



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Isa Mafalda Cardoso Vieira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Paediatric Drug Development and Formulation Design – a Regulatory Perspective (European Medicines Agency vs Food and Drug Administration)” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Pedro Almeida, da Dra. Maria Helena Amado e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Isa Mafalda Cardoso Vieira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Paediatric Drug Development and Formulation Design – a Regulatory Perspective (European Medicines Agency vs Food and Drug Administration)” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Pedro Almeida, da Dra. Maria Helena Amado e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Isa Mafalda Cardoso Vieira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013150969, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Paediatric Drug Development and Formulation Design – a Regulatory Perspective (European Medicines Agency vs Food and Drug Administration)” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2020.

Isa Mafalda Cardoso Vieira

(Isa Mafalda Cardoso Vieira)

Agradecimentos

À **Professora Doutora Carla Vitorino**, um imenso obrigada pelo suporte e orientação constantes, os desafios propostos e a disponibilidade permanente. Em nada me arrependo da escolha enquanto orientadora, que permitiu a realização desta monografia e um alargar do conhecimento sobre uma área até então não tão conhecida.

À **Dra. Ana Plácido, Dr. Pedro Almeida** e toda a restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto por me terem acolhido no início deste ano, demonstrando, a cada dia, a dedicação e profissionalismo no cuidado ao próximo.

À **Dra. Maria Helena Amado** e equipa técnica da Farmácia Luciano & Matos pelos ensinamentos, pela ajuda incansável a cada etapa e por me terem feito sentir em casa. Às minhas colegas de estágio, que passaram a amigas, e fizeram este estágio valer ainda mais a pena, pelo apoio, companheirismo, sentido de humor e simpatia.

À minha **Família**, em especial pais e irmã, pela dedicação e paciência durante todos os desvaneios e pessimismos e por me acompanharem e apoiarem em todas as escolhas e etapas do meu percurso.

Aos **Amigos** – os de sempre e a minha família de Coimbra – que de longe ou perto me acompanharam ao longo desta jornada.

Em especial aos de Coimbra, esta viagem sem vocês não seria a mesma coisa!

A ti, **Coimbra**, cidade que escolhi duas vezes, despeço-me agora, mas levo-te sempre comigo, ficando a esperança de um dia a ti voltar!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Agradecimentos	4
Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. HOSPITAL CUF PORTO	9
3. Serviços Farmacêuticos do HCP.....	10
4. Análise SWOT	12
4.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	12
4.1.1. Equipa	12
4.1.2. Organização do plano de estágio	13
4.1.3. Inventário	13
4.1.4. Psicotrópicos e Hemoderivados.....	13
4.1.5. Preparações galénicas não estéreis.....	14
4.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos)	15
4.2.1. Curta Duração do Estágio.....	15
4.2.2. Demasiados estagiários	15
4.2.3. Estágio observacional	16
4.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	17
4.3.1. Reuniões clínicas	17
4.3.2. Simulação de preparação de citotóxicos.....	17
4.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	18
4.4.1. Distanciamento farmacêutico-doente	18
4.4.2. Setor de difícil acesso.....	18
5. Conclusão.....	19
6. Referências Bibliográficas.....	20
7. Anexos.....	21

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	29
2. FARMÁCIA LUCIANO & MATOS	29
3. Análise SWOT	30
3.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	31
3.1.1. Integração na equipa técnica	31
3.1.2. Organização lógica do plano de estágio.....	31
3.1.3. Preparação de manipulados.....	32
3.1.4. Sistema de gestão da qualidade e filosofia <i>KAIZEN</i>	33
3.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	34
3.2.1. Dificuldade em associar o nome comercial à nomenclatura DCI	34
3.2.2. Obstáculos no aconselhamento e dificuldade em algumas áreas de conhecimento	34
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	35
3.3.1. Inovação e avanço tecnológico.....	35
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	36
3.4.1. Pandemia COVID-19.....	36
3.4.2. Desvalorização do medicamento e do farmacêutico	37
4. Casos Clínicos.....	38
5. Conclusões.....	40
6. Referências Bibliográficas.....	41
7. Anexos.....	42

Parte III – Monografia "Paediatric Drug Development and Formulation Design - a Regulatory Perspective (European Medicines Agency vs Food and Drug Administration)"

List of Abbreviations	48
Resumo	49
Abstract	50
Paediatric Drug Development	52
1. <i>Drivers</i>	52
2. <i>Restraints</i>	53
3. <i>Opportunities</i>	54
a) Global perspective.....	54
b) Europe (European Medicines Agency)	55
Paediatric Regulation	56
Paediatric Investigation Plans.....	56
Waivers and deferrals	57
Rewards and Incentives	58
Paediatric-use marketing authorisations	59
Paediatric Committee.....	60
c) United States (Food and Drug Administration)	61
Paediatric labelling Rule	61
Paediatric Rule.....	62
Best Pharmaceutical for Children Act	62
Paediatric Research Equity Act.....	63
d) Collaboration between regulatory agencies	64
4. <i>Challenges</i>	65
4.1. Global Harmonisation.....	65
4.2. Alterations to the pharmaceutical dosage form: the role of compounding.....	66
4.3. Need for age-appropriate formulations	67
4.4. Therapeutic areas	69
4.5. Need for long term safety and effectiveness studies.....	69
Conclusions.....	70
References.....	71
Appendices.....	78

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto - Porto

Janeiro – Fevereiro 2020

Lista de Abreviaturas

CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CUF	Companhia União Fabril
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FH	Farmácia Hospitalar
HCC	Hospital CUF Coimbra
HCIS	Hospital CUF Infante Santo
HCP	Hospital CUF Porto
HCV	Hospital CUF Viseu
ICUF	Instituto CUF Porto
JCI	<i>Joint Commission International</i>
JMS	José de Mello Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SF	Serviços Farmacêuticos
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

I. Introdução

A profissão farmacêutica permite não só o contacto próximo com o utente, estabelecendo uma relação única face aos restantes profissionais de saúde, como também, entre outras atividades, consegue aliar a ciência e a inovação em busca da melhor alternativa, sendo detentor de um conhecimento inigualável sobre o arsenal terapêutico existente, dotando-se de capacidade específica para monitorizar e avaliar, de forma crítica, os resultados obtidos face o que seria expectável para cada doente em particular.¹

Ao longo da nossa formação vão-nos sendo facultadas as ferramentas necessárias para que, uma vez no mercado de trabalho consigamos realizar o exercício das nossas funções da melhor forma possível. Deste modo, para aplicação destes conhecimentos apreendidos, no final do 5.º ano, durante o 2.º semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é-nos dada a oportunidade de realizar um estágio curricular em alguma das áreas abrangentes que a nossa formação possibilita, para além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária.

Desta forma, este relatório refere-se ao estágio em Farmácia Hospitalar, onde o farmacêutico é responsável pela aquisição e gestão dos medicamentos, através da sua preparação e distribuição por todos os serviços nos quais são necessários, bem como pela discussão com os demais profissionais sobre o uso eficaz e seguro dos medicamentos e produtos de saúde.^{1,2}

O presente estágio teve lugar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital da CUF Porto (HCP), de 6 de janeiro a 28 de fevereiro de 2020 (correspondendo a um total de 312 horas), sob orientação do Dr. Pedro Almeida. Assim sendo, este documento apresentar-se-á sob o formato de análise SWOT (*Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*), no qual vão ser discutidos, de forma crítica e objetiva, os pontos mais relevantes desta experiência curricular.

2. HOSPITAL CUF PORTO

O Hospital CUF Porto (HCP) integra o grupo José de Mello Saúde (JMS), cuja fundação ocorreu em 1945, com a abertura do Hospital CUF Infante Santo (HCIS), em Lisboa, com o intuito de servir funcionários e familiares do grupo Companhia União Fabril (CUF).³

De entre a rede CUF, com unidades hospitalares distribuídas por todo o país (Lisboa, Oeiras, Cascais, Sintra, Mafra, Torres Vedras, Santarém, Matosinhos, Porto, Viseu e

Coimbra), o HCP é a primeira das unidades pertencentes ao grupo a ser distinguida, através da acreditação pela *Joint Commission Internacional (JCI)*, a entidade acreditadora mundialmente reconhecida. ⁴

O Hospital CUF Porto, inaugurado em 2010, é a maior unidade de saúde privada da região norte de Portugal, abrangendo uma grande variedade de serviços, com o apoio de profissionais de excelência, recurso à tecnologia mais recente, com vista a atender, da melhor forma, as necessidades dos doentes. ^{3,5}

3. Serviços Farmacêuticos do HCP

Os Serviços Farmacêuticos (SF) possuem autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício. ⁶

No caso específico do HCP, os SF contam com uma equipa multidisciplinar, constituída por farmacêuticos e auxiliares de ação médica, sob orientação da Dra. Ana Plácido, responsável pela direção técnica dos SF do hospital.

Localizam-se no piso -I do edifício, funcionando de segunda a sexta-feira, no horário compreendido entre as 8h e as 20h e, ao sábado, das 9h-17h. Nos restantes períodos, o aprovisionamento de medicamentos está igualmente assegurado pelos SF, pois os enfermeiros de serviço têm acesso à farmácia, sendo obrigatório o registo em folha própria, de toda e qualquer medicação dispensada (constando a data, identificação do doente – nome e nº do processo (CUFP) – medicamento, forma farmacêutica, dose, quantidade, serviço destinado e assinatura do enfermeiro).

Os Serviços Farmacêuticos (SF) dividem-se principalmente em duas grandes áreas de atividade. Ainda que se trate de um único espaço físico (o formato *open space* permite uma interação constante entre os profissionais, possibilitando o esclarecimento de dúvidas e partilha de conhecimentos, apesar da divisão por áreas), distingue-se a designada “Distribuição” da “Oncologia”.

Na primeira – Distribuição –, os farmacêuticos tratam da validação das prescrições médicas, atendendo à condição clínica, dose, via e frequência de administração, interações medicamentosas e eventuais alergias que possam ser pertinentes, sendo que, surgindo uma situação anómala ou alguma dúvida, é possível a comunicação com os médicos ou enfermeiros de modo a permitir um correto esclarecimento e/ou correção da indicação médica. Além disso, durante a tarde (16h), trata-se também da “distribuição em unidose”, da responsabilidade dos auxiliares de ação médica, que garante o aprovisionamento durante 24

horas (até às 16h do dia seguinte), sendo esta tarefa verificada por um farmacêutico, antes de ser enviada para os respetivos serviços, de forma a minimizar eventuais erros. De modo a gerir possíveis alterações de prescrições ou admissões/altas de doentes durante essas 24 horas, é também realizado um processo de distribuição de manhã (por volta das 10h) e ao fim da tarde (19h), que garante o aprovisionamento de medicamentos a todos os doentes. Relativamente aos medicamentos psicotrópicos e hemoderivados, estes seguem um circuito interno de distribuição distinto dos restantes, para além de, face à sua restrita utilização, estarem sujeitos a processos burocráticos adicionais.

Adicionalmente, na área da Oncologia, ocorre, tal como o nome indica, todos os processos relativos à produção de citotóxicos, tanto para administração interna (HCP), como para enviar para outras unidades do país nomeadamente, Instituto CUF Porto (ICUF), Hospital CUF Viseu (HCV) e Hospital CUF Coimbra (HCC). A preparação ocorre num isolador que, dada a sua estrutura e tecnologia inovadora, confere um grau de segurança mais elevado, não só ao nível do preparado, como do ambiente envolvente da câmara e do próprio operador. Para além da preparação dos tratamentos oncológicos na câmara isoladora, esta segunda área de trabalho também se destina à organização da medicação oral e pré-medicação, sendo esta última, tal como a designação indica, para utilização anterior aos citotóxicos preparados, variando consoante o tipo de tratamento administrado, de modo a evitar a ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso dos citotóxicos. Existe também uma outra câmara na qual se procede à preparação de nutrições parentéricas.

No que diz respeito à gestão dos medicamentos da FH, recorre-se a um sistema que se baseia na utilização de um KANBAN (Anexo I), um cartão no qual está indicado, para além do código e da designação do produto, o ponto de encomenda (nível de *stock* no qual é feita uma nova encomenda) e a quantidade a encomendar. A definição destas quantidades tem por base a análise da rotação de cada produto, considerando dados internos que reflitam o consumo do hospital. Este cartão é colocado juntamente com o produto em *stock* e ao nível da quantidade referida no ponto de encomenda, assim, quando se atinge o KANBAN, este é retirado e separado juntamente com os restantes com necessidade de encomendar.

4. Análise SWOT



Figura 1 | Análise SWOT do estágio em Farmácia Hospitalar. Neste fluxograma está representado, sob forma esquemática, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças encontrados durante o período de estágio curricular realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto.

4.1. Strengths (Pontos Fortes)

4.1.1. Equipa

Os Serviços Farmacêuticos do HCP são constituídos por uma equipa de profissionais que preza pela experiência e profissionalismo. Desde o início do período de estágio, transmitiram confiança a cada um dos estagiários, mostrando-se disponíveis para toda e qualquer necessidade de esclarecimento, conferindo-nos autonomia na realização das tarefas concedidas, permitindo a total integração na equipa técnica e, desta forma concedendo-nos um sentido de responsabilidade acrescido.

Por tudo isto, considero este aspeto de extrema importância, caracterizando-o como ponto forte pois, para além de ter sido criado um ambiente de entreaajuda, a confiança no nosso desempenho em cada uma das atividades, como um membro ativo na equipa, aproximou, de certo modo, a situação de estágio, a um cenário real no mercado de trabalho.

4.1.2. Organização do plano de estágio

O plano de estágio foi dividido de modo a que duas semanas do período de estágio fossem reservadas para a “oncologia”, sendo o restante tempo (seis semanas) dedicado à área da “distribuição”. Desta organização resultou que cada um dos estagiários conseguiria, ao longo do tempo do estágio, executar horários diferentes (havendo rotatividade a cada duas semanas).

De facto, considero esta característica um ponto positivo pois, certas tarefas realizadas nos SF têm alturas do dia específicas para serem desencadeadas e, como tal, ao realizarmos vários horários, foi possível observar e executar todo o tipo de atividades disponíveis ao longo do dia.

