



19° Congresso Nazionale Società Italiana di Tossicologia – SITOX

Paracelso nel XXI secolo: Dosis solo facit, ut venenum non fit

Bologna, 11-12 Febbraio 2020 – Savoia Regency Hotel

L'impatto degli studi tossicologici in animali giovani sullo sviluppo di farmaci pediatrici

Annarita Meneguz
(Già Dirigente dell'Istituto Superiore di Sanità)
annamene@iss.it

Bologna 12/02/2020



Dichiarazioni

La mia affiliazione è stata fino al 01/02/2018 il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, dell' Istituto Superiore di Sanità come Direttore dell'Unità operativa valutazione preclinica e clinica dei farmaci.

Le opinioni espresse in questa presentazione sono attribuibili esclusivamente all'autore e non riflettono necessariamente l'opinione dell'organizzazione di cui ha fatto parte.



Legislazione Europea

L 378/20

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

27.12.2006

REGOLAMENTO (CE) N. 1902/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 20 dicembre 2006 che modifica il regolamento 1901/2006 relativo ai medicinali utilizzati in pediatria (Testo rilevante ai fini del SEE)



Introduction

The EU Paediatric Regulation

Paediatric Committee

Guidance for applicants

Scientific advice

Paediatric investigation plans (PIPs), waivers and modifications

Paediatric-use marketing authorisations (PUMAs)

Annual reports on deferral

Compliance

Submission of paediatric studies (Articles 45-46)

Opinions and decisions on PIP applications

Background

Class waivers

Product-specific decisions

Paediatric-related information

Paediatric needs

Paediatric clinical trials

Priority list of off-patent medicines

Scientific guidance

Paediatric formulations

Presentations

EU paediatric network

Medicines for children



A brighter future
for child health

Introduction

New legislation governing the development and authorisation of medicines for use in children aged 0 to 17 years was introduced in the European Union in January 2007.

The new piece of legislation — Regulation (EC) No 1901/2006 as amended (the 'Paediatric Regulation') — introduces sweeping changes into the regulatory environment for paediatric medicines, designed to better protect the health of children in the EU.

The Paediatric Regulation also brings in many new tasks and responsibilities for the European Medicines Agency, chief of which is the creation and operation of a Paediatric Committee within the Agency to provide objective scientific opinions on any development plan for medicines for use in children.

This new section of the EMEA website has been created to provide convenient access to all information relating to the Agency's work in the area of paediatric medicines, and will be updated regularly as new information becomes available.

More information

Questions relating specifically to the authorisation of paediatric medicines may be submitted to:

paediatrics@emea.europa.eu

[PDCO Press Releases](#)



Leaflet providing an overview of the EMEA's role in the European regulatory environment for paediatric medicines.

Click the image to download a PDF version of the leaflet.



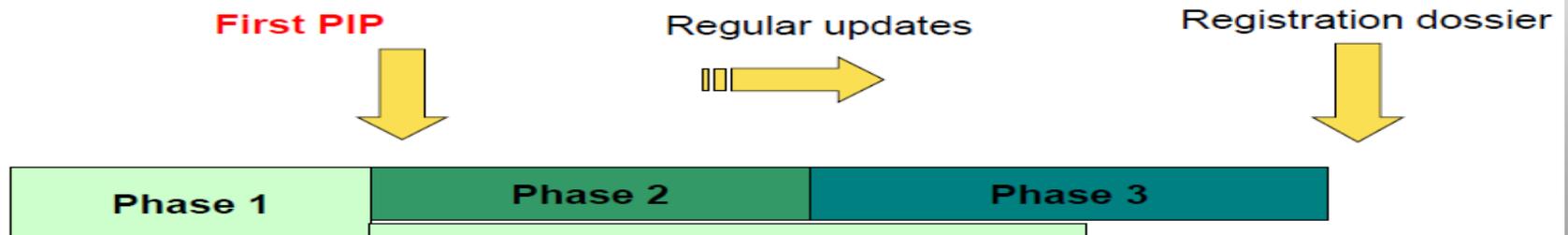
PDCO



PIP

Piano di Investigazione Pediatrica (PIP)

- ✚ PIP: dossier che descrive le ricerche e il programma di sviluppo di un medicinale, al fine di generare dati che ne supportino l'autorizzazione con l'indicazione pediatrica' inclusi gli studi non clinici.
- ✚ Il PIP viene presentato dal richiedente al Comitato pediatrico (PDCO). La legislazione richiede la presentazione di un PIP "non oltre la conclusione degli studi farmacocinetici su adulti". Di solito il PIP viene presentato quando è disponibile un'esperienza clinica sugli adulti.



Cambio culturale



Who's making your
baby a lab rat?

Le sfide

- ✚ Gli studi di tossicità neonatale pongono alcune sfide uniche che non esistono negli studi di tossicità negli adulti a causa del diverso grado di maturità degli organi e dei rapidi cambiamenti a cui sono sottoposti.
- ✚ Le differenze intrinseche tra sistemi maturi e immaturi comportano il rischio di:
 - ✚ Profilo di tossicità unico nei bambini
 - ✚ Scarsa efficacia
 - ✚ Esagerata Farmacologia
 - ✚ Effetti collaterali inattesi, persino la morte.



Sistemi vulnerabili

✚ Sistema nervoso centrale

✚ Rene

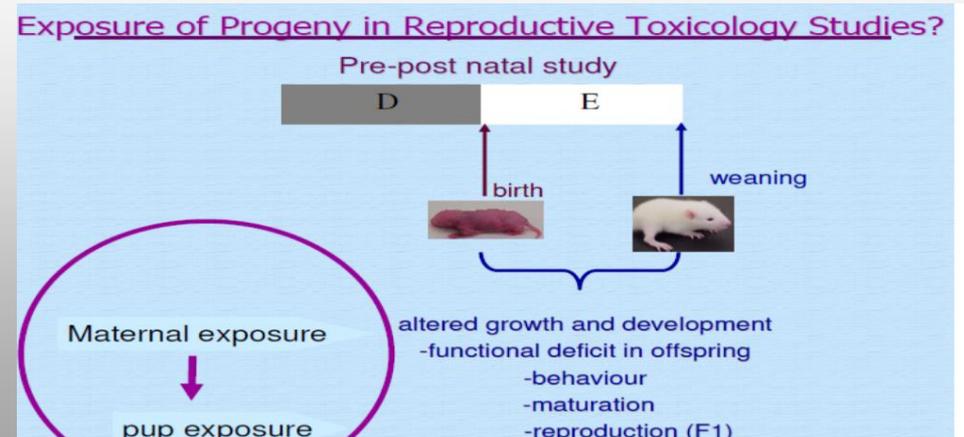
✚ Polmoni

✚ Sistema immunitario

✚ Apparato riproduttivo

✚ Manifestano un esteso sviluppo post-natale

✚ La tossicità post natale nella fascia di età 0-1 o 3 mesi è la preoccupazione maggiore, non risultando adeguatamente valutabile tramite gli studi standard, mirati in particolare agli effetti prenatali.



