



Melhores medicamentos em Pediatria

Dinah Duarte¹, Helena Fonseca²

1 - INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, Lisboa, Portugal. *Contact Point* do Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

2 - Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal. Representante de Portugal no Comité Pediátrico da EMA, Membro do *Paediatric Expert Group* (2001 – 2007)

Resumo

Existem actualmente muitos medicamentos que são utilizados em crianças sem terem sido suficientemente estudados nas diferentes sub-populações pediátricas, com consequências preocupantes. O reconhecimento deste facto levou à criação de regras específicas na investigação de medicamentos pediátricos nos EUA, já em 1997. De igual forma, o Regulamento de Medicamentos para Uso Pediátrico aprovado em Dezembro de 2006 pelo Parlamento Europeu, tem como objectivo a resolução deste problema no contexto da União Europeia. Este Regulamento Europeu é o resultado de cerca de dez anos de reflexão, criando incentivos e condições necessárias ao desenvolvimento de medicamentos estudados em Pediatria. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) coordena o processo de implementação desta legislação, bem como a avaliação científica destes medicamentos, tendo criado na sua página uma área dedicada especificamente aos medicamentos de uso pediátrico (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics).

Palavras-chave: Medicamentos para uso pediátrico, crianças, pediatria, regulamentação de medicamentos.

Acta Paediatr Port 2008;39(1):17-22

Better medicines in Paediatrics

Abstract

At present, there are still many medicinal products which are used in children without having been properly studied in the different paediatric subpopulations, with disturbing consequences. Recognition of this fact led to the creation of specific rules for the investigation of medicines for children in the USA. Similarly, the Regulation of Medicines for Children adopted in December 2006 by the European Parliament, aims to solve this problem in the context of the European Union. This European Regulation is the result of nearly ten years of reflection, with the creation of incentives and specific conditions for the deve-

lopment of medicinal products in Paediatrics. The European Medicines Agency (EMA) coordinates the legislative implementation procedure, as well as the scientific evaluation of these medicines and has created in its webpage a specific page dedicated to the use of medicinal products in children and adolescents (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics).

Key words: Medicines for paediatric use, children, paediatrics, medicinal products regulation.

Acta Paediatr Port 2008;39(1):17-22

Melhores medicamentos: Porquê?

Os medicamentos utilizados em adultos são exaustivamente estudados quanto à sua qualidade, segurança e eficácia, por imperativo legal¹. Curiosamente, apesar de o actual sistema de investigação e regulação dos medicamentos ter sido inicialmente desenvolvido em resposta a “acidentes farmacológicos” verificados na população pediátrica, a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria não foram estudados em crianças.

Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 50-75% dos medicamentos utilizados em pediatria não foram avaliados adequadamente no grupo etário em que são utilizados².

Na União Europeia (UE), a situação é semelhante, conforme ilustra um estudo realizado na Holanda, no qual 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas com um ou mais medicamentos não aprovados em Pediatria³.

O reduzido mercado dos medicamentos utilizados em Pediatria (a população pediátrica representa apenas cerca de 20% da população europeia) e as dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos em crianças, torna o desenvolvimento de medicamentos em Pediatria pouco apetecível para a indústria farmacêutica.

Segundo dados publicados entre 1995 e 1999^{4,6}, cerca de três quartos dos medicamentos prescritos a crianças, não pos-

Recebido: 07.11.2007

Aceite: 12.03.2008

Correspondência:

Dinah Duarte
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Av. Brasil, 53, Pav. 24
1749-004 Lisboa, Portugal
dinah.duarte@infarmed.pt

sufam informação suficiente no âmbito da sua utilização em Pediatria.

A utilização na prática clínica de medicamentos que não são apropriados para crianças, leva a uma situação, em que as crianças são frequentemente referidas, por alguns autores, como “órfãos terapêuticos”^{7, 8}.

Melhores medicamentos: Para quê?

Existem inúmeras referências que demonstram a elevada prevalência da utilização de medicamentos “não apropriados” para crianças, tanto a nível dos cuidados de saúde primários, como a nível hospitalar⁹⁻¹⁵.