4.1.3. Inventário

No início do estágio, e por se tratar do começo de um novo ano, foi necessário levar a cabo um inventário que abrangesse todos os medicamentos pertencentes aos SF. Apesar de ser um processo moroso e que exige um nível de concentração mais elevado do que o normal, penso que foi uma mais-valia, uma vez que serviu para me familiarizar com todo o espectro de medicamentos de uso hospitalar que, embora alguns semelhantes aos dispensados em farmácia comunitária e com os quais estamos mais habituados, muitos são exclusivos e com os quais, até ao momento, não tinha tido contacto. Além do mais, numa altura inicial do estágio foi importante na medida em que, passei a estar mais consciente da disposição dos medicamentos, facilitando, daí para a frente, muitas das tarefas a realizar.

4.1.4. Psicotrópicos e Hemoderivados

Dada a natureza dos potenciais efeitos provocados por psicotrópicos e estupefacientes e, por conseguinte, a sua eventual utilização para fins recreativos, é legalmente exigido que estes sigam um circuito de distribuição particular. Assim, e para que seja possível a rastreabilidade dos mesmos, é necessário o controlo, desde que é adquirido e entra na farmácia até que, no respetivo serviço, seja utilizado pelo doente. Para além de estarem sujeitos a um acesso condicionado, sendo que apenas os farmacêuticos têm acesso ao cofre onde se encontram, a sua cedência tem também características específicas.

Cada serviço tem definido o seu *stock* para cada produto deste grupo, e a distribuição destes pode seguir uma de duas vias. Pode dar-se através de “reposição de *stock*” ou como “extra *stock*”.

No primeiro caso, quando termina o *stock* num serviço, os enfermeiros (que rubricam e registam em cada requisição o nome do doente e a respetiva quantidade cedida) enviam, através dos auxiliares de ação médica, a requisição correspondente ao medicamento que necessitam que seja repostos. Já na farmácia, o farmacêutico responsável faz essa reposição, prepara (consoante o que foi utilizado e seja necessário repor), rubrica e regista a saída do medicamento no local apropriado, criando também uma requisição em duplicado. Após a receção no serviço em questão, o ciclo volta a iniciar-se.

Por outro lado, a via “*extra stock*” é destinada para situações extraordinárias, em que o *stock* de serviço não é suficiente, não sendo necessária a sua reposição.

Relativamente aos hemoderivados, estes obrigam também a um controlo apertado, por se tratarem de compostos derivados do sangue (albumina humana, imunoglobulinas, proteínas de coagulação...). Exigem também uma requisição específica, à semelhança dos estupefacientes e psicotrópicos, seguindo a mesma regra dos anteriores, em termos de reposição, sendo igualmente necessário, para além das quantidades cedidas, o registo apropriado do lote, prazo de validade e nº de Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL), sendo, este último, elemento significativo de cada lote.

Ao longo do período de estágio, foi-me incumbida, enquanto estagiária, a tarefa de assegurar a reposição de todos estes medicamentos sujeitos a legislação especial, sob a supervisão da farmacêutica responsável. De facto, encaro esta atividade como um ponto forte, na medida em que, para além de ter permitido uma melhor compreensão destes circuitos específicos, exigiu da minha parte, uma responsabilidade adicional que a meu ver me fortaleceu enquanto estagiária e futura profissional.

4.1.5. Preparações galénicas não estéreis

A minha experiência na preparação de manipulados não estéreis foi, sem dúvida das mais marcantes, essencialmente por ter realizado todas as atividades com total independência, sentindo mais confiança e como parte integrante da equipa.

Estas preparações destinam-se a tratamentos para situações clínicas específicas ou populações especiais que exigem ajustes de dose (pediatria, por exemplo), com necessidade de uma terapêutica personalizada.

Para além da manipulação em questão, era inicialmente necessário o preenchimento da “Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis” (Anexo 2 e 3) com o respetivo nº do lote interno, sendo que, apesar da autonomia referida, todas as

etapas do processo eram validadas por um farmacêutico de forma a garantir uma correta execução.

Foi-me permitida a preparação de bochechos de nistatina compostos (frequentemente utilizados para o tratamento de mucosites provocadas por terapêutica com citotóxicos), suspensão oral de oseltamivir, ácido acético a 3%, álcool a 50% e suspensão oral de esomeprazol a 0,1% (usado especificamente para um recém nascido da Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia (UCIN)).

4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

4.2.1. Curta Duração do Estágio

Um dos aspetos que considero ser um ponto fraco deste estágio é, sem dúvida, a curta duração do mesmo. Efetivamente, as 8 semanas tornam-se insuficientes, na medida em que impossibilita, de certa forma, a consistência da formação pois, constatei que, na altura em que tinha assimilado a maioria dos conhecimentos, adaptando-me a cada realidade, pouco tempo restava para o fim do estágio. Acresce a isto o facto das atividades realizadas a nível hospitalar fazerem parte de uma realidade de certa forma desconhecida durante toda a nossa formação, uma vez que, no plano de estudos do MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) apenas há lugar para uma unidade curricular de Farmácia Hospitalar (FH), no 5.º ano, e daí a necessidade de mais tempo para aplicação da informação apreendida.

Esta falta de tempo tornou-se mais notória aquando da passagem pela área de oncologia. Realmente, a abrangência e complexidade de informação característica desta área de atividade exige mais do que as 2 semanas de estágio reservadas e portanto sinto que, nesse aspeto, o nível de conhecimento apreendido tenha ficado afetado.

4.2.2. Demasiados estagiários

No decorrer da experiência em farmácia hospitalar, os SF do HCP receberam, para além de mim, mais 3 estagiários, o que, de certa forma, se tratou de um ponto positivo na medida em que permitiu uma partilha de experiências e conhecimentos pois éramos oriundos de meios académicos diferentes. No entanto, a existência simultânea de 4 estagiários acabou por se tornar um aspeto negativo pois, se por um lado, por exemplo, limitou o tempo de estágio na área da oncologia (de modo que fosse possível a passagem de todos pelas mesmas funções durante igual período de tempo), foram também vários os

momentos em que as tarefas disponíveis não eram suficientes para todos nós, gerando inevitavelmente, diversos períodos de “tempos mortos”.

4.2.3. Estágio observacional

A meu ver, a nossa formação deve consistir, para além de uma componente de aprendizagem teórica, a sua aplicação prática. Apesar de considerar que me foi dada bastante autonomia e confiança na realização de várias tarefas, em algumas situações, principalmente aquando da passagem pela área da oncologia, a experiência foi maioritariamente observacional.

Em oncologia os procedimentos seguem uma sequência lógica, iniciando-se com a validação do tratamento, através da verificação dos dados do doente – nome, idade, peso e superfície corporal (sendo estes dois últimos fatores importantes para, dependendo do tratamento, calcular a dose de fármaco e volume de solvente a utilizar), número de ciclo de quimioterapia... – em como da análise dos parâmetros bioquímicos do próprio dia, servindo de “luz verde” (ou não) para a realização do tratamento. Depois de confirmado o tratamento, segue-se a impressão do “Mapa de Produção de Citotóxicos” (onde se regista os lotes e validades de cada produto utilizado) e respetivos rótulos (em triplicado), sendo agora possível a preparação dos tabuleiros com os fármacos e meios de diluição necessários. De seguida, os tabuleiros seguem pelo “*transfer*” para o interior da câmara, onde o farmacêutico operador faz uma dupla verificação dos rótulos e produtos do tabuleiro podendo de seguida passar à preparação do citotóxico.

Embora tenha a plena consciência do acréscimo de responsabilidade subjacente ao trabalho e contacto com medicamentos para doentes oncológicos, durante este período, notei que a maioria das atividades realizadas foram observadas, não havendo espaço para a execução prática das mesmas, daí considerar como sendo um aspeto negativo. Ainda assim, foi possível proceder à preparação dos tabuleiros, o registo dos lotes e prazos de validade no mapa de produção, a preparação da medicação oral e pré-medicação, quando necessário. De facto, reconheço que, de forma a amenizar esta dificuldade, foi-me facultada bibliografia relativa à terapêutica oncológica com recurso a anticorpos monoclonais de modo a contextualizar e possibilitar a interligação do que estava a ser feito em termos de terapia com citotóxicos.

4.3. Opportunities (Oportunidades)

4.3.1. Reuniões clínicas

Durante esta experiência curricular, tive a oportunidade de poder assistir e participar em algumas das reuniões clínicas, nas quais era discutido o estado de alguns doentes, verificando se a terapêutica instituída estava a ser efetiva, bem como as eventuais intervenções a realizar com base na sua evolução. Consistiam em encontros entre o médico responsável, um farmacêutico, enfermeiros e uma nutricionista e decorriam, todos os dias, de manhã, relativas aos doentes da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Internamento de Pediatria e, à tarde, as do Internamento de Adultos.

Estas discussões exigiam, por parte do farmacêutico, em conjunto com o estagiário, uma preparação anterior à sua realização, nomeadamente a análise dos parâmetros bioquímicos que constavam dos boletins de análises diários dos doentes, no que diz respeito à quantificação de leucócitos, eritrócitos, plaquetas e outros elementos relevantes para a avaliação da situação clínica (proteína C reativa, creatinina sérica...), permitindo a monitorização e controlo do estado de saúde do doente. Em casos específicos, em que no perfil farmacoterapêutico constava algum antibiótico, era necessário verificar quando é que tinha sido iniciado o tratamento, e garantir que tinham sido realizados os doseamentos necessários, (alertando o médico, se fosse caso disso) comparando desta feita os valores monitorizados com os limites de referência previstos.

Quanto a estas reuniões, considero uma excelente oportunidade na medida em que, pude participar ativamente nestas situações e, possibilitou-me também, de forma autónoma, analisar, de modo crítico, os dados disponíveis, tirando conclusões e discutindo com os próprios farmacêuticos e outros profissionais. Além disso, achei também crucial no sentido em que muitos dos conceitos abstratos apreendidos durante a minha formação académica, se tornaram mais concretos e consegui aplicá-los no contexto real.

4.3.2. Simulação de preparação de citotóxicos

Embora como referi anteriormente, o estágio na área da oncologia tenha sido em grande parte de carácter observacional, no final desta experiência, tive oportunidade de entrar na câmara isoladora, seguindo todas as medidas necessárias (Anexo 4, 5 e 6), e ainda simular a produção de um citotóxico usando apenas solventes para o efeito. Esta oportunidade, de certo modo, compensou a falta de experiência prática relatada pois serviu para ter uma noção, ainda que remota, da realidade dentro da câmara.

4.4. Threats (Ameaças)

4.4.1. Distanciamento farmacêutico-doente

Uma das ameaças que identifiquei foi o notório distanciamento entre o farmacêutico hospitalar e o doente. O contacto entre ambos é inexistente, havendo apenas alguma proximidade no atendimento em serviço de ambulatório que, no caso específico do HCP, serve apenas para dispensar medicamentos a doentes que tenham sofrido acidentes de trabalho. Além disso, a gama de medicamentos cedidos é muito limitada, na medida em que se baseiam, maioritariamente em paracetamol (500 mg), diclofenac – oral (50 mg) e tópico –, pantoprazol (20 mg), tramadol (50 mg) e metoclopramida.

No que diz respeito à validação farmacêutica das prescrições, embora haja acesso ao processo clínico do doente, o método é todo ele informático, nunca presencial, não havendo visitas aos serviços com acompanhamento mais próximo do doente. Efetivamente, considero este fator uma ameaça ao estágio e principalmente à atividade farmacêutica, pois vejo isto como uma forma de desvalorização da profissão e competências da classe de farmacêuticos hospitalares.

4.4.2. Setor de difícil acesso

A dificuldade no acesso à carreira de farmacêutico hospitalar é um ponto que considero ameaçador para um estagiário, na medida em que se torna desmotivador para um indivíduo que está prestes a findar a sua formação académica, saber que, num futuro próximo, a realidade hospitalar se encontra demasiado distante, na medida em que a disponibilidade de vagas e concursos abertos, em cada unidade, é muito inferior à quantidade de candidatos interessados em ocupar os lugares.

Por tudo isto, espero que, futuramente, e com a criação do regime jurídico para a atribuição do título de especialista nas “carreiras farmacêutica e especial farmacêutica” (segundo o Decreto-Lei n.º 6/2020, que entrou em vigor a 1 de março do presente ano), na qual está incluída a área hospitalar, possa aumentar (e melhorar), para além das competências dos profissionais, a disponibilidade de lugares e acesso para os farmacêuticos interessados.

5. Conclusão

Depois de refletir acerca desta jornada curricular, e apesar dos pontos fracos mencionados, considero que foi um período extremamente enriquecedor, na medida em que, me permitiu estabelecer um contacto com uma realidade até então desconhecida, com o apoio de excelentes profissionais que sempre se mostraram cooperantes em cada uma das tarefas desencadeadas e, consegui ainda correlacionar algumas das competências adquiridas ao longo da minha formação.

Realmente, pude entender o que ser farmacêutico num ambiente hospitalar implica, sendo essencial o vasto conhecimento teórico com capacidade de aplicação prática e a proximidade constante com outros profissionais de saúde num mesmo ambiente de trabalho.

Finalmente, posso afirmar que, apesar da curta duração do estágio, esta experiência aumentou o gosto por esta vertente da profissão e a vontade de um eventual ingresso na área.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais**. [Acedido a 1 março 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. (2018) [Acedido a 1 de março de 2020]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
3. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **História**. (2017) [Acedido a 3 março 2020]. Disponível na Internet: <https://www.josedemellosaude.pt/jose-de-mello-saude/historia>
4. CUF - **Rede CUF**. (2017) [Acedido a 3 março 2020]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/cuf/rede-cuf>
5. HOSPITAL CUF PORTO - **O Hospital**. (2010) [Acedido a 3 março 2020]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/porto-hospital/o-hospital/apresentacao>
6. BROU, Maria Helena Lamas *et al.* – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde (2005) [Acedido a 3 março 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar

7. Anexos

Anexo I | KANBAN.


JOSÉ DE MELLO SAUDE

Kanban

Código



* 1 0 0 0 0 0 7 4 8 *

Local

Designação

FENILEFRINA 2,5MG/ML SOL NAS
FR 15ML NAS


Pto. de Encomenda

10

Qtd. Encomenda

50

Anexo 2 | Exemplo de "Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis" (Frente).



Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis

Medicamento: BOCHECHOS DE NISTATINA COMPOSTOS
 Teor em substância activa: 3 000 000 U.I. de Nistatina Forma Farmacêutica: Suspensão oral
 Data de Preparação: _____
 Nº de Lote: ____/____ Quantidade a preparar: 500ml
 Doente/ Serviço: _____
 Médico: _____

COMPOSIÇÃO:

Matéria-prima	Lote Validade	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade p/100ml	Quantidade calculada	Quantidade medida	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
BICARBONATO DE SÓDIO 1,4% 500 ML			F.P.	1.4 g	450 ml			
NISTATINA SOL. ORAL			BP2000	600 000 UI	30 ml			
CLOROHXIDINA (0,10%)+ CLOROBUTANOL (0,50%) [Eludril Classic®]					20 ml			

PREPARAÇÃO:

	Rubrica do Operador
1) Num copo graduado de 500 ml misturar 20 ml de Eludril com 30 ml de nistatina	
2) Junta-se 450ml da solução de bicarbonato de sódio 1,4%	
3) Completa-se o volume até 500 ml	
4) Transferir para frasco de capacidade adequada e rotular	

Colar Rótulo

ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:


Nome do Farmacêutico Responsável: _____
 Assinatura: _____
 Data: _____
 Nome do Farmacêutico Responsável: _____
 Assinatura: _____
 Data: _____
 Nome do Farmacêutico Responsável: _____
 Assinatura: _____
 Data: _____

Nome do Farmacêutico Responsável: _____
 Assinatura: _____
 Data: _____
 Nome do Farmacêutico Responsável: _____
 Assinatura: _____
 Data: _____

EQUIPAMENTO:

Não se aplica.

Anexo 3 | Exemplo de "Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis" (Verso).

**Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis**

JOSÉ DE MELLO SAÚDE

EMBALAGEM:

Tipo de embalagem: Frasco de plástico ou vidro
Capacidade do recipiente: 500 mL

Material de Embalagem	Número de Lote	Origem
Frasco de plástico ou vidro		

PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:

Prazo de utilização: 15 dias após preparação.
Operador: _____

Condições de conservação: Conservar à temperatura de 2-8°C - FRIO.
Operador: _____

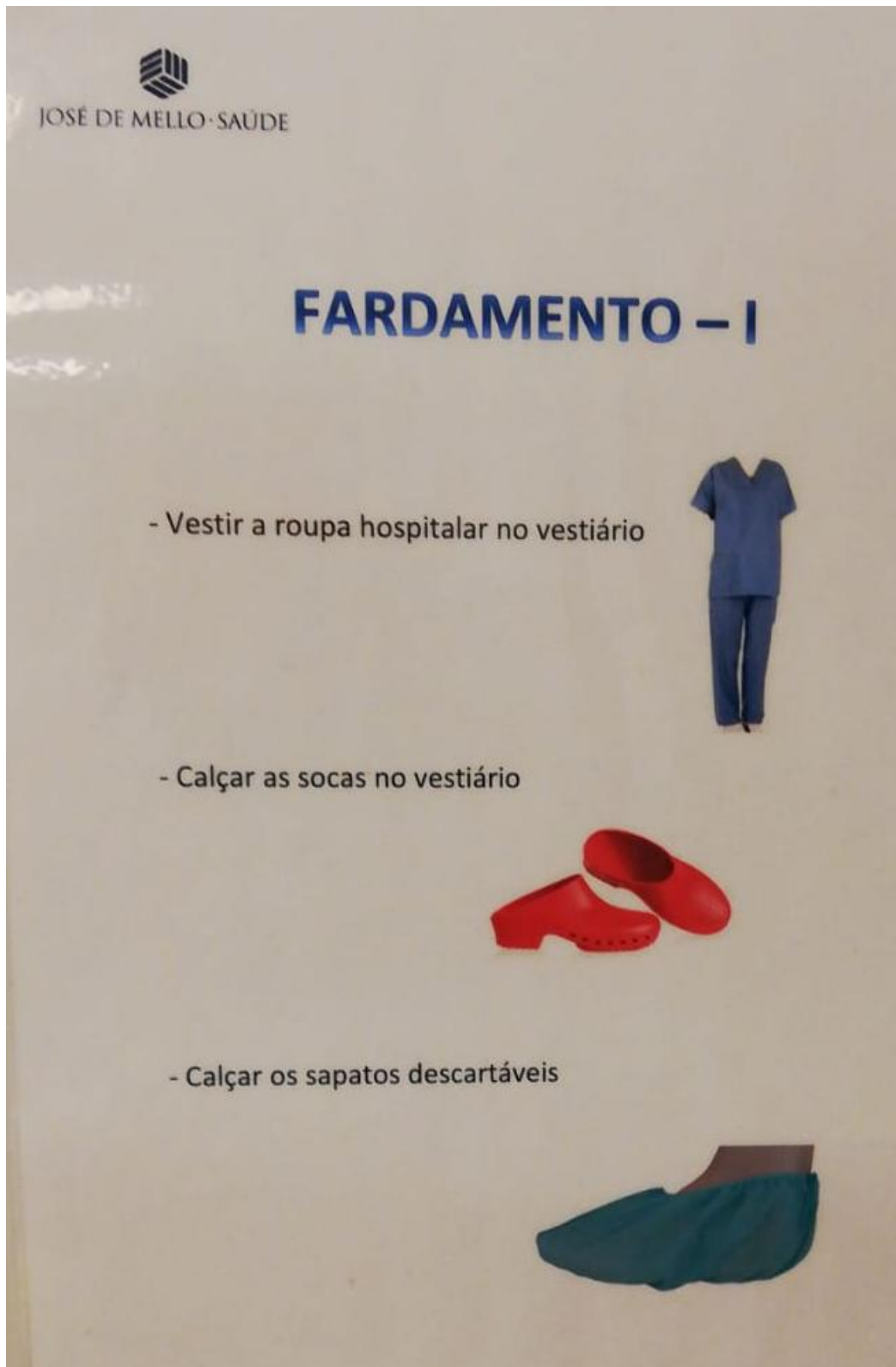
CONTROLO DE QUALIDADE:

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		CONFORME	NÃO CONFORME	
COR	SUSPENSÃO LARANJA OPACO			
QUANTIDADE	500 ML			

Rubrica do Operador _____ Data: _____

Rubrica do Supervisor _____ Data: _____

Referências Bibliográficas:







Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Luciano & Matos – Coimbra

Março - Agosto 2020

Lista de Abreviaturas

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
APCER	Associação Portuguesa de Certificação
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
FLM	Farmácia Luciano & Matos
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAC	Instituto Português de Acreditação
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

Ao longo dos anos, a profissão farmacêutica foi evoluindo e, paralelamente viu-se alterado o papel do farmacêutico perante a sociedade. Se inicialmente os profissionais - designados boticários - se dedicavam essencialmente à preparação oficial de medicamentos, na atualidade, o cenário é muito mais abrangente, sendo que, em qualquer uma das áreas de atividade, o foco principal é comum, o bem-estar do utente. ¹

De entre todas as áreas de atividade farmacêutica, a farmácia comunitária é a mais representativa em Portugal, apresentando-se como o primeiro local ao qual os utentes recorrem para resolver uma qualquer questão de saúde. ¹

De facto, o espetro de ação do farmacêutico comunitário não se limita ao ato de dispensa do medicamento. Dadas as suas elevadas capacidades técnico-científicas e a sua posição privilegiada na sociedade, apresenta uma ampla variedade de responsabilidades, passando pelo aconselhamento farmacêutico, revisão e gestão da terapêutica medicamentosa, a determinação de parâmetros bioquímicos e eventual identificação e sinalização de utentes de risco. ¹

Por tudo isto, o estágio curricular em farmácia comunitária está incluído na etapa final do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sendo essencial, não só como forma de colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos durante os 5 anos de estudo, mas também como forma de preparação do aluno finalista para a vida profissional.

Desta forma, o presente relatório é referente à minha experiência enquanto estagiária, entre os meses de março e agosto de 2020, na Farmácia Luciano & Matos (FLM), sob orientação da Dra. Maria Helena Amado. A sua estrutura assenta no formato de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), expondo, de modo crítico e racional os aspetos mais marcantes deste estágio curricular.

2. FARMÁCIA LUCIANO & MATOS

Situada na Praça 8 de Maio em Coimbra, a Farmácia Luciano & Matos (FLM) encontra-se em funcionamento, ao serviço da população, desde 1929. Em 1995, a direção técnica foi assumida pela Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado, farmacêutica, que dirige uma equipa orientada no sentido de prestar serviços de excelência, de acordo com os padrões de qualidade. ²

Recentemente (outubro de 2019), passou a integrar os grupos *BIDS Circle* e *EZFY* - grupo de compras e serviços, respetivamente – que atuam de modo a apoiar e aprovisionar as farmácias do grupo e, simultaneamente, agem no sentido de facilitar e “normalizar” a vida de utentes portadores de doença crónica. ²

No que diz respeito às instalações, a FLM apresenta, para além da área acessível ao público – zona de atendimento –, uma zona de *backoffice*, constituindo o suporte essencial para o funcionamento de toda a farmácia. Adjacente à primeira, as instalações incluem dois gabinetes de atendimento, um mais direcionado para serviços farmacêuticos e o outro para utilização por colaboradores externos responsáveis por serviços de saúde, nomeadamente consulta de podologia e pé diabético e consulta de nutrição. O *backoffice* inclui um espaço para receção e conferência de encomendas, na qual está também instalado o *robot* – ferramenta-chave no armazenamento e dispensa dos medicamentos para os colaboradores em atendimento-, um laboratório no qual são preparados medicamentos manipulados, instalações sanitárias, área destinada a reuniões, gabinete de contabilidade e escritório para a direção técnica.

3. Análise SWOT



Figura I | Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária. Neste fluxograma está representado, sob forma esquemática, os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças encontrados durante o período de estágio curricular realizado na Farmácia Luciano & Matos.

3.1. Strengths (Pontos Fortes)

3.1.1. Integração na equipa técnica

O sucesso de qualquer instituição é dependente, em parte, de uma saudável relação interpessoal no seio do grupo de colaboradores. A equipa da Farmácia Luciano & Matos apresenta, para além de um nível de profissionalismo notável, um espírito de companheirismo que incluiu cada uma das estagiárias a contar do momento do acolhimento.

Desde o início, todos os elementos da equipa técnica se mostraram recetivos a esclarecer as questões que foram surgindo e disponíveis para, a cada dia, me apoiar em todas as tarefas, de forma a não restarem dúvidas em qualquer situação posterior.

À medida que o tempo foi passando e o grau de autonomia aumentando, tornou-se claro o sentimento de confiança para com cada uma das estagiárias. De facto, a participação em reuniões entre os colaboradores, procurando conhecer a nossa opinião em assuntos de relevo, contribuiu largamente para o elevar do grau de segurança e responsabilidade a cada tarefa desempenhada, culminado na total integração no núcleo da farmácia.

3.1.2. Organização lógica do plano de estágio

O farmacêutico comunitário possui uma série de competências técnico-científico que o tornam num profissional multifacetado, capaz de desempenhar variadas funções no seio da farmácia. Desta forma, e sendo o estágio curricular a etapa anterior à entrada no mercado de trabalho, é lógico que no plano de estágio constem todas essas tarefas.

Toda esta experiência foi previamente delineada pela equipa da FLM de modo a que cada tarefa servisse de base à tarefa posterior permitindo uma sequência lógica dos eventos e um melhor método de consolidação dos conceitos apreendidos. Assim, a fase inicial focou-se no *backoffice*, ao nível da receção e armazenamento de encomendas, no qual foi estabelecido o primeiro contacto com o *software* SIFARMA 2000[®], conseguindo, a partir daí, compreender a logística subjacente à gestão de *stocks* e de reservas, o procedimento em caso de devoluções e ter uma melhor perceção da localização de cada um dos produtos na farmácia, sendo todos estes pontos fulcrais para uma fase posterior de atendimento.

Posteriormente, foram dadas instruções relativas ao gabinete do utente, no qual são realizadas determinações de parâmetros físicos, bioquímicos e fisiológicos (Índice de Massa Corporal (IMC), Bioimpedância, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, Glicémia, Colesterol Total e Triglicéridos), acompanhadas de uma análise dos resultados obtidos, com base na história clínica do utente, seguido do respetivo aconselhamento face aos mesmos.

Finalmente, e antes do primeiro contacto com o público, foram explicados vários aspetos essenciais, nomeadamente o funcionamento do separador referente ao “Atendimento” no *software* (com recurso a uma simulação de modo a garantir a compreensão de todo o processo), uma abordagem aos planos de comparticipação dos medicamentos e diversos tipos de receita médica existentes, e alguns pontos a ter em conta aquando da proximidade com o utente.

Simultaneamente, e já na fase do atendimento ao público, participei no registo de entrada e saída de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, como forma de rastrear todos os produtos destas categorias com o subsequente envio da listagem para o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Além disso, na FLM existe o serviço farmacêutico de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) (no qual pude participar, sob a supervisão de um farmacêutico), criado com o objetivo de auxiliar os utentes que a ele recorrerem, na gestão da terapêutica medicamentosa, quer para melhorar a adesão à terapêutica, simplificar situações de polimedicação ou de regimes terapêuticos de maior complexidade.

Do meu ponto de vista, este planeamento constituiu um ponto forte do estágio, uma vez que, não só demonstrou o interesse por parte da equipa na orientação correta do estagiário, como contribuiu profundamente para que, aquando da etapa no balcão de atendimento, todo o processo de iniciação ter ocorrido naturalmente, após me ter familiarizado com todos os procedimentos teóricos necessários.

3.1.3. Preparação de manipulados

A preparação de um medicamento manipulado por um farmacêutico é uma das valências mais valorizadas no que diz respeito à atividade farmacêutica. Ainda assim, e dado o elevado nível de produção por parte da indústria farmacêutica, com um custo mais baixo, bem como o crescente interesse por uma terapêutica personalizada, específica para cada indivíduo, resultaram numa diminuição na procura às farmácias por medicamentos manipulados.

Todavia a FLM destaca-se por, apesar do cenário mencionado, manter um volume diário razoável de encomendas de medicamentos manipulados tal, que exige um farmacêutico a tempo completo destacado para o laboratório. A natureza destas preparações variam essencialmente entre medicamentos manipulados para uso veterinário e formulações de substâncias que não são comercializadas isoladamente ou em necessidade de

associação de compostos que não existam em nenhuma forma farmacêutica disponível no mercado, sendo portanto necessária a sua preparação.