ICH E 11*

- ✚ **Pretermine**: questa categoria è la più disomogenea e tiene conto dell'età gestazionale, del peso alla nascita, dell'immaturità di organi e sistemi, della capacità legante le proteine, ecc.
- ✚ **Neonato a termine** (0-27 giorni): di particolare importanza è la variabilità del volume di distribuzione dei farmaci a causa del diverso contenuto corporeo in acqua e grassi. Inoltre persistono molte delle peculiarità su descritte
- ✚ **Lattante (*Infants and toddlers*)** (28 gg-23 mesi): importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea; tutti i sistemi di *clearance* continuano a maturare
- ✚ **Bambini** (2-11): importanti per la scelta degli *end-point* la crescita scheletrica, l'aumento ponderale e l'apprendimento scolastico. La pubertà inoltre può influenzare il metabolismo del farmaco e quindi i dosaggi farmacologici variano
- ✚ **Adolescenti** (12- 16 o 18 anni, USA/EU) in questa fase i medicinali possono interferire con l'azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi di accrescimento connessi alla pubertà).

✚ *Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Lo sviluppo è un *continuum*

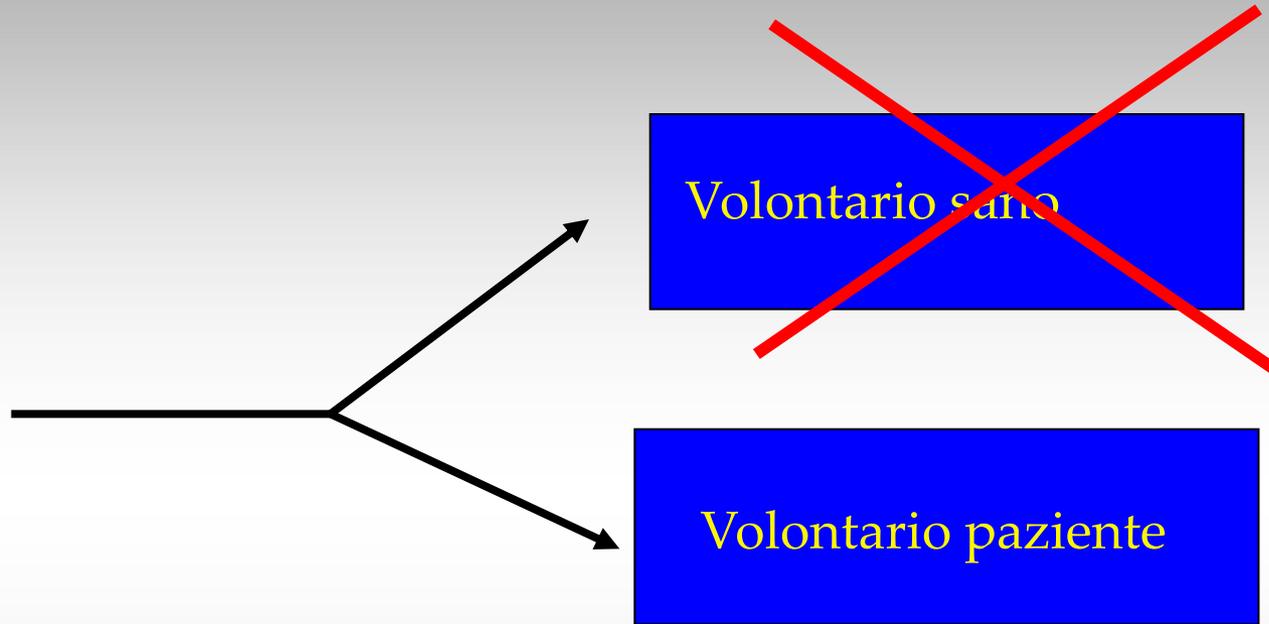
Pretermine Neonati-	Infante < 1 mese	Neonati-bambini 1m-23 m	Bambini- adolescenti > 2 anni
Fisiopatologia unica	BBB immatura	Sviluppo del SNC, sistema immunitario, crescita	Principale fase di crescita.
Difficile estrapolazione da adulto al bambino	Alterata farmacodinamica	Alterata farmacodinamica	Sviluppo del sistema riproduttivo
	Assorbimento meno prevedibile		Adesione del paziente

Età verso durata/Vulnerabilità

- # L'età dei partecipanti al *trial* in relazione alla durata dello studio clinico (**cioè la frazione di periodo di sviluppo durante il quale i partecipanti sono esposti**) è la considerazione più importante.
- # La durata del trattamento nel bambino deve essere considerata in relazione alla durata delle fasi sensibili in sviluppo.
- # Brevi esposizioni possono coprire un periodo più consistente di sviluppo in un paziente neonato che non in un bambino in prepubertà.

Fasi 1 bambino

- FIC*



Lo studio FIC è nella stragrande maggioranza una sperimentazione in pazienti pediatrici «volontari» malati, a parte rare eccezioni (palatabilità *Taste test* in vivo «sputa e sciacqua»).

* First In Child

Tempistica degli studi clinici pediatrici

- ✚ Farmaci per patologie che colpiscono solo la popolazione pediatrica: l'intero sviluppo dovrebbe essere condotto in popolazioni pediatriche eccetto gli iniziali studi di sicurezza e tollerabilità che sono di solito ottenuti nell'adulto volontario sano
- ✚ Farmaci per malattie gravi che mettono in pericolo la vita e che colpiscono sia l'adulto che il bambino: necessità di iniziare rapidamente lo sviluppo nella popolazione pediatrica (Fasi I).
- ✚ Farmaci per altre patologie: c'è meno urgenza di inserire nelle fasi precoci dello sviluppo i bambini, in genere non prima della fase II e III dell'adulto, e se esistono problemi di sicurezza anche dopo una sostanziale esperienza postmarketing nell'adulto.

Dati clinici disponibili

- ✚ Nella maggior parte delle circostanze, le informazioni relative alla sicurezza ed efficacia del farmaco approvato per l'adulto **sono usate** a supporto dell'uso pediatrico.
- ✚ Non sempre i dati clinici nell'adulto consentono di estrapolare potenziali effetti su sistemi ed organi che non hanno ancora completato il loro sviluppo, e che caratterizzano pazienti pediatrici

✚ 2-11 anni



>3m<2 anni



0-28 giorni



Modelli animali /fattibilità

- ✚ Gli animali giovani delle specie utilizzate in tossicologia preclinica, cioè roditori, conigli, cani e primati non umani, *in genere* mostrano caratteristiche di sviluppo simili a quelle umane e sono considerate perciò specie adeguate per valutare effetti in popolazioni pediatriche. (Baldrick Reg.Toxicol, 2004, Scheuplein et al. Reg. Toxicol, 2002)
- ✚ Seppur impegnativi questi studi sono praticamente e logisticamente possibili.