O facto de a utilização da maioria dos medicamentos em crianças não ser apoiada em resultados de farmacodinamia ou farmacocinética nas diferentes sub-populações pediátricas, constitui uma prática comum^{16,17}.

As referências consultadas permitem concluir que o termo “não apropriado” encerra os conceitos de “medicamento não aprovado” – não autorizado (sem uma Autorização de Introdução no Mercado – AIM) ou contra-indicado em crianças^{18,19} – e o termo “não padronizado” (*off-label*) – medicamento prescrito de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (RCM - Resumo das Características do Medicamento e FI - Folheto Informativo), em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração ou indicação terapêutica para uso em crianças^{9,14,18-19}.

A utilização de medicamentos não autorizados ou em regime de *off-label*, está associada a um risco aumentado de reacções adversas, em relação aos medicamentos autorizados^{11,20}.

A utilização dos medicamentos nas diferentes sub-populações pediátricas é frequentemente baseada em extrapolações de doses ou em modificações das formulações para adultos, ignorando-se as diferenças fisiológicas entre crianças e adultos e submetendo aquelas aos riscos de uma possível eficácia não comprovada, ou de efeitos adversos não avaliados²¹.

Quando se considera a questão da extrapolação da dose adulta para a idade pediátrica, é fundamental considerar a enorme variação de peso em crianças, desde o nascimento até aos 18 anos, bem como as diferentes proporções relativas dos vários compartimentos e diferenças no desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos²¹.

Os medicamentos actualmente existentes na União Europeia, não incluem com frequência informação acerca da sua segurança e eficácia na população pediátrica.

Consequentemente, a prática clínica pediátrica (particularmente perante situações críticas), envolve decisões baseadas na experiência acumulada acerca de doses, segurança e eficácia.

Os médicos são confrontados com o dilema de prescreverem medicamentos para crianças, sem informação suficiente para

lhes dar segurança, ou deixar os seus doentes sem terapêutica potencialmente eficaz e, por vezes, imprescindível.

Melhores medicamentos: Como?

- Regulamentação pediátrica nos EUA

O processo de desenvolvimento de medicamentos pediátricos nos EUA é dirigido pela combinação da *Pediatric Rule* (Regra Pediátrica) e da *Pediatric Exclusivity Provision* (Exclusividade Pediátrica).

A *Pediatric Rule* (Regra Pediátrica), em vigor desde 1 Abril 1991, orienta a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento de medicamentos passíveis de ser utilizados em crianças, a estudá-los na população pediátrica relevante, de modo a tornar acessível informação suficiente, e assim permitir uma indicação pediátrica.

De acordo com a *Pediatric Rule*, a FDA^a pode solicitar a realização de uma avaliação pediátrica nas áreas que considerar relevantes e necessárias: indicação terapêutica, dosagem, regime posológico ou via de administração, em todas as sub-populações pediátricas. Caso seja considerado necessário, pode ser obrigatório o desenvolvimento de uma nova formulação, adaptada à população pediátrica alvo.

Segundo a FDA, é possível extrapolar para crianças os resultados relativos à eficácia de medicamentos investigados em adultos, desde que o curso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes em adultos e crianças²². Estes dados de eficácia, são normalmente complementados com ensaios farmacocinéticos em crianças.

O mesmo não se aplica à avaliação da segurança nos medicamentos para crianças. A segurança de um medicamento em crianças geralmente não pode ser extrapolada a partir de dados obtidos em adultos, porque os medicamentos poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população. Além do mais, a informação precisa das doses nos diferentes grupos etários é de extrema importância, devido ao risco da utilização de doses não adequadas (sub-terapêuticas ou tóxicas).

De acordo com o descrito anteriormente, os medicamentos são aprovados em Pediatria com base em ensaios clínicos efectuados em crianças usufruindo de benefícios no período de exclusividade de mercado da substância activa.

A *Pediatric Exclusivity Provision*²³ (Exclusividade Pediátrica) é uma lei segundo a qual a indústria farmacêutica que voluntariamente investigue os seus medicamentos em crianças, obtém uma protecção de patente adicional de seis meses em relação à exclusividade do mercado.

Este programa de Exclusividade Pediátrica foi estendido aos medicamentos não protegidos por patente e em que não existe interesse da indústria farmacêutica em realizar ensaios em Pediatria, com a publicação da legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA)²⁴.