Durante o estágio pude realizar um dos medicamentos manipulados requisitados, uma Suspensão oral de trimetoprim a 10 mg/mL. O trimetoprim é um agente antibacteriano, pertencente ao grupo das sulfonamidas e, neste caso específico, foi prescrito como profilaxia de infeções urinárias para uso pediátrico. Houve a necessidade de recorrer à manipulação uma vez que, em Portugal, não existe nenhuma formulação disponível contendo apenas o trimetoprim, e por isso com menos efeitos adversos resultantes da toma.

A preparação exigiu o preenchimento da “Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados” (Anexo 1) e do rótulo do preparado (Anexo 2). No primeiro documento (Anexo 1) consta, para além da identificação das matérias-primas e respetivas informações (Nº de lote, Origem, Quantidade Calculada e Quantidade Pesada), outros detalhes pertinentes, nomeadamente o procedimento de preparação, informação acerca do Tipo de embalagem e Prazo de Utilização e Condições de Conservação do Medicamento Manipulado, Parâmetros de Verificação do Controlo de Qualidade (Cor, Odor, Aspeto, Quantidade, pH), bem como o Cálculo do preço de venda, segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho que estabelece o cálculo do preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos manipulados com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e materiais de embalagem.³

3.1.4. Sistema de gestão da qualidade e filosofia KAIZEN

Sendo a farmácia comunitária uma organização que presta serviços à comunidade, é determinante que a qualidade do seu desempenho seja a melhor possível. Apesar da subjetividade do conceito, torna-se necessária a implementação de um conjunto de políticas, objetivos e processos interrelacionados, com vista à obtenção dessa qualidade – Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

Em 2003, a FLM implementou o seu próprio SGQ, certificado segundo a NP EN ISO 9001:2008 pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) – acreditada pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC) – afirmando a conformidade dos seus processos e serviços e garantindo a diferenciação da Farmácia Luciano & Matos enquanto organização.

A procura por uma melhoria contínua foi enaltecida desde o primeiro dia de estágio, com base na filosofia KAIZEN (do japonês KAI (mudança) e ZEN (para melhor)) previamente estabelecida no seio da organização. Esta metodologia, com origem japonesa, assenta nos ideais de que, através do recurso a práticas de baixo custo (nomeadamente *checklists*,

imagens que posicionam cada objeto no seu lugar e tabelas com distribuição de tarefas para cada colaborador) é criado um sistema de gestão que visa a rentabilização do tempo e o reconhecimento dos desperdícios e posterior eliminação, com uma conseqüente otimização dos processos.

Durante o estágio, foi possível familiarizar-me com esta filosofia através da participação em reuniões da equipa técnica, na qual eram estabelecidas as iniciativas a realizar e distribuição de tarefas, objetivos a cumprir e eventuais sugestões de melhoria, permitindo um envolvimento de todos os colaboradores neste processo com vista à melhoria contínua.

3.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

3.2.1. Dificuldade em associar o nome comercial à nomenclatura DCI

Desde o início do MICF e à medida que ia contactando com unidades curriculares nas quais foram surgindo os compostos com potencial terapêutico, que a designação dos mesmos era por denominação comum internacional (DCI) e não designação comercial. A meu ver este método de sistematização de conhecimentos é correto e mais lógico na medida em que enquanto profissional de saúde e agente do medicamento, o nosso foco tem de ser na molécula e no mecanismo de ação da mesma e portanto o que faz sentido é o estudo ser feito por molécula, conhecendo-a e não associá-la a um nome de marca, até porque com o surgimento dos genéricos essa própria designação acaba por ser “desnecessária”.

No entanto, foram várias as situações durante o estágio em farmácia comunitária nas quais o utente se referia ao nome de marca (muitas das vezes não se referindo a ele da forma mais correta), criando uma certa falha de comunicação e por vezes uma demora no atendimento. Ainda assim, considero que este aspeto menos positivo foi mais notório na fase inicial de contacto com o público, na medida em que, ao longo do tempo consegui recorrer a estratégias que me permitissem a identificação mais rápida dos medicamentos e melhorar o meu desempenho a cada atendimento.

3.2.2. Obstáculos no aconselhamento e dificuldade em algumas áreas de conhecimento

Ao longo do estágio na FLM, e principalmente aquando do início da etapa no atendimento ao público senti alguma dificuldade na abordagem ao público no que toca ao aconselhamento farmacêutico. Considerando as competências referente ao aconselhamento

que distinguem o farmacêutico no seu papel enquanto profissional, esse obstáculo causou um certo constrangimento pois entendi que durante os anos teóricos não houve incidência suficiente neste campo e que, de facto, teria sido necessário.

Efetivamente esta dificuldade foi mais notória em algumas áreas de conhecimento específicas nas quais, apesar de possuir alguns conhecimentos, considero que devia ter sido dada uma maior importância ou dedicado mais tempo (através de uma abordagem mais prática) durante os anos de estudo anteriores, destacando a Dermofarmácia e Cosmética e a Área dos Produtos de Uso Veterinário.

Porém, no decorrer destes meses de estágio foi incansável o papel da equipa da FLM que, para além da prontidão que revelou na explicação de alguns pontos-chave nestas áreas, fez questão de, nomeadamente na Dermocosmética, despende tempo em dar-nos a conhecer cada uma das gamas das diferentes marcas existentes. Este esclarecimento resultou, daí em diante, numa simplificação do processo de recomendação para uma indicação em particular, diante de um número tão vasto de produtos pertencentes a uma área de interesse em ascensão.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Inovação e avanço tecnológico

A Farmácia Luciano & Matos pauta-se, não só pela sua política de qualidade certificada, mas também pela vontade em manter-se frequentemente atualizada, prezando pela inovação que, irremediavelmente, culmina numa melhor qualidade do serviço prestado à população.

Assim, o *robot* é provavelmente a tecnologia que, visualmente apresenta um maior destaque. Através de uma sincronização com o SIFARMA 2000®, começa por apresentar uma função única aquando da receção de encomendas, na qual os produtos são introduzidos manualmente e ordenados de acordo com o prazo de validade, permitindo, simultaneamente uma gestão de *stocks* eficaz, com menor probabilidade de erros. Ao nível do atendimento, o *robot* é também um instrumento que otimiza a dispensa de medicamentos, tanto ao nível do tempo necessário, como em termos de minimização de erros, nomeadamente aqueles relativos à substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem.

Adicionalmente, e também no momento do atendimento, o *Cashlogy* é uma única caixa de pagamento automático, usada por todos os colaboradores e que automatiza todos os pagamentos em dinheiro, diminuindo a ocorrência de perdas de dinheiro ou erros de

cálculo do troco, sendo também capaz de identificar eventuais fraudes com moedas e notas falsas.

Esta inovação traduzida em ferramentas do dia-a-dia, a meu ver, não retiram trabalho nem credibilidade ao profissional mas, ao invés, melhoram o seu desempenho ao aumentarem a eficiência das suas tarefas, resultando numa maior rentabilização do tempo e, conseqüentemente, um aumento do grau de satisfação do utente.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Pandemia COVID-19

O ano de 2020 ficou marcado não só pelo meu estágio curricular mas também pela tragédia pandémica que abalou todo o globo e que fez o Mundo parar – COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*).

Esta pandemia alterou todo o cenário habitual referente a um estágio em Farmácia Comunitária e, se numa fase mais avançada da experiência constituiu uma mais-valia por se tratar de uma situação extraordinária e que gerou uma necessidade de mudança rápida e um processo de adaptação atípico, no início, considero que foi uma ameaça a toda esta experiência.

Na verdade, o iniciar dos alertas (março de 2020) coincidiram com os primeiros dias de prática na FLM o que resultou num começo deveras agitado, com o aumento desmedido da procura de máscaras cirúrgicas, luvas e soluções desinfetantes e das constantes dúvidas, (quer por via telefónica ou presencialmente), por parte da comunidade acerca do que estaria por vir, face à informação gerada nos meios de comunicação social.

Passadas duas semanas do começo da experiência na FLM, e com o agravar da situação a nível nacional, o estágio foi suspenso por tempo indeterminado (tendo recomeçado logo após o levantamento do estado de emergência nacional, em maio). Esta interrupção, por ter ocorrido numa fase inicial do processo de aprendizagem, prejudicou o meu desempenho, na medida que, após os dois meses de pausa, foi quase necessário o reiniciar de tudo com a agravante de terem surgido alterações significativas no dia-a-dia da farmácia, fruto da pandemia instalada.

Adicionalmente, face à necessidade de distanciamento social e a proibição de aglomerações de pessoas, não foi possível a participação em formações de carácter presencial que, em anos anteriores, constituíram uma mais-valia para o nosso desenvolvimento enquanto estagiários.

Por fim, a habitual circulação de turistas com diversas proveniências (dada a localização central da FLM) ficou comprometida, já que a COVID-19 gerou uma inevitável redução do turismo nacional e internacional, contribuindo para um impacto negativo no fluxo de utentes à farmácia.

3.4.2. Desvalorização do medicamento e do farmacêutico

Nos dias de hoje, os indivíduos têm vindo a demonstrar um crescente interesse e preocupação relativamente à sua saúde com maior recurso a hábitos de vida saudáveis. Se por um lado, estas práticas constituem dados positivos e animadores, por outro, a desinformação acerca de determinados temas que os utentes teimam em assimilar como verdades absolutas colocam em causa, em diversas situações, a credibilidade do farmacêutico.

Aliado a este facto, a existência de outros locais que não as farmácias, destinados à venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fez aumentar a competitividade no mercado e, infelizmente, diminuir a ida dos utentes às farmácias. O fornecimento em massa para estes locais, possibilitam irremediavelmente uma maior flexibilidade de preços, impossíveis de praticar numa farmácia, acabando por se tornar em locais de maior atratividade para o indivíduo. Ainda assim, apesar dos PVPs praticados, a formação dos colaboradores destas superfícies não é, de forma alguma, equiparável à de um farmacêutico, de modo a que a cedência do medicamento a par de um aconselhamento permita o seu uso seguro e uma terapêutica eficaz.

Por tudo isto, e ainda que estes fatores afetem a profissão farmacêutica, cabe ao próprio farmacêutico, cada vez mais, diferenciar-se, marcar a sua posição e salientar progressivamente o seu valor, de modo a que os utentes passem a tomar decisões mais conscientes e, acima de tudo, confiem nele e procurem o serviço que garante uma maior salvaguarda da saúde pública.

4. Casos Clínicos

Ao longo destes meses de estágio curricular na FLM foram várias as situações em que o meu papel enquanto futura farmacêutica foi colocado à prova, no qual tive de assumir uma posição e, com base nos conhecimentos apreendidos durante o MICEF, intervir (sempre com sob o olho atento dos membros da equipa técnica da farmácia), aconselhando o utente acerca do que seria a melhor alternativa. Seguem, em seguida, exemplos de casos práticos que surgiram ao longo da experiência e é descrita a forma como procedi em cada um deles.

Caso Clínico I

Utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos de idade, dirige-se à farmácia, pedindo aconselhamento para a sua filha de 10 anos que a acompanha e apresenta umas “pequenas borbulhas” associadas a vermelhidão e prurido na zona do peito.

Após uma simples conversa depreenhi que a reação seria provavelmente uma consequência de uma reação alérgica ao sol, não apresentando grande extensão nem qualquer porção exsudativa, sendo a principal preocupação o prurido permanente.

Assim, decidi indicar a aplicação de Fenegan® (20 mg/g) em creme, que contém prometazina, um agente anti-histamínico que atua ao nível dos recetores H1, inibindo-os, e impedindo que a histamina – mediador inflamatório – se ligue, diminuindo, desta forma, a reação do organismo através do surgimento de sinais e sintomas, especificamente vermelhidão e prurido.⁴

Como forma de prevenir uma reincidência ou um agravar da situação, aconselhei a diminuição da exposição solar, referindo a importância da utilização de proteção solar nas zonas do corpo expostas ao sol, não só no Verão ou nas idas à praia, mas também no rosto, durante o resto do ano.

Adicionalmente, e para solucionar a principal inquietação relatada, aconselhei a aplicação de uma água termal no sentido de aliviar o desconforto do prurido, através da sua ação calmante, melhorando o desempenho do tratamento tópico.

Caso Clínico 2

Utente, do sexo feminino, com cerca de 70 anos, entra na farmácia a caminhar com alguma dificuldade. Apresenta uma embalagem de naproxeno 500 mg e pede outra embalagem igual para as dores no joelho.

Dada a situação, questioneei-a acerca da frequência com que tomava o medicamento (de modo a entender se se tratava de uma toma crónica), ao que a utente me diz que a requerida seria a quarta embalagem seguida e que foi o médico do serviço de urgência que prescreveu após uma queda, há já alguns meses, sem ter referido a duração do tratamento. Afirma que foi o único medicamento que lhe aliviou as dores, mas que, ainda assim, sente necessidade de continuar a tomar pois as dores que tem são insuportáveis e, que ultimamente tem sentido azia e halitose.

O naproxeno é um composto pertencente ao grupo dos Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs), caracterizado pelas suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, resultantes da sua ação sobre as isoformas da enzima Ciclo-oxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2, respetivamente), bloqueando-as. Através desta ação inibitória, a síntese de prostaglandinas e outros mediadores vai ser impedida, de modo a minimizar o processo inflamatório. Contudo, as prostaglandinas são também necessárias noutros processos fisiológicos, nomeadamente na produção da mucosa gástrica, como forma de minimizar a agressão das paredes do estômago pelo suco gástrico (de pH ácido) e eventual ocorrência de úlcera gástrica. O uso prolongado ou o recurso a doses elevadas de AINEs pode contribuir para um aumento da ocorrência de úlceras, cujos sintomas podem passar por azia, halitose e desconforto epigástrico.⁵

Tendo em conta o relato, optei por primeiramente explicar à utente que o naproxeno (500 mg) é um Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM) e, como tal, só poderia ser cedido perante uma prescrição válida do médico. Acrescentei que o tratamento prolongado está reservado para situações específicas (designadamente artrite reumatóide e osteoartrite) e portanto, de acordo com o relatado não seria essa a condição. Além disso, aliado ao facto de as dores persistirem, os sintomas relatados (azia e halitose) são indicativos de que o tratamento terá de ser interrompido, e que portanto a melhor opção será consultar o seu médico de modo a avaliar a situação, realizar algum exame que eventualmente seja necessário e decidir qual a melhor opção terapêutica.

