos.“***

3) 8 straipsnis iš dalies keičiamas taip:

a) 1 dalis papildoma šiuo punktu:

„d) jei prašyme liudijimui gauti pateikiamas prašymas pratęsti galiojimą:

- i) patvirtinimo, liudijančio apie patvirtinto užbaigto pediatriinių tyrimų plano laikymąsi, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> 36 straipsnio 1 dalyje, kopija;
- ii) jei būtina, be leidimo pateikti preparatą į rinką kopijos, kaip nurodyta b punkte, įrodymas, kad turimi kiekvienoje valstybėje narėje išduoti leidimai pateikti vaistinį preparatą į rinką, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> 36 straipsnio 3 dalyje.“;

b) įterpiamos šios dalys:

„1a. jei prašymas liudijimui gauti nagrinėjamas, prašyme dėl galiojimo pratęsimo pagal 7 straipsnio 3 dalį pateikiami 1 dalies d punkte nurodyti duomenys ir nuoroda į jau pateiktą prašymą liudijimui gauti.

---

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį ir datą.

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį.

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį.

- „1b. Prašyme pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimą pateikiami 1 dalies d punkte nurodyti duomenys ir jau išduoto liudijimo kopija.“;
- c) 2 dalis pakeičiama taip:
- „2. Valstybės narės gali numatyti, kad mokestis būtų sumokamas pateikiant prašymą liudijimui gauti ir pateikiant prašymą pratęsti liudijimo galiojimą.“.
- 4) 9 straipsnis iš dalies keičiamas taip:
- a) 1 dalis papildoma šia pastraipa:
- „Prašymas pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimą pateikiamas atitinkamos valstybės narės kompetentingai institucijai.“;
- b) 2 dalis papildoma šiuo punktu:
- „f) prireikus nuoroda, kad prašymas apima prašymą pratęsti galiojimą.“;
- c) įterpiama ši dalis:
- „3. Pranešimui apie prašymą pratęsti jau išduoto liudijimo galiojimą arba tais atvejais, kai nagrinėjamas prašymas liudijimui gauti, taikoma 2 dalis. Papildomai pranešime nurodomas prašymas pratęsti liudijimo galiojimą.“.
- 5) 10 straipsnis papildomas šia dalimi:
- „6. 1–4 dalys *mutatis mutandis* taikomos prašymui pratęsti galiojimą.“;
- 6) 11 straipsnis papildomas šia dalimi:
- „3. Pranešimui apie liudijimo galiojimo pratęsimą arba prašymo pratęsti galiojimą atmetimą taikomos 1 ir 2 dalys.“.
- 7) 13 straipsnis papildomas šia dalimi:
- „3. 1 ir 2 dalyse nustatyti laikotarpiai pratęsimui šešioms mėnesiams tuo atveju, jei taikomas Reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> 36 straipsnis. Tokiu atveju šio straipsnio 1 dalyje nustatytas laikotarpis gali būti pratęstas tik vieną kartą.“.
- 8) Įterpiamas šis straipsnis:
- „15a straipsnis
- Galiojimo pratęsimo panaikinimas

---

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį.  
PE-CONS 3623/06

1. Galiojimo pratęsimas gali būti panaikintas, jei jo suteikimas prieštarauja Reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> 36 straipsnio nuostatomis.
  2. Bet kuris asmuo gali pateikti prašymą panaikinti galiojimo pratęsimą organui, kuris pagal nacionalinę teisę atsakingas už atitinkamo pagrindinio patento panaikinimą.“.
- 9) 16 straipsnis iš dalies keičiamas taip:
- a) 16 straipsnio tekstas tampa to straipsnio 1 dalimi;
  - b) įterpiama tokia dalis:  
„2. Jei galiojimo pratęsimas panaikinamas pagal 15a straipsnį, 9 straipsnio 1 dalyje nurodyta institucija paskelbia pranešimą apie tai.“.
- 10) 17 straipsnis pakeičiamas taip:
- „17 straipsnis
- Apeliacijos
- 9 straipsnio 1 dalyje nurodytos institucijos arba 15 straipsnio 2 dalyje ir 15a straipsnio 2 dalyje minimų organų sprendimus, priimtus pagal šį reglamentą, galima apskųsti tokia pačia tvarka, kokia yra numatyta nacionalinėje teisėje dėl panašaus pobūdžio sprendimų dėl nacionalinių patentų.“.