Sviluppo età dipendente



- + Cervello: fino all'età adulta
- + Reni: fino ad un anno di età
- + Sistema polmonare: fino a 2 anni
- + Sistema Immunitario: fino a 12 anni
- + Sistema riproduttivo: fino all'età adulta
- + Sistema scheletrico: fino all'età adulta
- + Sistemi coinvolti nell'ADME: fino all'adolescenza
- + PK, PD possono differire e risultare in effetti avversi

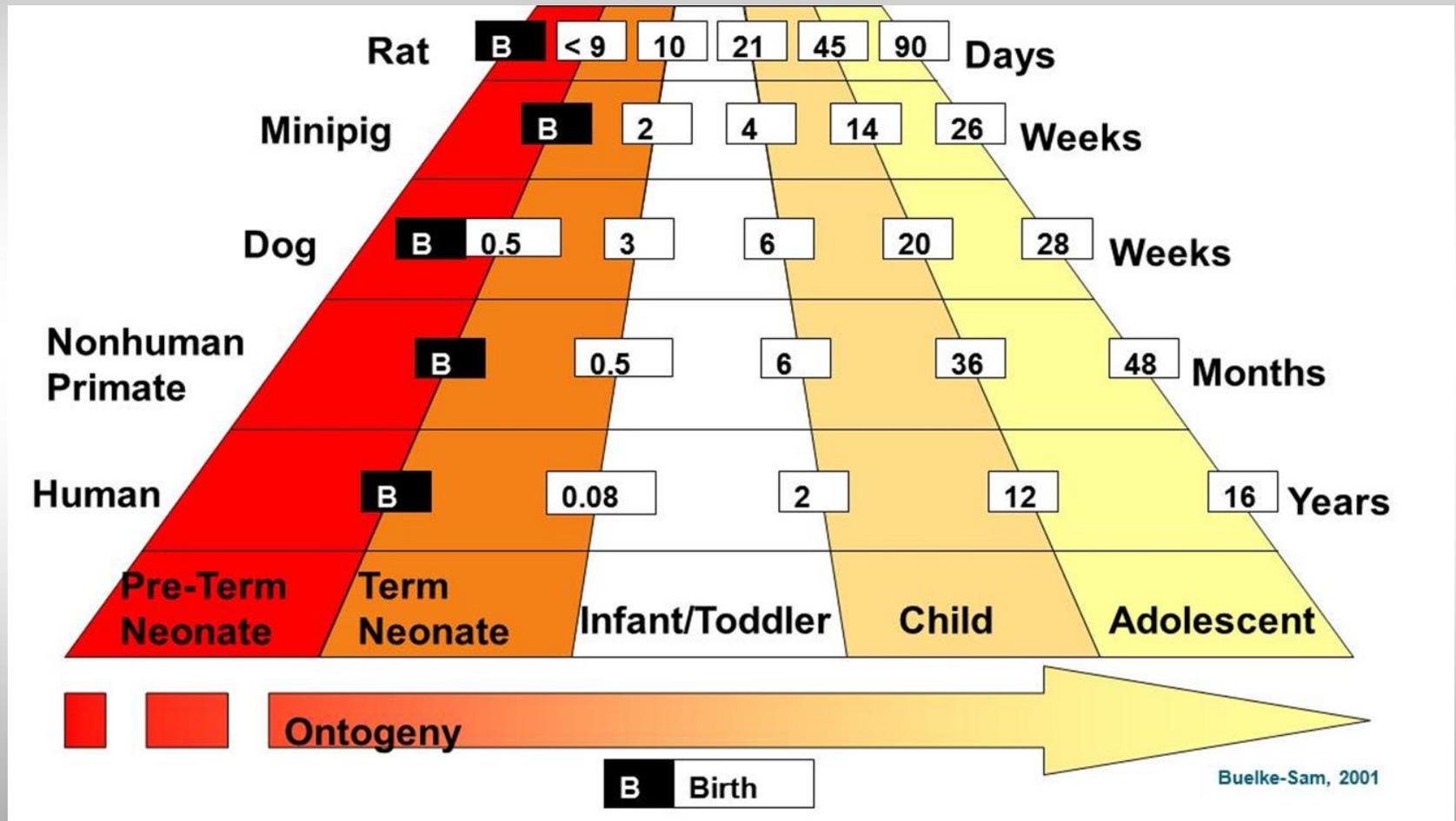
- + Cervello: ~ 35 giorni
- + Reni (anatomia): 4-6 settimane
- + Reni (funzionalità): ~21 giorni
- + Sistema polmonare: ~ 28-35 giorni
- + Sistema Immunitario: ~ 60 giorni
- + Sistema riproduttivo: ~35/45 giorni (F/M)
- + Sistema scheletrico: 6 settimane (remodelling diverso)
- + Sistemi coinvolti nell'ADME: la struttura dell'adulto si raggiunge ~ 28 giorni. L'attività enzimatica per gli enzimi trasportatori non ancora ben chiaro, per il P450 considerato ~ 45 giorni.

+ (US FDA CDER Guidance 2006)

Sviluppo comparativo

- ✚ Watson RE et al. Postnatal growth and morphological development of the **brain**: a species comparison. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2006;77(5):471-84.
- ✚ Walthall K et al. Postnatal development of the **gastrointestinal system**: a species comparison. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74(2):132-56.
- ✚ Hurtt ME et al. Juvenile animal studies: testing strategies and design. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004;71(4):281-8.
- ✚ Hurtt ME, Sandler JD. **Comparative** organ system development: continuing the series. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(4):307-8.
- ✚ Zoetis T, Hurtt ME. Species comparison of **lung** development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(2):121-4. Review.
- ✚ Zoetis T, Hurtt ME. Species comparison of anatomical and functional **renal** development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(2):111-20. Review.
- ✚ Zoetis T et al. Species comparison of postnatal **bone growth** and development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(2):86-110. Review
- ✚ Hurtt ME, Sandler JD. Comparative **organ system** development: introduction. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(2):85.

Schemi comparativi di sviluppo



Basato sullo sviluppo del SNC e sistema riproduttivo

Linee guida

- # Le linee guida ICH che si riferiscono alla tempistica dello studio JAS (ICH M3, S5, S6 e S9).
- # Linee guida regionali:
 - # FDA 2006 Guidance for Industry –Non-clinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products
 - # Statement on ICH M3 R2/Q&A
 - # ICH S5 note 17
 - # EMA 2008 Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for pediatric indications.
 - # Japanese MHLW 2012 Guideline on the Non-clinical Safety Study in Juvenile Animals for Pediatric Drugs.
 - # ICH S 11 ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support 4 of development of paediatric medicines (EWG step 2)



- # Gli studi JAS sono da considerarsi «caso per caso».