^a A FDA é uma Agência governamental dos Estados Unidos, ligada ao Departamento da Saúde (*U.S. Department of Health and Human Services*), responsável pela avaliação e investigação dos medicamentos, antes da sua entrada no mercado.

Esta legislação tem permitido um aumento dos ensaios clínicos em crianças, de forma a chegar a informações válidas que sustentem as indicações terapêuticas em crianças, combatendo assim o seu uso *off-label*.

A informação do medicamento, reflectida nos textos aprovados (RCM – Resumo das Características do Medicamento e FI – Folheto Informativo), é alterada após a obtenção da exclusividade pediátrica.

Um dos objectivos alcançados com esta legislação foi a melhoria da informação pediátrica nos medicamentos protegidos e não protegidos por patente.

O programa de exclusividade pediátrica tem tido repercussões positivas no aumento de ensaios clínicos em crianças. No entanto, a publicação dos resultados decorrentes destes estudos (especialmente na literatura científica) é limitada, conforme se prova pelas conclusões de um estudo de coorte coordenado por Daniel Benjamin²⁵, realizado em 2006: menos de metade dos estudos pediátricos submetidos à FDA (entre 1998 e 2004) para obtenção de “Exclusividade Pediátrica”, não foram publicados em revistas científicas biomédicas com arbitragem ou revisão pelos pares.

Mais recentemente, a eficácia destas estratégias regulamentares na estimulação da investigação em Pediatria, foi avaliada por uma equipa de investigadores coordenada por Isabell Boots²⁶ tendo sido analisados todos os medicamentos com Exclusividade Pediátrica, entre 1998 e 2006 (135 substâncias activas). Os autores concluíram que a distribuição dos medicamentos com exclusividade pediátrica por áreas terapêuticas mimetiza fielmente a distribuição dos medicamentos no mercado dos medicamentos para adultos, e não – conforme seria esperado – o padrão de distribuição das necessidades reais de medicamentos pediátricos. Desta forma, os autores sugerem que os medicamentos em regime de Exclusividade Pediátrica, com benefícios de exclusividade de mercado, não são aqueles mais utilizados em pediatria²⁶. De acordo com estes resultados, preconizam que a investigação pediátrica seja re-orientada para as necessidades das crianças e não determinada por condicionalismos económicos ou pressões de mercado.

- Regulamentação Europeia sobre medicamentos para uso pediátrico

As iniciativas europeias para melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos para crianças foram iniciadas há quase uma década, no que pode ser considerada a “Iniciativa Pediátrica Europeia”²⁷.

Em 1997 a Comissão Europeia organizou uma mesa redonda na Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para discutir a necessidade de melhorar a informação e conhecimento, a nível europeu, acerca dos medicamentos para crianças. Os participantes nesta reunião – peritos de todos os Estados Membros - concluíram que havia necessidade de suporte legislativo, a nível europeu, para conceder incentivos à investigação e estudo de medicamentos para crianças²⁷.

Mais tarde, em Novembro de 2001, o Comité Farmacêutico da Comissão Europeia discutiu esta problemática dos medicamentos pediátricos, levando à génese do documento de con-

sulta *Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*²⁸, publicado pela Comissão Europeia em Fevereiro de 2002. Este documento constitui o primeiro passo da Comissão Europeia, na resolução da situação insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos.

Em 2001, foi criado na EMA o *Paediatric Expert Group* (PEG), grupo de trabalho com o objectivo de emitir opiniões científicas acerca de medicamentos para utilização em pediatria, na tentativa de melhorar a situação existente relativa à utilização racional de medicamentos nesta população.

Os objectivos deste grupo incluíram²⁹:

- Obtenção de informação acerca dos medicamentos utilizados mais frequentemente em Pediatria, bem como para patologias onde existam lacunas terapêuticas, de forma a desenvolver “boas práticas de utilização” dos medicamentos nesta população.
- Aconselhamento aos Comités da EMA e à indústria farmacêutica acerca do desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico, tanto no que diz respeito a medicamentos autorizados como não autorizados.
- Definição das formas e meios para tornar acessível, aos profissionais de saúde e ao público em geral, informação acerca dos medicamentos pediátricos.