A escolha para a apresentação deste caso prático não foi feita ao acaso, na verdade, foi referido com o intuito de demonstrar a importância do papel do farmacêutico, na medida em que a sua responsabilidade não se reduz apenas à cedência de um medicamento, mas também a avaliar a situação, não ceder o medicamento se esta for a atitude certa a tomar e procurar esclarecer o utente e orientá-lo para uma solução.

5. Conclusões

O estágio curricular na Farmácia Luciano & Matos que marcou o final da etapa como estudante e antecede a entrada no mundo trabalho mostrou ser muito mais enriquecedor do que o que seria expectável. A curiosidade acerca desta experiência antevia uma excelente oportunidade para aprender junto de quem há muitos anos trabalha na área, e alargar, em grande escala, os conhecimentos teóricos até então obtidos, ainda assim, foram superadas todas as expectativas tendo, a meu ver, desenvolvido ainda capacidades de comunicação que serão úteis no futuro, tanto a nível profissional como pessoal.

Esta experiência na FLM permitiu-me ainda ter uma noção mais realista acerca da noção da importância do farmacêutico e de todas as potencialidades que o seu papel em farmácia comunitária acarreta, naquele que é o primeiro recurso dos indivíduos aquando de uma questão de saúde.

A meu ver, a grandiosidade da profissão farmacêutica é inegável, no entanto, considero que, para muitos, esta noção não está assim tão presente. Contudo, enquanto futura farmacêutica considero que esse eventual reconhecimento do seu valor, partirá das nossas iniciativas e provas da nossa diferenciação enquanto grupo de profissionais.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais**. [Acedido a 29 julho 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. FARMÁCIA LUCIANO & MATOS – **Manual da Qualidade**. Rev. 2 (2020)
3. INFARMED – Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho de 2004. [Acedido a 13 agosto 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d
4. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento: Fenergan 20 mg/g Creme** [Acedido a 14 julho 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento: Naproxeno 500 mg** [Acedido a 17 julho 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

7. Anexos

Anexo I | Ficha de preparação de medicamentos manipulados: Suspensão oral de trimetoprim a 10 mg/mL.



farmácia Luciano & Matos

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Suspensão oral de Trimetoprim a 10 mg/ml

Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém 1 g (ml) de trimetoprim.

Forma farmacêutica: suspensão

Data de preparação: 05/08/2020

Número de lote: 13220

Quantidade a preparar: 200 ml

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Trimetoprim	170582-J-2	Acofarma	Ph. Eur. 9.1	1g	2g	2,001g	f	NY
SyrSpend® SF pH4 (cereja)	1913113	Fagron	SPC	q.b.p. 100ml	q.b.p. 200ml	204g	f	N

Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material.	f
2. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.	f
3. Adicionar uma pequena quantidade de SyrSpend® SF pH4, de modo a formar uma pasta homogénea. (Não esquecer de agitar o frasco de SyrSpend® SF pH4 antes de usar!)	f
4. Adicionar pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 em porções geométricas, agitando após cada adição de forma de obter uma suspensão homogénea.	f
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	f
6. Lavar o almofariz com pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 com e juntar à proveta, até perfazer o volume de 200 ml.	f
7. Transferir para um frasco de vidro âmbar.	f
8. Fechar o frasco e rotular.	f
9. Lavar e secar o material utilizado.	f

Aparelhagem usada: Balança BL.01

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de Vidro Âmbar

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Frasco de vidro âmbar	200557-X-1	Acofarma
Tampa com abertura para seringa	4611-19	José Mestre

Capacidade do recipiente: 250 ml

Operador: f

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em local seco e fresco, no recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.

Operador: f

Prazo de utilização: 90 dias

Operador: f

Rotulagem



1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo


Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (procações de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: f

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (p/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Trimetoprim	100g	7,72 €	1g	0,0772 €	x 2g	x 2,2	= 0,34 €
SyrSpend® SF pH4	510g	30,42 €	1g	0,0596 €	x 204g	x 1,6	= 19,47 €
Total Matéria-Prima (A)							= 19,81 €
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor		
Valor referente à quantidade base	Suspensão obtida por incorporação de subst. ativa em sist. pre-prep. industrial/	100 ml	5,05€	x 3	=	15,15 €	
Valor adicional		100 ml	x 5,05€	x 0,005	=	2,53 €	
Total da Manipulação (B)							= 17,68 €
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
Material de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor			
Frasco vidro âmbar 250 ml	0,46 €	x 1	x 1,2	=	0,55 €		
Tampa com orifício para seringa	0,15 €	x 1	x 1,2	=	0,18 €		
Total de Material de Embalagem (C)							= 0,73 €
P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:							
Soma de (A) + (B) + (C)		Factor multiplicativo				Valor	
38,22 €		x 1,3				= 49,69 €	
					I. V. A.	+ 2,98 €	
					(D)	= 52,67 €	
DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:							
Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor				
(E)							
PREÇO FINAL: (D) + (E)							52,67 €
Operador: 		Supervisor: 					

Anexo 2 | Rótulo do Medicamento Manipulado referente à Suspensão Oral de trimetoprim a 10 mg/mL.

 Farmácia Luciano & Motos Rua da Felicidade Município de São Paulo, Estado de São Paulo Rua do Mato, 40 - 42 - Jd. São João Colúmbia Tel: (11) 2393221-073 - Fax: (11) 239324112		
Lote: 13220	Data: 05/08/2020	Preço: 52,67€
Fonte:		
Médico: Dr.		
200 ml de SUSPENSÃO ORAL DE TRIMETOPRIM A 1% (m/V) (100 ml de suspensão contém 1 g de trimetoprim)		
Posologia: Administrar 2,2 ml uma vez ao dia OU segundo indicação médica.		
Medicamento para administração oral. Mantenha fora do alcance das crianças.		
Conservar a uma temperatura entre os 2 e os 25°C, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.		
Agitar bem antes de usar. Poliquilizar nº: 05/11/2020		

f. 05/08/2020

Parte III

Monografia

**“Paediatric Drug Development and
Formulation Design – a Regulatory
Perspective (European Medicines Agency vs
Food and Drug Administration)”**

Sob orientação da

Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino

List of Abbreviations

API	Active Pharmaceutical Ingredient
BPCA	Best Pharmaceutical for Children Act
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CQAs	Critical product quality attributes
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EU	Europe
EuPFI	European Paediatric Formulation Initiative
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
GRiP	Global Research in Paediatrics
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MA	Marketing Authorisation
MAA	Marketing Authorisation Application
MAH	Marketing Authorisation Holder
NIH	National Institute of Health
PAC	Paediatric Advisory Committee
PD	Pharmacodynamics
PDCO	(EMA's) Paediatric Committee
PeRC	Paediatric Review Committee
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmacokinetics
PmRN	Paediatric Medicines Regulator's Network
PPSR	Proposed Paediatric Study Report
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PREA	Paediatric Research Equity Act
PSP	Paediatric Study Plan
PUMA	Paediatric-use Marketing Authorisation
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profile
R&D	Research and Development
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPC	Supplementary Protection Certificate
STEP	Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics
US	United States
USPFI	United States Paediatric Formulation Initiative
WHO	World Health Organization
WR	Written Request

Resumo

O investimento no desenvolvimento farmacêutico de medicamentos para uso pediátrico representa uma minoria comparativamente ao que se verifica para os adultos, devido a várias condicionantes específicas deste grupo etário, obrigando, ao longo dos anos, à utilização *off-label* de medicamentos cujas indicações aprovadas não incluem o uso em crianças.

Esta escassez de resultados provenientes da investigação pediátrica limitam a obtenção de informações de segurança e eficácia, bem como de formulações apropriadas à pediatria, podendo mesmo originar consequências nefastas para as crianças.

Foi então necessário criar regulamentação que estabelecesse a obrigação de realização de ensaios pediátricos como forma de originar produtos de qualidade e com segurança e eficácia comprovadas e, adicionalmente, concedesse incentivos financeiros à indústria farmacêutica que atenuassem este atraso face ao desenvolvimento de medicamentos para a população adulta. As primeiras iniciativas regulamentares foram levadas a cabo nos Estados Unidos da América, pela *Food and Drug Administration* (FDA), no início do século XX e que vigoram até hoje. A nível europeu (por parte da Agência Europeia do Medicamento, do inglês EMA), surgiu mais tarde e com inspiração americana, a *Paediatric Regulation*, com algumas semelhanças em termos de âmbito legal mas com algumas cláusulas adicionais, emergindo a partir daí uma maior colaboração entre ambas as agências reguladoras.

A par da legislação implementada surgiram formas farmacêuticas (por exemplo, mini-comprimidos e formas orodispersíveis) mais adequadas à população pediátrica, aumentando assim a disponibilidade de formulações, sendo, no entanto, necessária uma análise *case-by-case* de modo a garantir a melhor opção terapêutica para a criança em específico.

Esta monografia visa abordar o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico, sob o ponto de vista regulamentar, comparando as medidas implementadas pela EMA e FDA, segundo uma análise dos fatores determinantes, limitações, oportunidades e desafios (do inglês, *drivers, restraints, opportunities* e *challenges*) adjacentes.

Palavras-chave: Desenvolvimento de medicamentos pediátricos; Regulamentação Pediátrica; *Food and Drug Administration* (FDA); Agência Europeia do Medicamento; Formulações apropriadas à idade.

Abstract

The investment in the pharmaceutical development of medicines for paediatric use represents a minority when compared to that one made for adult population. This is ascribed to several constraints specific of this age group, which has led, over the years, to the off-label use in children of medicines whose approved indications do not include the use in children.

The lack of results from paediatric research has limited the information about the safety and efficacy, as well as age-appropriate paediatric formulations, and may even lead to harmful consequences for children.

The creation of regulations establishing the obligation to conduct paediatric trials was deemed necessary as a means of producing products of proven quality, safety and efficacy and, in addition, to set forth financial incentives for the pharmaceutical industry and reduce this delay in the development of medicines for the adult population. The first regulatory initiatives were carried out in the United States by the Food and Drug Administration (FDA) at the beginning of the 20th century and, nowadays, they are still valid. In the European context (through the European Medicines Agency, EMA), the Paediatric Regulation was further released, under American inspiration, with certain similarities in terms of legal scope but with some additional adjustments, which has pushed a closer collaboration between both regulatory agencies.

Along with the implemented legislation, some pharmaceutical forms (e.g. mini-tablets and oro-dispersible forms) more adapted to the paediatric population have emerged, increasing the availability of age-appropriate formulations. However, a case-by-case analysis is needed to ensure the best therapeutic option for the specific child.

This monograph aims at discussing the development of medicines for paediatric use from a regulatory perspective, comparing the policies adopted by the EMA and FDA, following an overview of the drivers, restraints, opportunities and challenges.

Keywords: Paediatric drug development; Paediatric regulation; Food and Drug Administration (FDA); European Medicines Agency (EMA); Age-appropriate formulations.

Introduction

Paediatric drug development encompasses all steps in a process that starts with the active pharmaceutical ingredient (API) and ends up with a quality paediatric drug product. This whole procedure considers a series of pharmaceutical aspects, which determine the suitability of the medicine for the intended use, considering the administration either by the child or (if applicable) the adult carer. ¹

During the pharmaceutical development, it is necessary to take into account several characteristics of the formulation design, in particular the composition, dosage form, route and frequency of administration, administration device and instructions for use of the drug, all of which are invariably different from those considered for the development of a drug to be used in adults. ^{1,2}

The development of a quality paediatric pharmaceutical product is linked to the rigour of its production process and, according to the ICH Q8 guideline on pharmaceutical development, it is essential to have an approach that ensures the continuous improvement of that process - quality by design (QbD). Accordingly, a quality target product profile (QTPP) is *a priori* established, considering the specific characteristics of the group for which the product is intended. Then, based on the QTPP, critical product quality attributes (CQAs) are defined, as well as formulation design parameters that influence these attributes. ^{1,3}

In this way, the implementation of the QbD approach in the field of medicines for paediatric use will facilitate the design of pharmaceutical development allowing an enhanced understanding and continuous improvement of processes throughout the life cycle of the product. ^{1,3}

For all these reasons, and given the complexity of the whole development in recent decades, it has been necessary, from a regulatory point of view, to create directives to improve the quality, safety and efficacy of paediatric medicines.

Paediatric Drug Development

I. Drivers

Throughout history, the paediatric population has been neglected in what concerns the research and development of medicines specific tailored for this particular group. As early as 1968, SHIRKEY described this group as "therapeutic orphans", due to the scarcity of research and specific legislation, as well as the lack of appropriate formulations for this age group compared to the adult population. ⁴

The absence of a regulatory basis demanding research on effectiveness and safety in children and considering them as individuals with particular and distinctive characteristics has resulted in several disastrous events over the years, some of which even entailing fatal outcomes.

One of the first examples was reported in 1938, involving the administration of the antibacterial Elixir Sulfanilamide to children. This antibacterial agent was already used in adults, in tablets and capsules. However, in order to adapt the dosage form to the paediatric population (as a way to overcome their difficulty in swallowing these dosage forms), a liquid formulation was marketed. The Elixir Sulfanilamide contained an excipient – diethylene glycol – which was the cause of more than 100 paediatric deaths. ⁵

Furthermore, in the 1950s, the thalidomide disaster, globally known to have led to irremediable malformations in thousands of babies whose mothers, during pregnancy, took advantage of its anti-emetic properties, proved that in addition to the urgent need for paediatric research, it was also essential to ensure safety regarding drug teratogenesis. ⁶

Given this lack of paediatric information, it is reasonable to assume that, in many circumstances, children end up taking medicines intended for use in adults, whose indication is therefore not approved, as described in the summary of product characteristics (SmPC) – off-label use. ⁷

Statistically speaking, the off-label use of paediatric drugs worldwide was, until the end of the 90's, beyond 50%, being particularly regular in neonatology and intensive care, and this practice decreased with the increase in paediatric age. ^{8, 9, 10}

This trend has irreversibly led to a reduced degree of safety and is often associated with an increased incidence of adverse reactions, as no studies have been carried out to substantiate its effectiveness and safety in this particular population. ¹¹

Therefore, it has proved essential to regulate and define the tools necessary to obtain reliable information and to ensure the quality, safety and efficacy of medicines for paediatric use.