### *53 straipsnis*

Direktyvos 2001/20/EB 11 straipsnis papildomas šia dalimi:

- „4. Nukrypdama nuo 1 dalies nuostatų, Agentūra pateikia visuomenei susipažinti dalį informacijos apie pediatriinius klinikinius tyrimus, įtrauktos į Europos duomenų bazę pagal ... .. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų\* nuostatas.

---

\* OL L ..., ..., p. ....“.

### *54 straipsnis*

Direktyvos 2001/83/EB 6 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa pakeičiama taip:

---

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį.

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį ir datą.

- „1. Joks vaistinis preparatas negali būti pateiktas į valstybės narės rinką tol, kol tos valstybės narės kompetentingos institucijos nėra išdavusios leidimo prekiauti vaistiniu preparatu pagal šią direktyvą arba kol jis nėra išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, taikomą kartu su Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų\* .

---

\* OL L ..., ..., p. ....“ .

### 55 straipsnis

Reglamentas (EB) Nr. 726/2004 iš dalies keičiamas taip:

- 1) 56 straipsnio 1 dalis pakeičiama taip:

„1. Agentūrą sudaro:

- a) Žmonėms skirtų vaistų komitetas, kuris yra atsakingas už Agentūros išvados rengimą bet kokių klausimų, susijusių su žmonėms skirtų vaistinių preparatų įvertinimu;
- b) Veterinarinių vaistų komitetas, kuris yra atsakingas už Agentūros išvados rengimą bet kokių klausimų, susijusių su veterinarinių vaistinių preparatų įvertinimu;
- c) Retųjų vaistų komitetas;
- d) Augalinių vaistinių preparatų komitetas;
- e) Pediatrijos komitetas;
- f) Sekretoriatas, teikiantis techninę, mokslinę ir administracinę paramą komitetams ir užtikrinantis tinkamą jų darbo koordinavimą;
- g) Vykdomasis direktorius, kuris vykdo 64 straipsnyje išdėstytas pareigas;
- h) Valdančioji taryba, kuri vykdo 65, 66 ir 67 straipsniuose išdėstytas pareigas.“.

- 2) 57 straipsnio 1 dalis papildoma šiuo punktu:

---

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį ir datą.  
PE-CONS 3623/06

„t) sprendimų priėmimas, kaip nurodyta ... .. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. .../...<sup>+</sup> dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų<sup>\*</sup> straipsnio 1 dalyje.

---

\* OL L ..., ..., p. ....“.

3) Įterpiamas šis straipsnis:

„73a straipsnis

Dėl Agentūros sprendimų, priimamų pagal Reglamentą (EB) Nr. .../...<sup>+</sup>, gali būti pateikiami ieškiniai į Europos Bendrijų Teisingumo Teismą Sutarties 230 straipsnyje nustatytais sąlygomis.“.

### 3 SKYRIUS

## BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

#### *56 straipsnis*

7 straipsnio 1 dalyje nustatytas reikalavimas netaikomas tinkamomis pripažintiems prašymams, kurie dar neišnagrinėti šio reglamento įsigaliojimo metu.

#### *57 straipsnis*

1. Šis reglamentas įsigalioja trisdešimtą dieną nuo jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.
2. 7 straipsnis taikomas nuo ...<sup>\*</sup>.
- 8 straipsnis taikomas nuo ...<sup>\*\*</sup>.
- 30 ir 31 straipsniai taikomi nuo ...<sup>\*\*\*</sup>.

Šis reglamentas yra privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

---

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį ir datą.

<sup>+</sup> Pastaba OL: įterpti šio reglamento numerį.

<sup>\*</sup> 18 mėnesių nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

<sup>\*\*</sup> 24 mėnesiai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

<sup>\*\*\*</sup> Šeši mėnesiai nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

Priimta,

*Europos Parlamento vardu*  
*Pirmininkas*

*Tarybos vardu*  
*Pirmininkas*

---