Composto por membros pertencentes aos diferentes países da UE, este grupo possuía perícia científica relacionada com o uso pediátrico e desenvolvimento de medicamentos, bem como conhecimentos científicos em desenvolvimento galénico de formulações farmacêuticas, farmacocinética, toxicologia e farmacologia pediátrica.

Os seus membros representavam áreas directamente relacionadas com a realidade pediátrica (neonatologia, infecciosologia, medicina da adolescência), ou outras também importantes nesta área (metodologia de ensaios clínicos em pediatria e farmacovigilância pediátrica).

A sua acção era dirigida tanto para os medicamentos já autorizados, em que a informação pediátrica publicada, disponível e reconhecida por peritos, não se encontrava reflectida no seu RCM, como para a obtenção de informação acerca das reais necessidades terapêuticas em Pediatria, por área terapêutica.

Este grupo de trabalho da EMA esteve na génese dos objectivos e competências do actual Comité Pediátrico (PDCO).

O Regulamento Europeu relativo a Medicamentos para Uso Pediátrico obteve o acordo final do Parlamento Europeu no dia 1 de Junho de 2006, celebrado como o “Dia Mundial da Criança”. A União Europeia chega a um acordo final, com a aprovação pelo Parlamento Europeu da “Resolução legislativa do Parlamento Europeu” tendo em vista a adopção do regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico.

A Comissão Europeia reconheceu assim que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças deveria ser encorajada e enquadrada em termos legislativos.

Desta forma, foi aprovado em Dezembro de 2006 o “Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico” (REMUP)³⁰.

O objectivo desta legislação é melhorar a saúde das crianças na Europa, através da garantia de que os medicamentos para uso pediátrico sejam objecto de investigação de elevada qualidade, do desenvolvimento e autorização de medicamentos para uso pediátrico, e da melhoria da informação disponível relativa à utilização de medicamentos destinados especificamente às crianças.

A importância desta estratégia regulamentar reside na contribuição (tendo em conta os incentivos) para a execução de ensaios clínicos e outros, de forma a:

- Estudar o efeito de um medicamento específico na população pediátrica;
- Contribuir para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos;
- Promover a obtenção de dados ou resultados adicionais de um determinado medicamento em Pediatria.

Para isso, o REMUP combina obrigações e medidas de incentivo.

A natureza exacta das obrigações, das recompensas e dos incentivos deve ter em conta o estatuto de cada medicamento em questão. O REMUP será aplicado a todos os medicamentos de que a população em idade pediátrica possa necessitar, pelo que o seu âmbito de aplicação deve abranger os medicamentos em fase de desenvolvimento e ainda sem autorização e os medicamentos já autorizados³⁰.

Desta resolução constam:

- Objectivos para todos os medicamentos³¹:
 - Criação de um Comité de peritos – “Comité Pediátrico” (PDCO) – na EMEA. A sua composição será determinada por um representante de cada Estado Membro e por um membro substituto.
 - Acesso privilegiado ao procedimento comunitário centralizado. Este procedimento de autorização de introdução de medicamentos no mercado, caracteriza-se pela submissão de um único pedido, uma única avaliação, uma única opinião científica e uma única autorização de introdução no mercado, válida e obrigatória em toda a União Europeia.
 - Aconselhamento científico nesta área, destinado à indústria farmacêutica.
 - Criação de uma “Base de Dados Europeia” para melhoria da informação disponível em relação aos medicamentos pediátricos (especialmente resultados de ensaios clínicos em Pediatria).
- Objectivos para os medicamentos inovadores³¹:
 - Obrigação de submissão de um “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP) – *Paediatric Investigation Plan*.
 - Incentivo de protecção de dados de todos os novos estudos de segurança, qualidade e eficácia de medicamentos

efectuados em crianças, formalizado por uma extensão – por um período de seis meses – do certificado complementar de protecção do medicamento (CCP).