La necessità / non necessità di questi studi deve essere supportata da una giustificazione scientifica

Studi JAS

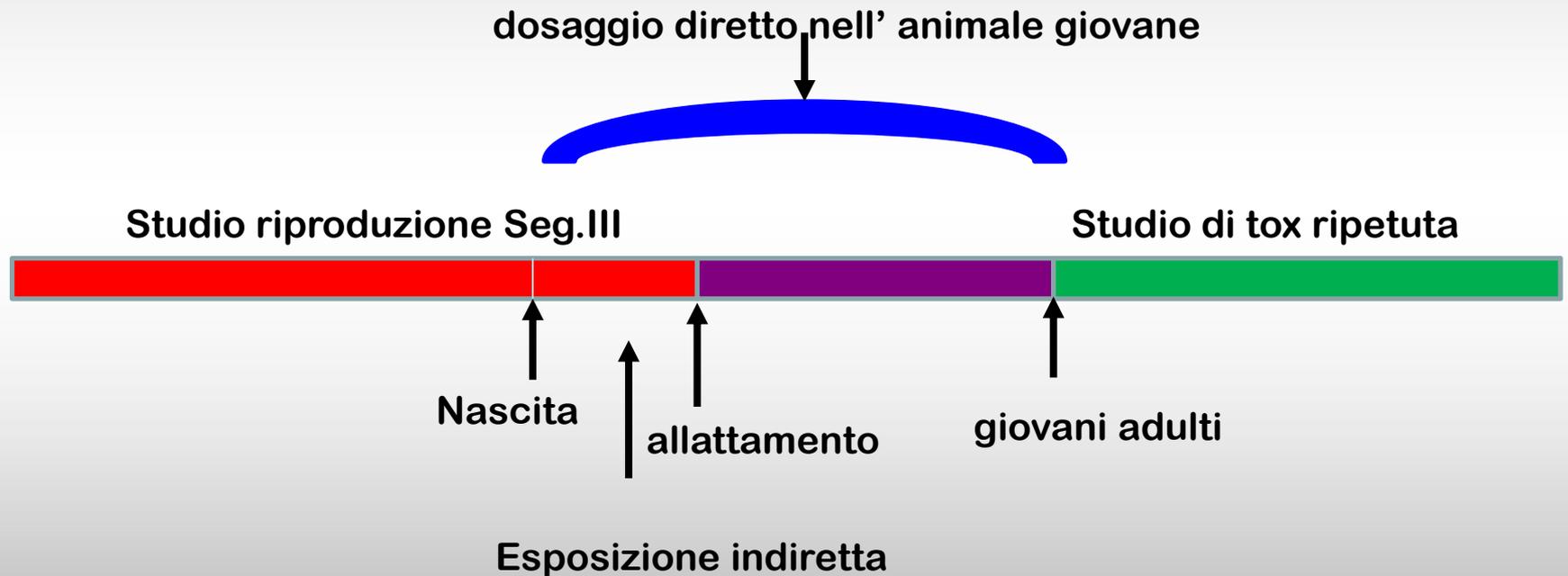
- + Ognuno dovrebbe essere adattato in modo univoco in base:
 - + al gap di informazione individuato
 - + al medicinale
 - + alla popolazione target
 - + all'organo o sistema potenzialmente bersaglio
 - + alla durata di utilizzo.

Giustificazioni scientifiche

- # L'indicazione è specificamente pediatrica
 - # surfattante per la sindrome da distress respiratorio
 - # terapie per malattie metaboliche o genetiche uniche per la popolazione pediatrica
- # Età della popolazione pediatrica
- # Tossicità rilevanti e possibili effetti farmacologici sugli organi in sviluppo (vulnerabili), identificati negli studi nell'animale adulto
- # Non dimostrata reversibilità degli effetti tossici nell'animale adulto
- # Tendenza al peggioramento degli effetti tossici nel periodo di recupero
- # Mancanza di margini di sicurezza
- # Evidenze già identificate di diversa PK/PD adulto e bambino

JAS è uno strumento

Studio ponte tra quelli standard di tossicità dello sviluppo pre e post natale e gli studi di tossicità sugli animali adulti