2. Restraints

The paediatric population comprises individuals from birth to adulthood. The definition is globally accepted, varying in some situations at the age threshold of belonging to the group: while in Europe a child "becomes" an adult at 18 years of age, in the United States of America (US), the adulthood is reached at 16 years of age.

Actually, in clinical and regulatory terms, and given the heterogeneity of this population, there was a need to subdivide it into age groups, in order to simplify the understanding between international entities, in the context of paediatric clinical trials. Thus, ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) has defined "infants and toddlers" (1-23 months), "children" (2-11 years) and "adolescents" (12-18 years).¹²

In the European context, the European Medicines Agency (EMA) has added to this definition, the subdivision of the category "children" into "preschool" (2- 5 years) and "school" (6-11 years), as a way of classifying children according to their ability to swallow solid oral pharmaceutical forms, thus aligning itself on the ideal concept of formulating specific medicines that are as appropriate as possible for each group of individuals.¹³

Nevertheless, such definitions are based on a chronological age classification, which often do not enable a strict characterization. Indeed, age is not the most appropriate parameter to sort, since there are other crucial factors that should be overall considered, namely the degree of organ development, the pathophysiology of the clinical condition and the intrinsic characteristics of the compound with therapeutic potential.¹²

For this reason, the difficulty in defining the paediatric age represents a relevant restriction to the design and development of medicines for use in children, since the individual's degree of maturity plays a central role in various aspects inherent to a formulation and is not directly associated with the child's age.

Besides, clinical studies which serve as a reliable source of information for the use (or not) of medicines in children are limited and there is no interest from the pharmaceutical companies to invest in this group of patients over adults (in the absence of paediatric studies, there is a need to resort to the often erroneous extrapolation of results obtained from trials in adults). Actually, childhood is a relevant period for carrying out clinical trials, since episodes of disease (e.g. colds and gastroenteritis) often occur, although usually for a short period of time. Yet, despite the fact that children are the future of humanity, they only represent about 26% of the total population, so it is challenging to recruit patients for clinical

trials in order to obtain a representative sample of the affected population, able to originate statistically relevant data.^{14, 15, 16, 17}

Conducting paediatric trials demands ethical requirements and these can only be achieved if it is proven that there will be a therapeutic benefit for the children involved, under the consent of the parents or legal representatives, depending on the child's age. This adult participation in clinical research on paediatric medicines is an additional aspect when compared to other medicines, which makes the process even more complex.¹⁸

An additional element that has been limiting the development of medicines for this age group and, to a certain degree, causing harmful consequences for users, is the mistaken idea that "children are small adults". The difference between these individuals is not only the size and/or surface area of the body. The distinct degrees of development and maturation of the organs also make different the way the drug acts within the body (pharmacodynamics – PD) and the way the body itself reacts to its presence (pharmacokinetics – PK). Regarding formulations, it is also essential to understand that a dosage form suitable for an adult may not be acceptable for a child, because cognitive abilities and even individual preferences are not comparable.² However, under the guidelines of some regulatory entities (namely EMA, FDA and ICH), it is possible, in certain situations, to extrapolate data obtained from studies in adults or older paediatric groups, provided that the course of the disease and the effects of the drug on the body are similar among the compared groups.^{12, 19}

All these factors justify the delay of paediatric drug development when compared to the processes regarding to medicines for use in adults, and so it became imperative to consider the adoption of legislation to overcome these restraints.

3. Opportunities

a) Global perspective

The scarcity of medicinal products suitable for a safe and effective use in the paediatric population and the negative repercussions due to the lack of specific information of these products, which often leads to off-label use, have globally highlighted the need for tools to minimise the risks to this population through the regulation of clinical trials in children. The ICH, whose main objective is the harmonization of regulatory standards among nations, and which encompasses several industry associations and regulatory agencies from around the world (with Europe, USA and Japan as founding members, to which others have been added over the years) developed in 2000, the "ICH E11 guideline on clinical

investigation of medicinal products in the paediatric population”. Although this is a document aiming at recommending rather than establishing obligations, and which has not generated significant results in terms of paediatric applications, was an indispensable means in the paediatric investigation process.^{12, 20}

According to this guideline, children, like adults, have the same right to receive medicines adjusted to them, so that they can receive the most appropriate therapy from appropriate studies, without compromising their well-being. It is therefore the responsibility of the regulatory authorities to establish paediatric development programmes to ensure that children are protected throughout the research plan.²⁰

In 2017, this guideline was updated with the introduction of the concept of Modelling and Simulation (M&S), which adds an adaptation to the extrapolation process in order to, firstly, overcome the difficulty of paediatric recruitment in clinical trials and, secondly, reduce the risk of children's involvement in the studies, without questioning the truthfulness of the information obtained, influencing, to a certain extent, the methodology of clinical trials.¹⁹

In 2010, the World Health Organization (WHO), in partnership with EMA (EU), FDA (US) and the Japanese regulatory authority (Japan), created the Paediatric Medicines Regulator's Network (PmRN), a network to improve collaboration among regulators by encouraging discussion and sharing of information concerning the regulation of paediatric medicines.²¹

Currently, with regards to the implementation of regulatory legislation for paediatric medicines, and in terms of their pharmaceutical development, the most impacting regulatory initiatives have been carried out by the FDA (Food and Drug Administration) and EMA, regulatory bodies of the US (United States) and Europe respectively. In other regions, despite some regulatory advances, they are not considered significant.^{22, 23}

b) Europe (European Medicines Agency)

According to the European legislation, the objective of developing a system that would allow the inclusion of children, in a rational and safe manner, in the pharmaceutical development process of products tailored for them, is a reality that has long been arising. However, the initiatives carried out have not proved to have the desired effect on the quantity and quality of paediatric information required for these medicines. As a result, in 1997, the European Commission (EC) brought together a group of experts on paediatric medicines from EMA, raising awareness that was essential to strengthen the regulation of these products. In this way, significant results could be achieved by creating a system of

incentives that would provide a reward for those who invest in the development of paediatric medicines.^{2, 24}

Paediatric Regulation

In response to this need and with reference to pioneering US paediatric policies, European Directive N°. 1901/2006 on medicinal products for paediatric use entered into force in Europe in 2007, also known as Paediatric Regulation.²⁵

The implementation of this directive was envisioned to improve the accessibility of medicines for individuals under 18 years old, without compromising the access of adults to these products or the well-being of children, requiring the investigation of safety and efficacy with the achievement of quality age-appropriate medicines.^{1, 26}

This regulation requires the candidate marketing authorization holder (MAH) to develop a Paediatric Investigation Plan (PIP) as part of the marketing authorisation application (MAA), in order to generate the required information to prove and determine the conditions under which their medicine has the potential to be used safely in the paediatric population. Thus, the pharmaceutical industry is now forced to take into account the paediatric population when planning research into any new medicinal product for paediatric use or new indication, pharmaceutical dosage form or route of administration of a previously authorised medicinal product, whether it is protected by intellectual property rights (patent or a supplementary protection certificate (SPC)) or not.^{12, 25, 27}

Paediatric Investigation Plans

A paediatric investigation plan (PIP) is a research and development (R&D) plan which describes the measures taken to obtain information on the quality, safety and efficacy of a medicinal product in all relevant paediatric groups, including pre-clinical, clinical and quality studies, and the timings in which these trials will be conducted and the results collected. This process does not include generic, biosimilar, well-established use, traditional herbal or homeopathic medicinal products.²⁵

Considering that the submission of the plan is the first instance in which the eventual MAH contacts the regulatory agency (EMA), it is expected that the document will be as detailed as possible in order to avoid any disagreement between the two parties and thus facilitate the progress of the whole process.²⁸

Its structure, more specifically the quality section, describes the measures that will allow the formulation to be adapted to the target paediatric subgroup. This approach will

increase the acceptability of the formulation by the end-user, thus allowing better compliance with the desired therapeutic plan. This is in alignment with the ICH Q8 guideline elements, specifically on the definition of the quality target product profile (QTPP) and considering the potential critical quality attributes (CQAs).^{3,27}

The system of obligations established through the Paediatric Regulation, which determines the submission of a PIP, has generated unquestionable improvements with regards to paediatric investigation. In 2017, around 267 new drugs were approved for paediatric use, with the authorisation of 43 new paediatric appropriate dosage forms, significantly improving the availability of paediatric options, with a consequent reduction of the off-label use.²⁹

Waivers and deferrals

Despite the mandatory requirement to perform paediatric studies, according to the Paediatric Regulation, there are situations where it is possible to waive the submission of the PIP and the trials – waiver – or in other situations, to propose its postponement – deferral.

The first case is considered when one or more of the following situations occur: the drug (or class of drugs) in question has the potential to be unsafe or ineffective when used in paediatrics, or the condition for which it is intended does not occur in any of the paediatric groups, or, finally, if the drug does not represent a therapeutic benefit in relation to the other alternatives available for the paediatric disease. This particularity aims to ensure that paediatric research is guided by the interests and specificities of children and thus avoids unnecessary studies.²⁵

On the other hand, in many circumstances (over 80% of cases), and when duly justified, the delay in initiating paediatric studies is admitted. This deferral occurs most often to ensure that all ethical requirements associated with paediatric research are established, i.e. in this way, studies in children are only conducted at a time when favourable results have already been obtained in adults, thus protecting paediatric groups from possible risks. Furthermore, it also avoids the compromise of adult trials by the safety measures required for paediatric studies, and even if this type of exception occurs, the timings at which the studies will begin and end should also be mentioned in the PIP.^{2, 10, 25}

Rewards and Incentives

The obligation to plan (through a PIP) and execute studies that support (or not) the use of the medicine in paediatrics is linked to a system of incentives and rewards that aim to compensate the investments required for conducting these studies. According to the EU Paediatric Regulation, depending on the type of medicine or the intellectual property rights for which they are protected, rewards to the manufacturer are foreseen.

After evaluation of an agreed PIP, the reward for the PIP's success is based on 6 months to be added to the protection granted by the Supplementary Protection Certificate (SPC) (Figure I). The SPC is an intellectual property right that, as the name indicates, serves as an extension of the patent right, applied to medicines previously authorized by the competent regulatory authorities, and may extend the patent right for a maximum of 5 additional years. However, it is crucial to note that to be eligible for this reward, the product has to previously hold an SPC (not expired) and the patent right is not sufficient to benefit from it. ^{25, 28, 30, 31}

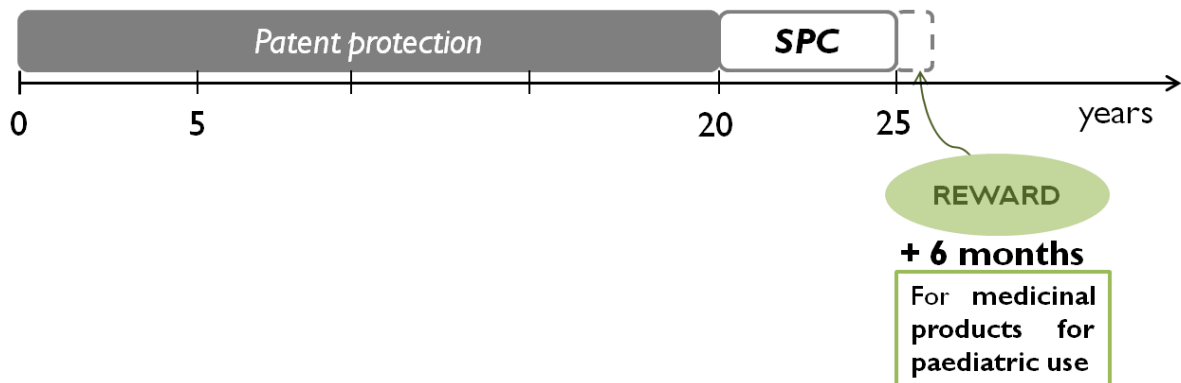


Figure I | Reward of more 6 months of patent protection from an agreed Paediatric Investigation Plan (PIP) submission for a medicinal product protected by a Supplementary Protection Certificate (SPC).

In the case of orphan drugs, although they are not generally protected from a patent right, they can also benefit from this system and therefore add 2 years of marketing exclusivity for the paediatric indication (Figure 2). ²⁵

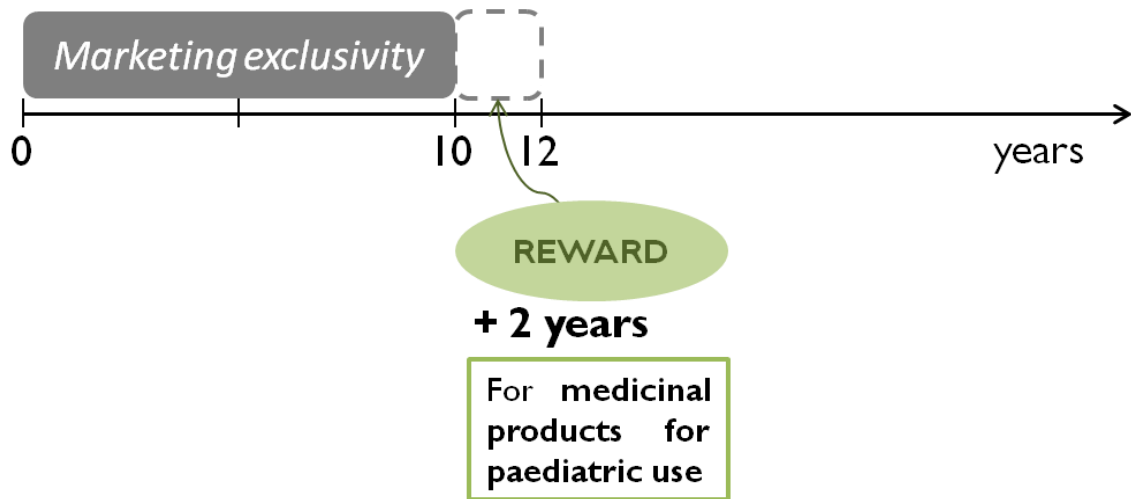


Figure 2 | Reward from an agreed Paediatric Investigation Plan (PIP) submission for an orphan medicinal product.