- Incentivo na forma de prorrogação por um período de dois anos do período de duração da exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos (possuem actualmente dez anos). Estes medicamentos são indicados em doenças raras, com muito baixa prevalência, não afectando mais de cinco em cada 10 mil pessoas³².
- Objectivos para os medicamentos comercializados³¹:
 - Criação de um novo tipo de “AIM para Medicamentos de Uso Pediátrico”: *The Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA), associada a um período de dez anos de protecção de dados e comercialização.

De acordo com este Regulamento, será obrigatória a apresentação de um Plano de Investigação Pediátrico (PIP) para todos os medicamentos que venham a ser introduzidos no mercado a partir de Junho de 2008. O PIP é um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população em idade pediátrica. Este requisito fundamental foi incluído a fim de garantir que a preparação de medicamentos pediátricos tenha por base as necessidades terapêuticas das crianças. O PIP constituirá o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da obrigação para com as necessidades da população pediátrica³³.

Este PIP será avaliado pelo Comité Pediátrico (PDCO): Comité de peritos da EMEA com conhecimentos e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspectos dos medicamentos pediátricos.

Ao avaliar o PIP, o Comité Pediátrico deve tomar em consideração dois princípios orientadores:

- Os estudos devem ser realizados apenas quando deles advenha um eventual benefício terapêutico para as crianças (para evitar a duplicação de estudos);
- A necessidade de realizar estudos com crianças não deve atrasar a autorização de medicamentos destinados a outros grupos da população (adultos p.e.).

Poderão, no entanto, existir isenções a esta obrigação de apresentação do PIP. Uma isenção remove a obrigatoriedade, relativa a quaisquer requerimentos na realização da avaliação pediátrica, para parte ou para a totalidade da população pediátrica. Esta isenção é baseada em critérios específicos de eficácia, segurança, adequação e aplicabilidade. Poderão existir assim isenções parciais (apenas para determinados grupos etários) ou totais (para doenças que não ocorram em crianças).

Desta forma, o PDCO deve pronunciar-se sobre cada dossier submetido para AIM, na sua (possível) utilização pediátrica, além de assumir um papel essencial no quadro das diversas medidas de apoio previstas no Regulamento. Será a pedra angular de todo o sistema proposto.

O Regulamento contempla também um incentivo de protecção de dados de todos os novos estudos de segurança, qua-

lidade e eficácia de medicamentos, realizados em crianças, formalizado por uma extensão por um período de seis meses do certificado complementar de protecção do medicamento³⁰.

Um dos incentivos mais promissores deste Regulamento é a criação de um novo tipo de AIM, para Medicamentos de Uso Pediátrico (AIMUP), *The Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA), associada a um período de dez anos de protecção de dados e comercialização³⁰. Esta autorização destina-se especificamente a medicamentos já comercializados e sem protecção de patente ou de certificado complementar de protecção.

Este “Regulamento Europeu de Medicamentos de Uso pediátrico” é o resultado de cerca de dez anos de reflexão na União Europeia, criando incentivos e condições necessárias ao desenvolvimento de medicamentos estudados em pediatria.

Conforme referido, a EMEA coordena o processo de implementação desta legislação, bem como a avaliação científica destes medicamentos, tendo criado na sua página uma área dedicada especificamente aos medicamentos de uso pediátrico³⁴ (além de possuir outras informações, relativas à farmacologia pediátrica).

Com esta medida regulamentar bastante ambiciosa e promissora, espera-se que as crianças na Europa passem a ter um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, que sejam tratadas com medicamentos mais eficazes e seguros.

Conclusão

A indústria farmacêutica é por vezes relutante em investir em medicamentos específicos para crianças, porque o seu mercado é relativamente pequeno. O seu encorajamento a estudar, ensaiar e adaptar medicamentos (novos e antigos) para crianças, é crucial para a melhoria da situação europeia em termos de medicamentos pediátricos.

Os medicamentos administrados às crianças devem possuir preferencialmente uma autorização de introdução no mercado específica para crianças, para que haja um acesso real às inovações terapêuticas. Este facto implica a obrigatoriedade no cumprimento de critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como para os medicamentos destinados aos adultos.

É indispensável que existam apoios à investigação no campo da farmacologia pediátrica. A investigação clínica em pediatria evoluirá assim no sentido de um compromisso razoável entre a ética e a necessidade de informação farmacocinética e farmacodinâmica, que conduzam à prática terapêutica racional em pediatria.