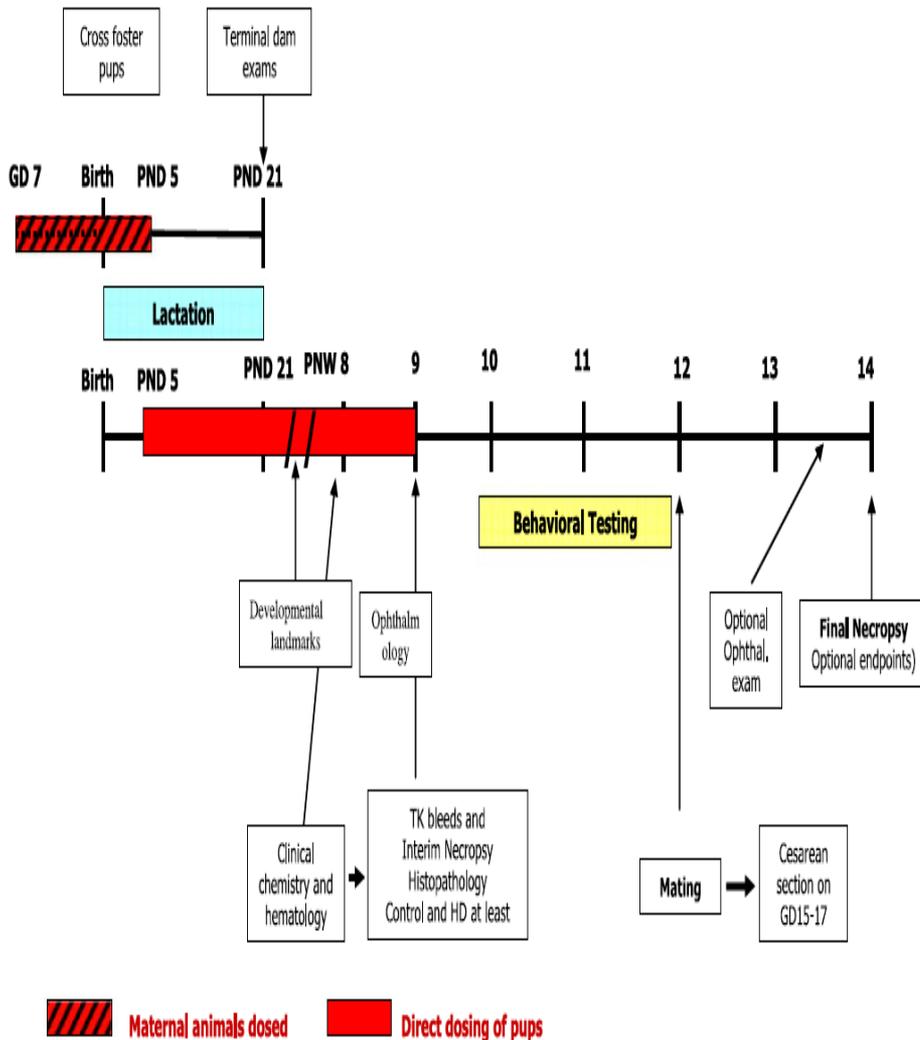


Studio PPN no
dosaggio diretto

Adattato da D. Stannard, 2012

Somministrazione
diretta a partire da 6
settimane di età

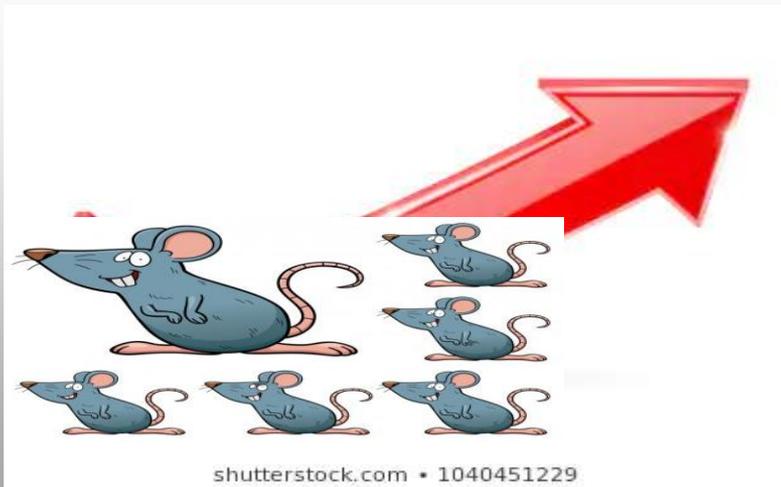
PPND combinato con JAS



- Rappresenterebbe una riduzione del numero di animali, ma
- il disegno potrebbe diventare rapidamente «ingombrante», (altri endpoint per coprire organi bersaglio oltre a quelli CNS e riproduttivi già incorporati)
- il passaggio al dosaggio diretto provoca spesso cambiamenti significativi (esposizione, PK, PD) da cui potenziale mortalità e tossicità eccessiva (De Schaepdrijver et al., 2008)

Studi JAS

A seguito dello sviluppo di medicinali per i bambini l'interesse per gli studi sugli animali giovani è aumentato, ma anche la discussione sul valore e sulla necessità di tali studi.





Contents lists available at ScienceDirect

Reproductive Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/reprotox

ELSEVIER

© 2009 Wiley-Liss, Inc.

Birth Defects Research (Part B) 86:463-469 (2009)

Review Article

Juvenile Animal Toxicity Study Designs to Support Pediatric Drug Development

2009

Gregg D. Cappon,^{1*} Graham P. Bailey,² Jochen Buschmann,³ Maureen H. Feuston,⁴ J. Edward Fisher,⁵ Kok Wah Hew,⁶ Alan M. Hoberman,⁷ Yojiro Ooshima,⁸ Donald G. Stump,⁹ and Mark E. Hurtt¹

¹Pfizer Global Research and Development, Groton Laboratories, Groton, Connecticut

²Johnson and Johnson PRD, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium

³Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hannover, Germany

⁴Sanofi-Aventis, U.S. Inc., Malvern, Pennsylvania

⁵FDA/CDER, Silver Spring, Maryland

⁶Takeda Global Research and Development Center, Inc., Lake Forest, Illinois

⁷Charles River, Horsham, Pennsylvania

⁸Shin Nippon Biomedical Laboratories, Kagoshima, Japan

⁹WIL Research Laboratories, LLC, Ashland, Ohio

What have we learned from pre-clinical juvenile toxicity studies?

Graham P. Bailey*, Dirk Mariën

Pharmaceutics 2010, 2, 364-388; doi:10.3390/pharmaceutics2040364

OPEN ACCESS

pharmaceutics

ISSN 1999-4923

2010 www.mdpi.com/journal/pharmaceutics

Review

Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects

Jochen Zisowsky*, Andreas Krause and Jasper Dingemans

Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 87-99

2013



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph

ELSEVIER



Value of Juvenile Animal Studies

2011

Article in *Birth Defects Research Part B Developmental and Reproductive Toxicology* - August 2011

DOI: 10.1002/bdrb.20331 - Source: PubMed

ACT Annual Meeting Symposium Overview Article

Points to Consider in Designing and Conducting Juvenile Toxicology Studies

2017

Norman N. Kim¹, Robert M. Parker², Gerhard F. Weinbauer³,
Amera K. Remick⁴, and Thomas Steinbach⁵

International Journal of Toxicology
2017, Vol. 36(4) 325-339

© The Author(s) 2017

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1091581817699975

journals.sagepub.com/home/ijt



The need for juvenile animal studies – A critical review

Liane Soellner^{a,*}, Klaus Olejniczak^b

^aBionorica SE, Kerschensteinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt, Germany

^bNon-clinical Regulatory Consultant, Purforceheide 3, 14163 Berlin, Germany

Valore aggiunto

- ✚ 2009 PDCO 109 decisioni PIP (2007 -03/2009) richiesti 39 JAS, 29 nel ratto, 9 nel cane ed 1 nel minipig (dermal)
 - ✚ Nuova tossicità in 4/39 (circa 10%)
 - ✚ Nel 20% dei casi lo studio JAS si è ritenuto abbia contribuito allo studio clinico e il 30% all'etichettatura del medicinale.
- ✚ 2011 indagine HESI DART Technical Committee* 241 JAS da 24 aziende UE, USA, Giappone (84% ratto e 14% cane)
 - ✚ JAS non sono sempre stati adattati ai requisiti della sperimentazione pediatrica prevista
 - ✚ Endopoints inclusi negli JAS spesso non hanno apportato nuove informazioni rispetto ai dati disponibili.
 - ✚ Tuttavia i disegni degli JAS erano nell'insieme migliorati dopo l'introduzione delle linee guida.
 - ✚ Soellner and K. Olejniczak, Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 87–99, Kim et al, Int J Toxicology, 2017.
- ✚ * HESI DART is a tripartite organization comprising scientists from academia, government and industry. Our core mission centers around building consensus on optimal nonclinical testing strategies and how to translate developmental and reproductive hazards identified in nonclinical studies into meaningful human risk assessments <https://hesiglobal.org/developmental-and-reproductive-toxicology-dart/#>