The reward is established whether or not the therapeutic indication is authorised in paediatrics, since, according to European regulations, the defined incentive refers to the conduct of trials in paediatric groups and not necessarily to obtaining a positive result with regards to the safety and effectiveness of the medicinal product used in children.²⁵

Paediatric-use marketing authorisations

Improving the quality of medicines for children by increasing the availability of information from their development should not be limited solely to requirements in the planning of new medicines or medicines that are still protected by intellectual property rights (patent or SPC). Therefore, the Paediatric Regulation created the unique European concept of Paediatric-use marketing authorisation (PUMA). This is a voluntary process that establishes incentives for off-patent medicines already authorised, i.e. that no longer are protected from patent rights but still have the potential to be used in paediatrics, and is specifically targeted to medicines developed exclusively for this age group.²⁵

As with in-patent drugs, an application for PUMA includes submission of a PIP containing relevant data to the use of the drug in paediatrics. Since the candidate to medicinal product has already been on the market for some years at the time of application, data from the existing literature can be referred in the development plan, in addition to new studies carried out.²⁵

After evaluation of the submitted plan, and if the Agency feedback is positive regarding the compliance with the PIP, a financial incentive is warranted that includes 8 years

of data protection and 2 additional years of marketing exclusivity (10 years of benefit in total) (Figure 3).^{2, 25}

This innovation, in regulatory terms is intended to stimulate industries, particularly those with less financial capital, to contribute to paediatric research by increasing the accessibility of suitable products which, in fact, in many cases, have already been widely used in paediatrics for some years now, although without the real proof of their effectiveness and safety.²

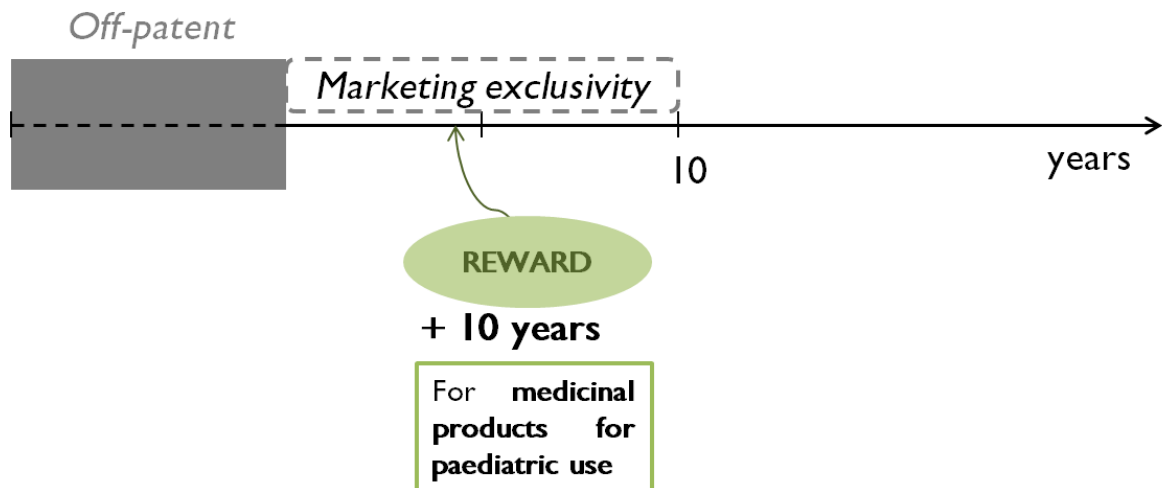


Figure 3 | Reward from a Paediatric-use Marketing Authorisation (PUMA) agreed, which is granted with 10 years of marketing exclusivity for the paediatric indication.

Despite the irrelevance of this system, the primary objective of boosting the conduction of studies of off-patent compounds did not yield significant practical results. According to the 10-year report of the European Commission – a document in which the EMA, every 5 years, evaluates the effects of the implementation of the legislation – even though about 20 PIPs were approved by the agency concerning off-patent drugs, few were the ones that effectively led to the conduct of the outlined studies, resulting only in three granted PUMAs.²⁹

Paediatric Committee

The introduction of the Paediatric Regulation led to the creation of a paediatric scientific committee (PDCO) at the EMA, constituted by paediatric experts, with the responsibility of assessing the content of PIPs, after validation by the Agency. However, it is important to note that marketing authorisation applications (MAA) for medicines for

paediatric use are not the responsibility of the PDCO but of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).^{25, 32}

PDCO will verify the suitability of the drug use in children, through the indication(s) to which it is proposed, as well as the possible therapeutic benefit it will generate when compared to the existing alternatives, based on the mechanism of action and the characteristics of the drug substance itself.^{26, 33}

The PDCO's decision, through the evaluation, serves as a reference for the EMA's final deliberation. In what concerns the PIP submission deadlines, this should not exceed the timing of the completion of PK studies in adults (end of Phase I) in order to ensure that there is already a clear perspective on the possible use of the product in the paediatric population at the time of marketing authorisation. Even so, it is possible, the amendment of the first submitted plan by the MAH, because, given the early submission, more knowledge may emerge, further requiring a change to the initial planning.^{10, 25, 28}

Moreover, in order to enhance the PIP's quality, free scientific advice from the PDCO is possible, supporting the applicant to integrate and organize all the information. In this context, it is essential the intercommunication of the paediatric committee with other scientific groups of the EMA in order to improve the quality of the response. It should be noted that this advice is a unique feature of the EMA's paediatric policies, i.e. there is no such 'bonus' either for medicines for adult use or in the policies of other agencies worldwide, such as the FDA.^{22, 25}

c) United States (Food and Drug Administration)

The first steps in the fight against the lack of regulation and the consequent frequent off-label use of medicines for paediatric use were taken in the US. Although initially these were voluntary initiatives without a mandatory character, they served as a backbone for the legislation currently in force and, in addition, became an example for other drug regulatory bodies around the world.

Pediatric labelling Rule

In practical terms, the first relevant regulatory action in this field arose in 1994, the Pediatric labelling rule. This rule required manufacturers to review existing data on their products and assess their suitability when used in paediatrics, in order to support the paediatric indication. However, the requirement was only for the review of pre-existing information, using extrapolation in adults, and not for conducting studies in children that

would eventually generate relevant and up-to-date data.³⁴

Despite the absence of a mandatory status for paediatric research, the Pediatric labelling rule introduced the controlled extrapolation concept of the efficacy from adult trials if the course of the disease and the response of individuals were similar in both populations.

Pediatric Rule

The unsatisfactory results deemed from the Pediatric labelling rule led to the need to create a regulation to counteract the lack of paediatric labelling information.³⁵ Thus, in 1998, the FDA created the Pediatric Rule which required that before a new drug or biological product (with the potential to be used in a substantial number of children) or a new indication, new dosage forms, new dosing regimens or route of administration of an existing pharmaceutical product could enter into the market, all the information on the efficacy and safety of the API in paediatrics should be submitted by the applicant, thus creating, for the first time, an obligation to increase the availability of information.³⁴

Best Pharmaceutical for Children Act

Similar to the European paediatric legislation, there is a system of obligations in the US for conducting clinical trials on children and incentives for the pharmaceutical industry to voluntarily comply with these trials. Whereas in Europe there is only one law – the Paediatric Regulation – in the US there is a division into two separate acts which correspond, on the one hand, to a voluntary approach, guaranteeing an additional marketing exclusivity- Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA) – and, on the other hand, to a regulatory requirement (not rewarded) – the Pediatric Research Equity Act (PREA).¹⁶

The BPCA was enacted in 2002 and defined that if the sponsor of a given medicinal product intends 6 months of marketing exclusivity, they will have to voluntarily submit a Proposed Pediatric Study Report (PPSR), which describes in detail the clinical and non-clinical studies, taking into account the applicability in each of the paediatric groups. In response to the PPSR, the FDA provides a critical overview regarding relevant changes to the applicant formally and written through the Written Request (WR). Exclusivity is guaranteed if the sponsor complies favourably with the plan outlined by the FDA.^{9, 22}

As in the EU, this process is not limited to therapeutic indications in adults, i.e. a PPSR may be submitted for an indication other than that for which the drug is already authorised for adult age, provided it seeks to cover an unmet paediatric need, including orphan drugs. Furthermore, via BPCA, a partnership is established between the FDA and

the National Institute of Health (NIH) to conduct studies on off-patent medicines used in paediatrics, in which there is a lack of information on their use in children (similar to the PUMA process in the EU Paediatric Regulation).^{22, 28, 36}

The sponsor can submit the initial document at any stage of paediatric development, however, any change to the VWR by the applicant is only possible if the studies covered by it have not yet been initiated.²⁸

By 2019, the FDA performed 453 Written Requests in response to PPSRs, for which 242 retrieved the reward of exclusivity, and were obtained about 290 changes in labelling information (i.e. new paediatric indications or the addition of safety and efficacy data).³⁷

Pediatric Research Equity Act

The annulment of the Pediatric Rule in 2002, and therefore, the absence of obligation to conduct paediatric studies, required the FDA to reformulate the law and so the Pediatric Research Equity Act (PREA) was created in 2003. Based on the principles of the previous rule, the PREA now requires the conduct of paediatric trials for drugs and biologics, as an assessment of safety and effectiveness, according to a Pediatric Study Plan (PSP) submitted and approved by the FDA.³³

Contrary to the Best Pharmaceutical for Children Act (US) and the Paediatric Regulation (EU), compliance with this legislation is not linked to any type of incentive, which excludes orphan drugs, i.e. drugs intended for the prevention, diagnosis or treatment of a rare condition, keeping them exempt from any requirement, thus differing from that outlined in the previous Pediatric Rule. Therefore, paediatric studies for medicinal products for rare diseases (orphans), excluded from the PREA, and if not initially included in the marketing authorisation application, will have to follow the BPCA process (Appendix I).^{28, 38}

The therapeutic indications for which this obligation is established are also distinct from those previously mentioned (BPCA and Paediatric Regulation) (Appendix I). Thus, in this mandatory situation, the indication in the Pediatric Study Plan (PSP) will have to be the same one whose approval is already established for the adult population.

The PSP, alike the PIP (Paediatric Regulation - EU) and the VWR (Best Pharmaceutical for Children Act - US), must be submitted before the medicinal product enters into the market. However, the deadline for PREA is established as the end of phase 2 of the studies and beginning the start of phase 3. The application for PREA does not invalidate the submission of a VWR to obtain market exclusivity. As such, for the same product studies can be conducted according to a PSP (mandatory) and a VWR (voluntary).^{2, 22, 28}

When comparing the content of the PSP with that of the document initially presented according to the BPCA (PPSR), the PSP should be more detailed, containing all possible information regarding the planned studies, and may even be similar to the PPSR submitted. However, it should be emphasized that, although the information contained is similar, the PSP and the VWR are documents belonging to different regimes and the exclusivity incentive is achieved only from the submission of the latter.^{22, 28}

As in Europe, the existence of these regulations for the development of paediatric medicines requires the establishment of a committee responsible for assessing the necessary documents and determining whether or not a paediatric indication can be agreed. That is why, in 2007, the Food and Drug Amendments Act (FDAAA) created the Pediatric Review Committee (PeRC), which is specialized in relevant paediatric aspects and responsible for the review and assessment of PSPs and PPSRs, resembling the PDCO (EU).^{10, 39}

In 2012, under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA), the BPCA and PREA were considered permanent legislation, not requiring reauthorization every 5 years, as established in the previous period (reauthorized under FDAAA, in 2007).⁴⁰

Most of the PREA results reports changes in the paediatric indication (about 532 changes until 2018) from drugs with an initially approved indication for adults or older paediatric groups.^{37, 41}

d) Collaboration between regulatory agencies

With the establishment of the Paediatric Regulation (EU) in 2007, and given the similarities of its legal framework with US legislation, there was a need to establish a "closer proximity" between both regions, whose regulation and organisation is considered at upper international level, regarding the development of medicines for paediatric use. In the same year (2007) Paediatric Clusters were established for the first time, monthly videoconferences in which EMA and FDA experts meet to discuss regulatory aspects regarding the development plans of medicines for use in paediatrics (Written Request, Pediatric Study Plan and Paediatric Investigation Plan), in terms of ethical, efficacy and safety requirements (Appendix 2).^{42, 43}

This exchange of information aims, in addition to improving communication between agencies, to increase the accuracy and availability of information and the results of paediatric trials, thereby avoiding unnecessary exposure of children to conditions without clinical

interest. From the beginning of these conferences until the middle of 2019, the EMA and FDA discussed information on 517 medicinal products of paediatric interest.^{42, 43}

Over time, other agencies have joined this initiative, contributing to the increasing globalization of paediatric drug development, specifically the Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency (2009), the Health Canada (2010) and, more recently, the Australian Therapeutic Goods Administration (2014).^{42, 43}

In 2018, a new procedure termed Common Commentary was added to the monthly videoconferences, consisting in an informal communication to sponsors with information about the issues discussed within Paediatric Clusters, informing them about the decisions resulting from the evaluations of their product development. So far, these reports are mostly related to life-threatening indications or plans whose decisions differ from agency to agency, although, in all the cases evaluated, a great similarity is denoted in the positions taken.^{20,22,42,43}

Also in order to systematize and minimize the fragmentation of pediatric research, the World Health Organization's Paediatric Medicines Regulator's Network (PmRN), of which the EMA and FDA are part, has taken a position together with the FP7 Network of Excellence. In 2014, they joined and created the Global Research in Paediatrics (GRiP) initiative, with the objective of unifying and standardizing methodologies and reducing the amount of information sources, within and integrative positioning.^{2, 44}

4. Challenges

The regulatory initiatives implemented over the years in Europe and the United States have led to significant advances in paediatric drug development, responding to many of the difficulties observed in this field. However, several aspects still remain as obstacles, therefore demanding tools to circumvent them and minimise them.