A Regulamentação Europeia de medicamentos para uso pediátrico aprovada pelo Parlamento Europeu, tem em vista a criação de incentivos e condições necessárias ao desenvolvimento destes medicamentos, garantindo que através do estímulo à pesquisa e desenvolvimento, venham a ser (num futuro próximo) autorizados medicamentos especificamente desenvolvidos para crianças, tendo em conta as suas reais necessidades terapêuticas.

O objectivo subjacente é que os incentivos (prorrogação dos períodos de patente e exclusividade) sejam suficientemente atractivos para que a indústria farmacêutica realize os estudos propostos.

Desta forma, a investigação clínica em Pediatria deverá deixar de ser uma área adicional, realizada nas fases finais do desenvolvimento do medicamento, para se transformar numa parte integrada do desenvolvimento de medicamentos.

É evidente para todos que a saúde pediátrica é um objectivo primordial, quer do ponto de vista social, quer da defesa dos direitos da criança, merecendo uma atenção reforçada.

Desta forma antecipa-se ainda um ganho real em benefícios na saúde pública, traduzidos na diminuição da morbilidade e mortalidade infantil.

Referências

1. Consultation paper “Better Medicines for Children”. CE Ed., Fevereiro 2002, http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf, acedida em 09/03/06.
2. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-11.
3. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van der Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med*, 2000;343:1125.
4. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
5. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104: Suppl:585-90.
6. Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics* 1999;104: Suppl:598-602.
7. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72:119-20.
8. Kuhn MM. Intravenous Therapy. In Kuhn MM. *Pharmacotherapeutics: a nursing process approach*. 4^a ed. Philadelphia: F A Davis; 1998. p.1033-50.
9. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics* 2001;108:1089-93.
10. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *Br Med J* 1998; 316:343-5.
11. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8.
12. Chalumeau M, Tréluyer M, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-5.
13. Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:332-7.
14. Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the U.K. *Paediatr Perinat Drug Ther* 1997;1:152-5.
15. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child*, 1999;80:142-4.
16. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Anders R et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J* 2000;320:79-82.

17. Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H *et al.* Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *Br Med J* 2002;324:1311-2.
18. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501.
19. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J* 2000;2:595-7.
20. Horen B, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-70.
21. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 2):593-7.
22. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of “pediatric use” subsection in the labeling: final rule (21 C.F.R. part 201 - Dec. 13, 1994). http://www.fda.gov/Cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm [Acesso em 2007]
23. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. 105-15, 105th Cong. (Nov. 21, 1997). <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111> [Acesso em 2007]
24. Best Pharmaceuticals for Children Act, Pub. L. 107-9, 107th Cong., Jan. 4, http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/useftp.cgi?IPaddress=162.140.64.88&filename=publ109.107&directory=/diskc/wais/data/107_cong_public_laws [Acesso em 2007]
25. Benjamin DK, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D *et al.* Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA*, 2006;296:1266-73.
26. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF *et al.* Stimulation programs for paediatric drug research – do children really benefit? *Eur J Pediatr* 2007;166:849-55.
27. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation (EMEA/17967/04) 11 Julho 2007. www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm [Acesso em 2007]
28. Reflection Paper on Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products. CE ed., June 2002. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/overchild.pdf> [Acesso em 2006].
29. Mandate, objectives and Rules of procedure for the CHMP Paediatric Working Party - EMEA/CHMP/49154/04, 21 October 2004. EMEA ed., 2004. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/4915404en.pdf> [Acesso em 2006].
30. Regulamento (CE) N° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. CE ed. 12 de Dezembro de 2006. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm> [Acesso em 2007]
31. Duarte D. Medicamentos para Crianças. A realidade actual na União Europeia. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. 2006;1:9-18
32. Quick-Look Leaflet: “Orphan Medicinal Product Designation in the European Union”. EMEA ed., 2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/leaflet/661801Pt.pdf> [Acesso em 2007]
33. Medicines for Children – The EU Paediatric Regulation. EMEA ed., 2007. www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm [Acesso em 2007]
34. Better medicines for children – Leaflet. EMEA ed., 2007. www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm [Acesso em 2007]