15 November 2017
EMA/629174/2017
Human Medicines Evaluation Division

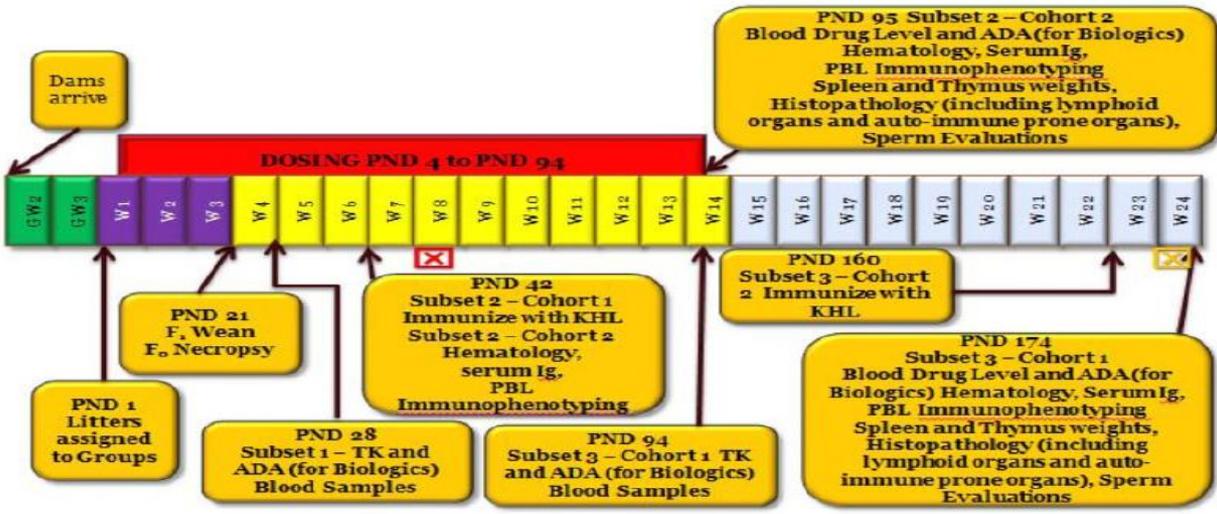
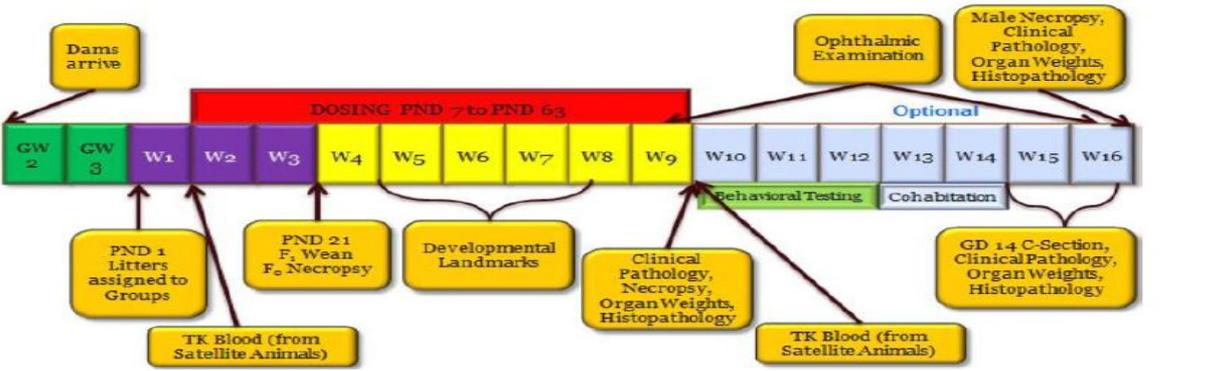
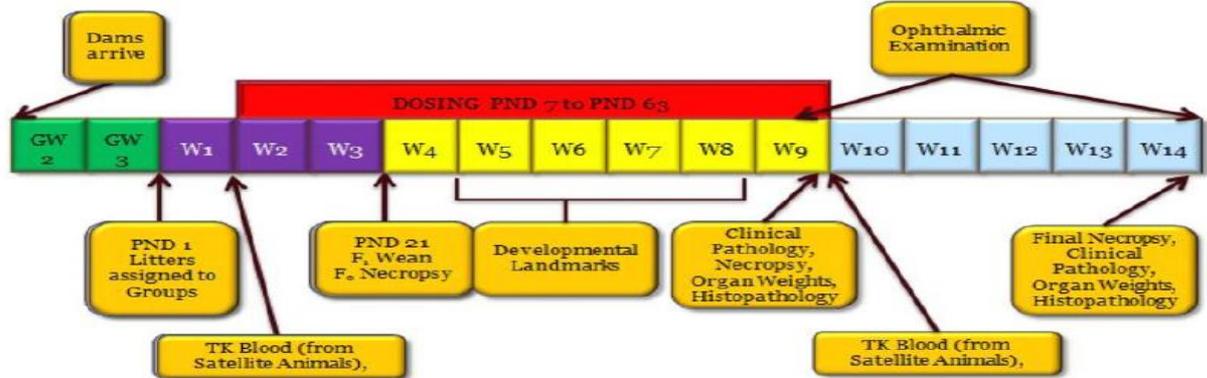
Results of juvenile animal studies (JAS) and impact on anti-cancer medicine development and use in children

Project report

- ✚ JAS of 20 anti-cancer medicinal products for which PIPs had been agreed by the PDCO. The results of JAS were compared to the results of toxicity studies of similar duration performed in adult animals based on exposure data, when available.
- ✚ **No major differences** were detected in the toxicity profile between juvenile and adult animals for **6** products.
- ✚ For another **4** products, it is likely that **increased toxicity was only apparent**, because exposures at the start of the study were higher in juvenile compared to adult animals.
- ✚ In **10** other products, **new toxicities or more severe toxicities** were observed in juvenile animals
 - ✚ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/results-juvenile-animal-studies-jas-impact-anti-cancer-medicine-development-use-children_en.pdf

Approccio caso per caso verso approccio standardizzato

- ✚ Le linee guida privilegiano l'uso di animali giovani su base individuale (**caso per caso**) considerando l'obiettivo terapeutico previsto, l'età della popolazione clinica coinvolta, la durata dell'esposizione clinica, gli organi bersaglio noti in ambito clinico e non clinico e non quello con inclusione di default di parametri aggiuntivi.
- ✚ Tuttavia, sembra che vi sia una preferenza verso quest'ultimo tipo di studio, con l'inclusione di default di numerosi altri parametri (Cappon, 2011; Cappon et al., 2009; De Schaepdrijver, 2010), che ha però portato spesso all'esecuzione di studi molto complessi risultati poi di difficile interpretazione (Bailey and Mariën, Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol. 2011)



☒ Specific antibody response PND 48 and 56 ☒ Specific antibody response PND 166 and 174

Ostacoli

- Sebbene ci siano informazioni crescenti sulle differenze tra sistemi maturi e immaturi, i parametri dello sviluppo dei principali organi negli animali giovani non sono ancora del tutto compresi, che rende l'interpretazione e l'estrapolazione dei risultati degli studi JAS per la popolazione pediatrica difficile (Baldrick, 2010).
- Mancanza di accesso ai dati JAS esistenti per motivi di confidenzialità.

Valore degli studi JAS

- ✚ Contribuiscono all' identificazione e caratterizzazione del rischio **solo** quando sono progettati con cura usando la migliore logica scientifica per affrontare specifici allarmi associati alla somministrazione di **quel farmaco** in **quel periodo** di sviluppo definito.
- ✚ Non semplicemente quelli che ci confermano i risultati relativi a differenze di esposizione e/o maturazione
- ✚ ... ma quelli che possono evidenziare nuovi dati **in grado di influenzare** il dosaggio in una popolazione pediatrica.
- ✚ JAS aiuta a scoprire una maggiore sensibilità o nuova tossicità **non prevedibile** dai dati sulla sicurezza umana o precedenti dati sugli animali?
- ✚ E, soprattutto, se sì, quale sarà l'ulteriore valore per la sperimentazione clinica pediatrica e / o avranno i risultati di JAS un impatto sull'etichetta del prodotto.



utile



ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Constella è indicato per il trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a severa con costipazione (irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C) negli adulti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica

Constella non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti perché non è stato studiato su questa popolazione. Poiché è noto che il recettore Guanylate Cyclase-C (GC-C) è sovraespresso in giovanissima età, i bambini al di sotto dei 2 anni potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti di linaclotide.

