



1            *Certaines substances actives, bien qu'ayant fait l'objet d'un retrait du marché ou de*  
 2            *restrictions d'utilisation, conservent une importance pour des groupes particuliers de patients.*  
 3            *Tel est le cas, par exemple, de la codéine et de l'hydrate de chloral.*

4            - Problème des substances actives à marge thérapeutique étroite (par exemple en rapport avec  
 5            l'âge, la pharmacocinétique, etc.).

6            *Si la substance active reste considérée comme appropriée et nécessaire pour un groupe de*  
 7            *patients donné, les restrictions d'emploi sont signalées dans la monographie.*

## 8    2. Efficacité de la substance active

9            - Bénéfice thérapeutique et compatibilité avec les pratiques en vigueur

10           *Une préparation peut figurer dans le formulaire si son usage pédiatrique est établi et si elle n'est*  
 11           *pas considérée comme obsolète. Pour que la substance active réponde à ces critères, elle doit*  
 12           *figurer dans, par exemple, 2 formulaires nationaux au moins, ou il doit pouvoir être établi que son*  
 13           *utilisation n'est pas confinée à une localité spécifique.*

14           - Existence de produits autorisés

15           *Le fait qu'un médicament soit autorisé en Europe suggère que la substance active peut avoir un*  
 16           *bénéfice thérapeutique chez l'enfant. Cependant, il se peut qu'une préparation adaptée à l'âge ne*  
 17           *soit pas disponible. L'utilisation « hors indications » de médicaments chez l'enfant peut être*  
 18           *documentée dans la littérature, ou des informations peuvent être disponibles auprès des autorités*  
 19           *réglementaires ou des fabricants.*

20

21

## 22    Préparations

23           1. Une préparation peut figurer dans le formulaire si aucun produit autorisé approprié n'est  
 24           disponible pour le groupe de patients cible dans l'ensemble des Etats membres.

25           *La fourniture d'informations facilement accessibles sur des produits alternatifs autorisés*  
 26           *contenant la substance active est un principe fortement encouragé.*

27           2. *Une préparation à retenir de préférence présente les caractéristiques suivantes.*

28           - Forme pharmaceutique approprié pour la catégorie d'âge cible, avec preuves d'acceptabilité.

29           - Volume d'administration appropriée pour la population cible, et possibilité de mesure avec une  
 30           exactitude suffisante.

31           - Si administration à l'aide de sondes d'alimentation, étude préalable de recouvrement de la  
 32           dose et de compatibilité.

33           - Étude préalable du pH et de l'osmolalité, qui doivent être compatible avec la voie et la  
 34           méthode d'administration ainsi qu'avec l'âge du groupe cible.

35           - Existence de données de biodisponibilité.

36           *Les données de biodisponibilité sont spécialement importantes pour les produits à marge*  
 37           *thérapeutique étroite. Si des données de biodisponibilité sont disponibles, la monographie doit*  
 38           *clairement l'indiquer.*

39           3. En cas de marge thérapeutique étroite, il est particulièrement important de s'assurer que  
 40           l'application de critères de qualité appropriés permet d'assurer l'innocuité et l'efficacité du produit.

41

## 42    Excipients

43           Les excipients doivent faire l'objet d'une évaluation du risque par rapport à la catégorie de patients  
 44           considérée, la gravité de la maladie, l'exposition et l'existence de traitements alternatifs ; cette  
 45           évaluation peut par exemple être conduite à l'aide de l'arbre de décision figurant dans la ligne

1 directrice de l'EMA sur le développement pharmaceutique de médicaments à usage pédiatrique  
2 (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2).

3 *Si la monographie reste considérée comme appropriée et nécessaire pour un groupe de patients*  
4 *données, les restrictions relatives à l'emploi de certains excipients spécifiques sont signalées.*

## 5 **PRODUCTION**

6 1. Le processus de préparation est décrit de façon à assurer la qualité du produit conformément à la  
7 monographie de la forme pharmaceutique correspondante de la Ph. Eur.

8 2. La description du processus de préparation permet d'en assurer la reproductibilité.

9 3. Des contrôles en cours de production appropriés peuvent être mis en œuvre après certaines  
10 étapes critiques du processus, pour s'assurer du maintien de la qualité.

11

### 12 Formulation

13 1. Tout excipient utilisé doit être nécessaire, fonctionnellement approprié et compatible avec le  
14 produit final.

15 2. La monographie indique la composition qualitative et quantitative de la préparation (substances  
16 actives, excipients et quantités correspondantes).

17

### 18 Substances actives et excipients

19 1. Les substances actives ou excipients utilisés dans la préparation satisfont aux exigences de la  
20 monographie Substances pour usage pharmaceutique (2034) de la Ph. Eur.

21 2. L'utilisation de substances actives ou d'excipients couverts par une monographie spécifique de la  
22 Ph. Eur. ou d'une pharmacopée nationale est à privilégier. L'emploi d'autres substances actives  
23 ou excipients est à considérer au cas par cas compte tenu de l'utilisation pédiatrique envisagée et  
24 des risques associés.

## 25 **ESSAI / DOSAGE**

26

27 *Il est recommandé de fournir aux utilisateurs un certain nombre d'explications générales sur les*  
28 *contrôles analytiques, par exemple dans une préface au formulaire. Dans le cas des préparations*  
29 *stockées, le contrôle analytique du produit est essentiel. Lorsque la réalisation des essais pose des*  
30 *problèmes pratiques (taille de lots, contraintes de temps,...), d'autres méthodes appropriées peuvent*  
31 *être mises en œuvre pour s'assurer que la préparation est de la qualité requise au vu de l'évaluation*  
32 *du risque effectuée et des recommandations ou exigences légales en vigueur localement.*

33 *L'étendue des méthodes analytiques décrites peut permettre de faire la discrimination entre plusieurs*  
34 *monographies similaires présentes dans des formulaires existants.*

35 1. Les monographies peuvent comprendre des méthodes analytiques et des critères d'acceptation  
36 appropriés. Certains essais sont applicables à de nombreuses préparations : aspect, identité,  
37 dissolution, essais de pureté, uniformité, dosage.

- 1 2. Les contrôles analytiques peuvent être réalisés conformément aux monographies de formes
- 2 pharmaceutiques et aux chapitres généraux de la Ph. Eur. décrivant les méthodes analytiques,
- 3 mais d'autres méthodes appropriées peuvent être utilisées pour vérifier la qualité pharmaceutique.
- 4

**1 STORAGE**

2

3 L'évaluation repose notamment sur les éléments suivants.

4 1. Pour les récipients et systèmes de fermeture, il convient d'utiliser des matériaux de qualité  
5 pharmacopée s'il existe une monographie correspondante. Le type de récipient utilisé peut être  
6 indiqué dans la monographie.7 2. La stabilité chimique, physique et microbiologique des préparations est évaluée. La durée et les  
8 conditions de conservation dans le récipient fermé sont indiquées si elles sont disponibles.9 *Les données de stabilité doivent être établies au minimum, par exemple par des essais effectués*  
10 *à la date de péremption sur des échantillons mis en réserve (mais non nécessairement dans une*  
11 *chambre environnementale ou au moyen d'essais de stabilité conformes aux normes ICH). De la*  
12 *documentation comprenant des données relatives à la formulation exacte doit être disponible. Les*  
13 *données de stabilité sont indiquées en relation avec le système récipient/fermeture utilisé.*

14 3. Des données relatives à la stabilité en cours d'utilisation peuvent être fournies.

15

16