Maggior armonizzazione

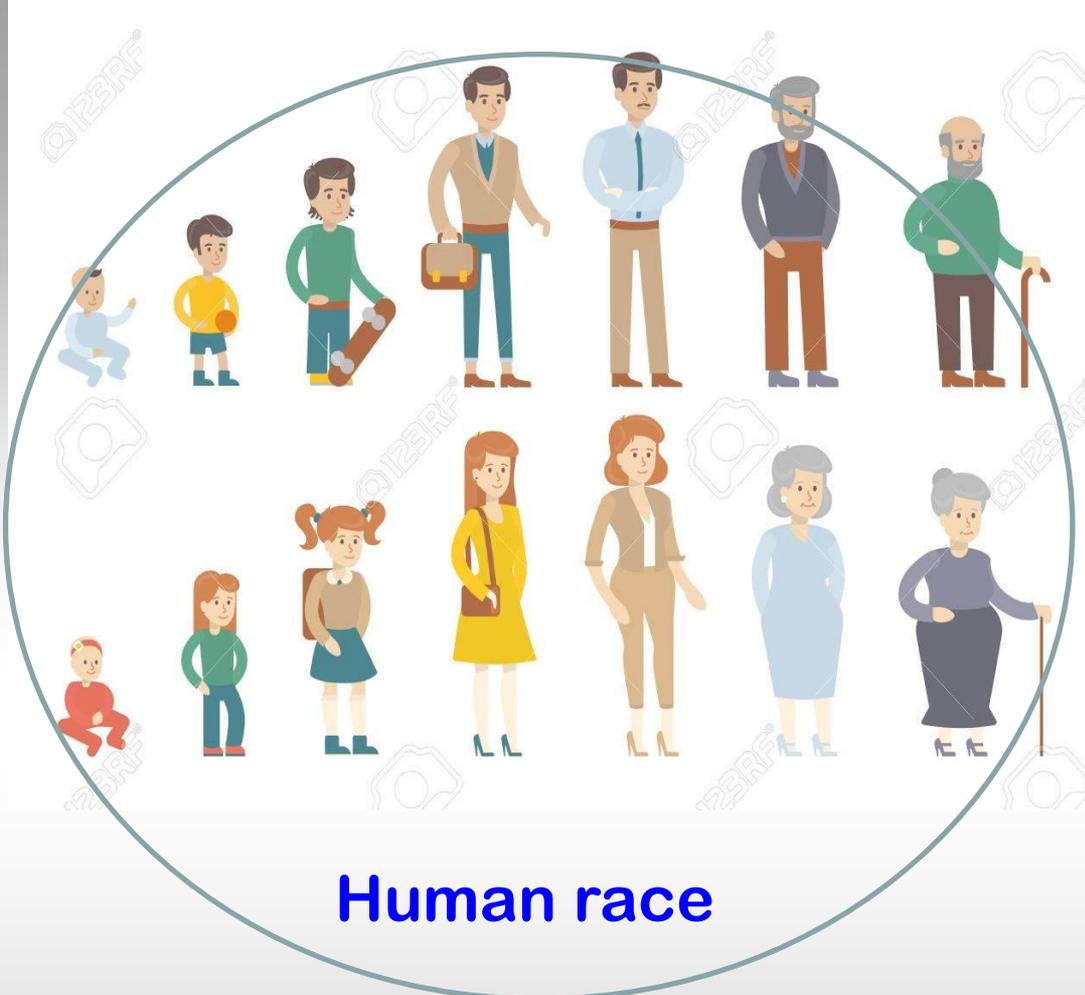


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 24 September 2018
2 EMA/CHMP/ICH/616110/2018
3 Committee for Human Medicinal Products

4 ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support
5 of development of paediatric medicines
6 Step 2b

- ✚ Quando sono necessari JAS per supportare lo studio clinico nel bambino?
- ✚ Quando gli studi precedenti negli animali adulti e nell'uomo sono da considerarsi insufficienti (approccio WoE)
- ✚ Quale è il miglior disegno dello studio?
- ✚ Quali studi sono necessari in caso di medicinali con indicazione solo pediatrica in assenza quindi di dati precedenti di ogni tipo?



Human race

Both children and adults belong to the human race. Progress in medicine more often than not can be applied to and be of benefit to all and the transition from childhood to adulthood should be one of continuity rather than migration. By emphasising that children are not small adults, we unconsciously negate all that is to be gained through a vision which takes in human beings throughout their lives.

There are indeed special qualities in the practice of paediatrics, but they need to be expressed with positive inspiration and a firm recognition of the commonalities of adults and children.

Historical metaphors

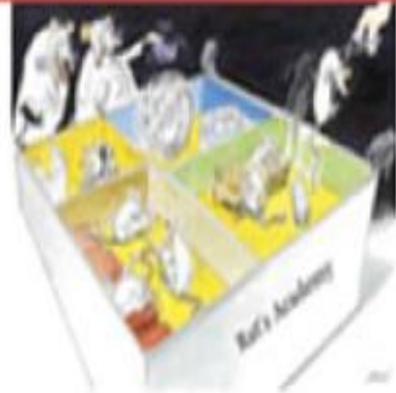
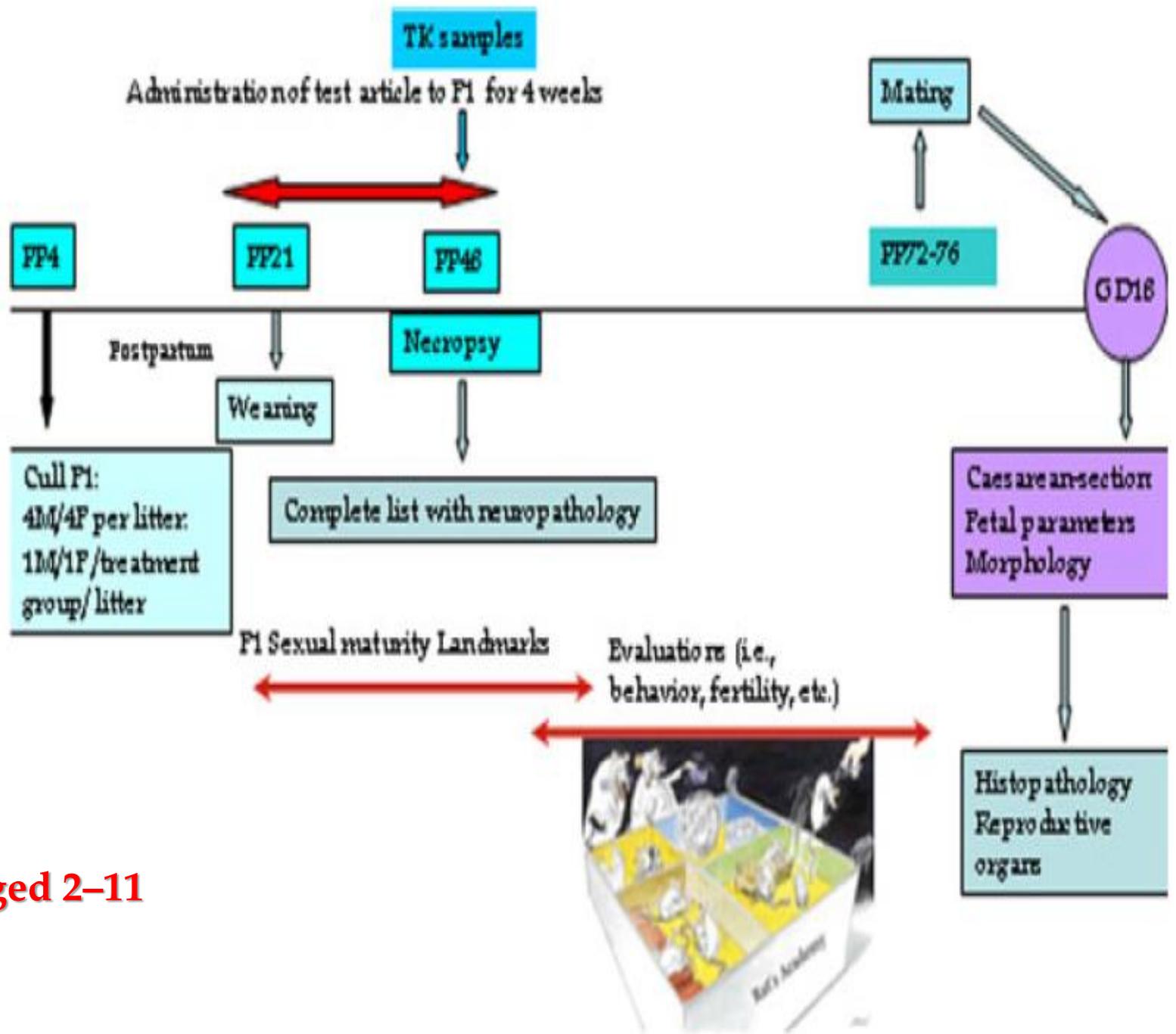
Not just small adults: the metaphors of paediatrics

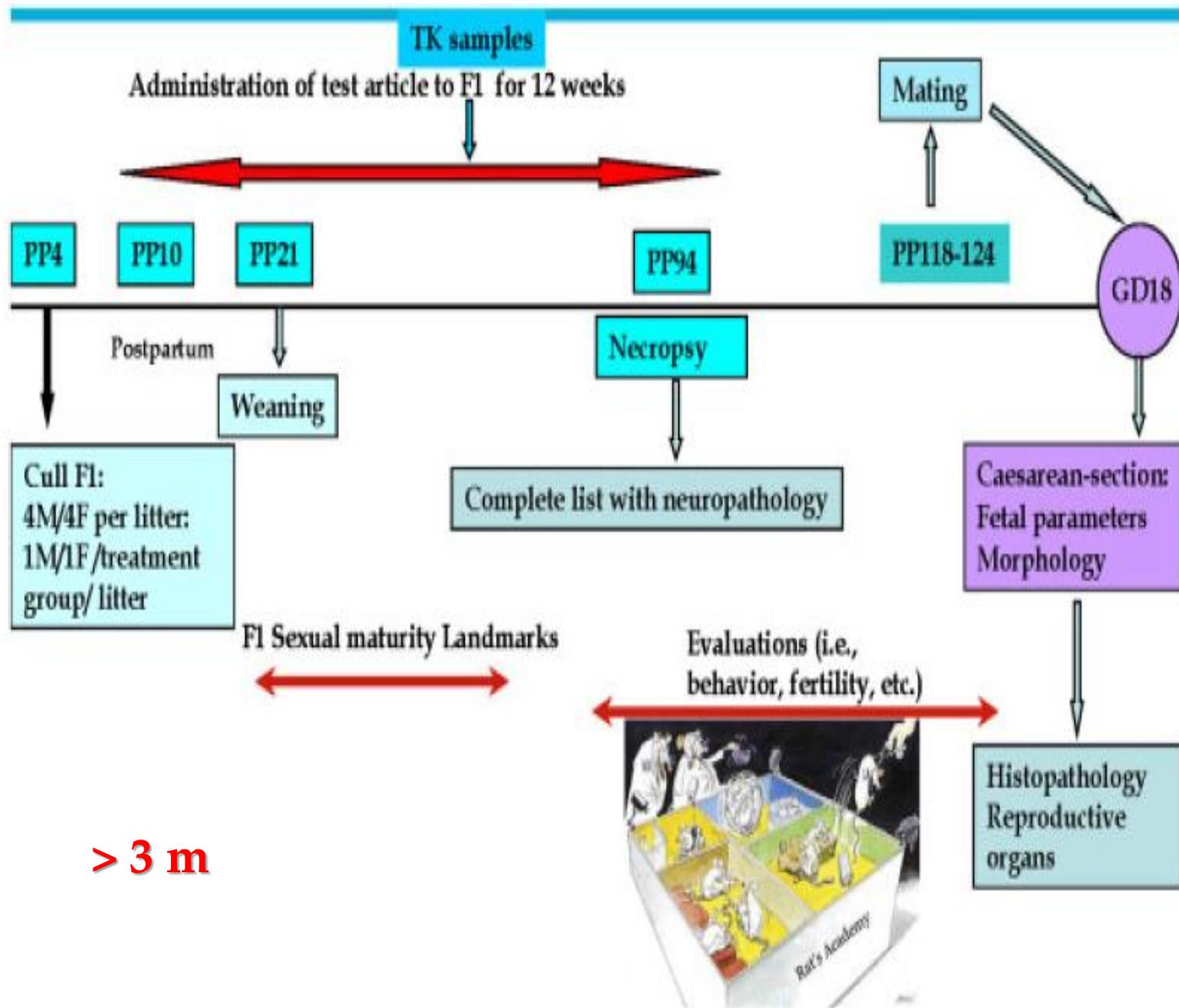
Jonathan Gillis, Patricia Loughlan

It is time to acknowledge that both children and adults belong to the human race

Caso

- ✚ X (antagonista recettore muscarinico M3) per il trattamento della sindrome della vescica iperattiva e 'vescica neurogena spastica' in popolazione pediatrica dai 5- 17 anni e da 6m-17 anni inclusi, rispettivamente.
 - ✚ Preclinical toxicology in adults: RDS up to 6 and 12 m rodents and dogs, respectively, by the oral route [urinary bladder, heart, CNS, eye (mydriasis), salivary glands, gastrointestinal (GI) tract, and reproductive organs.
 - ✚ Adverse reactions in clinical data: dry mouth and constipation.
 - ✚ From Lecontte et al, Birth Defects Research 92:292–303 (2011)





- # The first JAS was acceptable for children beyond 5 years of age (target pediatric population for OAB treatment and incomplete coverage of the pediatric population for neurogenic detrusor overactivity treatment).
- # No major data gaps were identified and target organs were well characterized.
- # Target PD available, [existing safety data for other drugs in this class support the use of this new product in children.](#)
- # TK concerns (exposure at NOAEL < predicted pediatric exposure), milk exposure not adequate to simulate pediatric dosing, mouse metabolism may not be the best model for human.
- # The second definitive study in mouse (from PND10 to adulthood) to cover pediatric population below 5 showed exposure most likely be subclinical, but allow the assessment of CNS and brain penetration in very young children (from 6 months of age) and to improve the juvenile vs. adult risk assessment.
- # Retrospectively, the EMA PIP review could have been performed earlier so that the sponsor could be made aware of the need for a wider pediatric age range at an earlier stage. Therefore, the associated nonclinical juvenile study could have been better designed: to start from PND10 (the first 4-week bridging study not being necessary) and greater deliberation on the choice of the mouse as a model for this study