4.1. Global Harmonisation

Notwithstanding the initiatives that have resulted from collaboration between regulatory agencies in the United States and Europe, there is still a need to harmonise regulatory requirements between organisations and increase the scope for sharing the clinical information obtained. By globalizing the process, it is possible to reduce the restraint regarding the low number of individuals available for study and increasing the sample size. In turn, the occurrence of unnecessary, sometimes duplicative, clinical studies, is further

reduced, thus favouring ethically accepted paediatric research programmes of higher quality, safety and efficacy and facilitating children's access to the necessary medicines.^{2, 22}

An analysis of the legislation and the results obtained after its implementation may reveal certain similarities between them. These parallels can be traced because Europe based on the US legislation (previously established), improving some aspects in order to create, at European level, a faster rate for clinical results, and a way of covering a larger number of medicinal products (off-patent medicines). Thus, regulatory uniformity would result in an overall improvement of the entire paediatric drug development process, expanding the collaborative actions already initiated.²

4.2. Alterations to the pharmaceutical dosage form: the role of compounding

The low investment in the development of medicines for paediatric use determines a lack of formulations suitable for the target population, which results in a manipulation of the formulations available in the market for adults (about 25% of the medication off-labelled used in children). This preparation occurs mainly in the hospital environment, and intends to meet the needs of children, typically involving a physical change in the original formula, the dose adjustment, and possibly the route of administration, starting, in most cases, from a solid pharmaceutical dosage form.^{12, 45, 46}

Depending on the child and the clinical situation, the manipulation of the formulation can range from, for example, crushing tablets to be diluted in a liquid vehicle, segmenting suppositories or tablets in order to get the "ideal" dose, to the fractionating of a patch. This physical alteration may eventually have implications for the safety and efficacy of the therapy, since it will modify the way the drug acts in the body, i.e. its pharmacokinetics with a consequent variation in the amount available to be absorbed – bioavailability – but also in the stability of the formulation and the precision with which the desired dose is obtained.^{13, 46, 47}

At present, since the problem of the unavailability of age-appropriate formulations persists, and in order to minimize the harmful consequences of this manipulation, it is crucial to establish standardized processes that delineate and guide the manipulation of medicinal drug products. In this way, they can be used in paediatrics, being essential the qualification of the health professionals involved in this practice but also the caregivers with a decisive role, in cases where the modification occurs at the moment of administration, outside the hospital environment.⁴⁵

4.3. Need for age-appropriate formulations

The design and development of age-appropriate formulations (suitable for administration to the target population of a specific age subgroup) becomes challenging since, as already mentioned, the heterogeneity of this population requires special attention in what concerns physiological aspects and compliance. So it becomes essential to develop a planning and systematic approach to pharmaceutical development (quality by design) so that the implementation of QbD elements can contribute to obtain a product with the desired attributes.^{1,3}

The production of a suitable formulation is the crucial element for obtaining a quality paediatric medicinal product, while considering the product, the patient's needs and the clinical condition. This is a major challenge, which clearly distinguishes it, from any other pharmaceutical research process.^{3,9}

The scarcity with regards to paediatric research has been mitigated by the aforementioned implementation of regulatory requirements. At the level of the documents submitted (PIPs, PSPs), the quality part is integrated, wherein the description and justification of the formulation aspects (composition and choice of dosage form) for the specific subpopulation is made, considering the particular characteristics of the target group. As a way to guide this whole process, the EMA published the "guideline on the pharmaceutical development of medicines for paediatric use", a document with a guidance purpose in order to increase the availability of adequate paediatric medicines, based on the risk-benefit balance.^{1, 2, 26, 48}

Regarding the route of administration, the oral one is the most frequent choice, whereas parenteral is reserved for more serious situations, when a fast onset is necessary. In the case of oral route, some specific CQAs should be taken into account, such as palatability, stability (microbiological, physical and chemical) and ease of administration.^{1,46}

For years, liquid oral dosage forms have been the first choice for young children because they provide better dosage flexibility and allow easier swallowing. However, in 2008, WHO prompted a paradigm shift with the recommendation to use solid oral dosage forms over liquids ones, for infants and toddlers (up to 2 years old).^{47, 49}

Comparatively, solid dosage forms have advantages, in terms of stability, ease of transport and administration (no need for dosing device) and dosing accuracy, making them more suitable alternatives for these age groups.¹

More recently, innovative solid dosage forms have been developed, such as mini-tablets (tablets of reduced diameter, smaller than 5 mm, which allow the simultaneous

administration of several units, without compromising swallowability, allowing greater dose flexibility, similarly to liquids (Appendix 3 – an example of mini-tablet QTTP)), and orodispersible dosage forms which promote the immediate dissolution of the formulation when in contact with the oral cavity. For both cases, it is necessary to evaluate the child's abilities (and not necessarily the chronological age) so that the most appropriate option can be chosen.^{46, 50}

Besides the acceptability of the dosage form, other aspects have to be considered, in particular the toxicity of the excipients and their suitability in each formulation. Differences in organ development and degree of maturation between the adult population and children mean that, for example, an excipient can be used in formulations intended for adults and is not safe for paediatric use. Some examples are the parabens, polyethylene glycol, benzyl alcohol and ethanol, with a high degree of toxicity for this group, regardless of their concentration.¹

Although significant advances have recently arisen in the field of paediatric formulations, there is still a lack of information regarding the safety of excipients in the paediatric population. Therefore, the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) – a consortium, created in 2007 and composed of several workstreams, which recognises and acts on the barriers and challenges to the development of paediatric formulations - has created, in collaboration with the United States Paediatric Formulation Initiative (USPFI) and the Global Research in Paediatrics (GRiP), a Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics (STEP) database. The STEP database is a public access platform, developed to gather all existing information regarding excipients in a single platform to enlarge its dissemination.^{51, 52}

This process to obtain an age-appropriate formulation becomes demanding as there are several factors to be taken into account in the development of a paediatric drug suitable for the end user. Even so, there has been an increasing notice of initiatives, research and creation of new technologies, at a global level, that allow an improvement of the whole procedure. Among these innovations, are highlighted technologies that mask the unpleasant taste of APIs, a factor that influences user compliance – taste-masking technologies – and methodologies that allow the evaluation of the palatability of each formulation, without being tested in children, e.g. electronic tongues, with a detection limit similar to that verified in humans).^{2, 14}

4.4. Therapeutic areas

Considering the paediatric legislation in force, one of the factors that effectively determines and motivates the submission of a paediatric investigation plan is the development of medicines in adults. Thus, it is reasonable to analyze that the studies carried out end up reflecting the therapeutic needs of adults and not the paediatric deficiencies.²

In fact, inspecting the content of paediatric studies, in both European and American plans, there is little interest from the pharmaceutical industry, for example in paediatric oncology and neonatology trials. Pertaining to neonates, only 26 % of the programmes in Europe included individuals from this group and none had been completed by 2017.^{10, 29, 53}

For these reasons, and as a way of overcoming this challenge to paediatric development, the European Paediatric Committee (PDCO) has decided to create a list of paediatric indications that require appropriate therapy per age group, with the aim of guiding sponsors in identifying possibilities for intervention. This periodically updated list focuses on the problem of off-label use, warning of its possible adverse reactions, as well as medicines whose patent rights have already expired (off-patent) but which still have the potential to be used in paediatrics.^{26, 54}

4.5. Need for long term safety and effectiveness studies

The effects resulting from the use of medicines are not always immediate. In fact, especially for medicines for children, the outcomes of administration may be latent and only manifest later, in adult age. Given this time lag, clinical studies conducted as part of paediatric development plans do not reveal all the consequences derived from the use of the medicinal product and may conceal possible implications for the growth and mental development of the paediatric population.⁵³

In order to overcome this challenge, there is a need to conduct trials that assess the safety and effectiveness of long-term treatments, requiring a follow-up within a post-marketing pharmacovigilance plan. Thus, in the specific European case, and in accordance with the obligations imposed under the Paediatric Regulation, in addition to the studies required and included in the respective paediatric plans for marketing authorisation, it is necessary to include proposals for follow-up studies, also submitting, if necessary, in the event of any adverse reaction being more likely to occur, a risk management plan.²⁵

In terms of imposing post-marketing pharmacovigilance plans, both the EMA and the FDA have this authority, which is ensured by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) and the Pediatric Advisory Committee (PAC), respectively.^{28, 54}

These activities are essential to obtain the best possible safety profile of a medicine that is used in paediatric groups, and are particularly relevant when the target population is undergoing substantial growth and developmental changes.

Conclusions

Paediatric drug development should focus on obtaining medicines for paediatric use with proven safety, quality and efficacy, focusing on avoiding studies that are considered unnecessary, with possible risks for the children under study.

Over the past decades, the implementation of paediatric legislation, with more emphasis on the United States and Europe, has led to a paradigm shift. Accordingly, paediatric development has become an integral stage in the development of new medicines (unless a waiver is granted), and children are no longer put aside from research projects to be protected throughout the trials for which they are recruited.

These two regulatory systems of obligations and incentives, although presenting some differences and coming from different regulatory scopes, have shown increasingly common points and similarities in the decisions taken, which have been discussed monthly in conferences between the two agencies (EMA and FDA).

As a result of these regulatory initiatives, there have been a significant increase in the number of new paediatric medicines, indications and age-appropriate formulations, with a greater number of participants under the age of 18 in clinical trials.

The implementation of the paediatric initiatives – Best Pharmaceutical for Children Act (US), Pediatric Research Equity Act (US) and Paediatric Regulation (EU) – proves the positive effects of the legislation, with clear advances in paediatric development in the US and Europe when compared to countries where no paediatric policies are defined.

Hence, despite the limitations observed and based on the regulatory landscape implemented, an evolution in this area of pharmaceutical development is foreseen, not only at the EMA and FDA level, but also by other regulatory agencies, in order to provide better therapeutic opportunities for children, distancing us far from the definition initially conceived by SHIRKEY in the 1960s.

References

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use**. EMA. (2013). [Accessed on the 15th of February, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf
2. TURNER, M. A., CATAPANO, M., HIRSCHFELD, S., GIAQUINTO, C. - **Paediatric drug development: The impact of evolving regulations**. Advanced Drug Delivery Reviews. (2014) 2–13.
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - CHMP - **ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development**. EMA. (2017). [Accessed on the 20th of April, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf
4. SHIRKEY, H. - **Therapeutic orphans**. The Journal of Pediatrics. Vol. 72, N.º 1 (1968) 119-120.
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **Sulfanilamide Disaster. Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident**. FDA Consumer magazine (1981) [Accessed on the 1st of June, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf>
6. WARD, R., BENJAMIN JR, D., DAVIS, J. M., GORMAN, R. L., KAUFFMAN, R., KEARNS, G. L., MURPHY, M. D., SHERWIN, C. - **The Need for Pediatric Drug Development**. Journal of Pediatrics. (2018) 13–21.
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Glossary – Off-label use**. [Accessed on the 13th of March, 2020]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use>
8. SCHRIER, L., HADJIPANAYIS, A., STIRIS, T., ROSS-RUSSELL, R., VALIULIS, A., TURNER, M., ZHAO, W., DE COCK, P., DE WILDT, S., ALLEGAERT, K., ANKER, J. V. D. - **Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology**. European Journal of Pediatrics. (2020).

9. MULBERG A.E, MURPHY D., DUNNE J., MATHIS L.L. **“Pediatric Drug Development”**. 2nd Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013. ISBN 978-1-118-31206-3.
10. BAUM, V., BAX, R., HEON, D., YANG, Z., SAKIYAMA, M. - **Pediatric drug regulation: International perspectives**. Paediatric Anaesthesia. (2019) 572–582.
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children**. EMA. (2004) [Accessed on the 15th of May, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf
12. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **ICH Topic E 11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population: note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population**. ICH. (2001) [Accessed on the 1st of February, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf
13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population**. EMA (2006) [Accessed on the 3rd of April, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
14. HANNING, S., LOPEZ, F., WONG, I., ERNEST, T., TULEU, C., GUL, M. - **Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences**. International Journal of Pharmaceutics. (2016) 355–359.
15. THE WORLD BANK - **Population ages 0-14 (% total)**. [Accessed on the 11th of May, 2020]. Available in: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS>
16. ONISHI, T., TSUKAMOTO, K., MATSUMARU, N., WAKI, T. - **Industry Perspective of Pediatric Drug Development in the United States: Involvement of the European Union Countries**. Therapeutic Innovation and Regulatory Science. (2018) 49–56.
17. INTINI, A., BONIFAZI, D., MIGLIACCIO, G. - **Challenges and New Frontiers in the Paediatric Drug Discovery and Development**. Drug Discovery and Development - New Advances. (2019) 1-13.

18. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Pediatric Product Development in the U.S.** FDA. (2010) [Accessed on the 17th of March, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/media/81290/download>
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Paediatrics.** EMA (2018) [Accessed on the 18th of March, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf
20. EUROPEAN COMMISSION – **Principles of Interactions: Between EMA and FDA Pediatric Therapeutics.** FDA, EC, EMA. (2007) [Accessed on the 29th of April, 2020]. Available in: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/peds_principles-of-interactions_en.pdf
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Essential medicines for children – Objectives of the PmRN.** WHO. [Accessed on the 3rd of March, 2020]. Available in: https://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/objectives/en/
22. THOMSEN, Mette Due Theilade - **Global Pediatric Drug Development.** Current Therapeutic Research. Clinical and Experimental. (2019) 135–142.
23. SONG, Y., HAN, N., BURCKART, G. J., OH, J. M. - **International Coherence of Pediatric Drug Labeling for Drug Safety: Comparison of Approved Labels in Korea and the United States.** Clinical Pharmacology and Therapeutics. (2020) 530–540.
24. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation.** EMA (2007) [Accessed on the 7th of January, 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-paediatric-initiative-history-paediatric-regulation_en.pdf
25. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION - Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC and Regulation (EC) No. OJ. (L378) 27/12/2006:1–19. 726/2004. **Official Journal of the European Union.** L:378/1 (2006) 1–19.
26. MENTZER, Dirk - **Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation.** International Journal of Pharmaceutics. (2014) 240–243.

27. EUROPEAN COMMISSION - **Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan.** EC (2014) [Accessed on the 10th of March, 2020]. Available in: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_en.pdf
28. PENKOV, D., TOMASI, P., EICHLER, I., MURPHY, D., YAO, L., TEMECK, J. - **Pediatric Medicine Development: An Overview and Comparison of Regulatory Processes in the European Union and United States.** Therapeutic Innovation and Regulatory Science. (2017) 360–371.
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **10-year Report to the European Commission.** EMA (2016) [Accessed on the 2nd of April, 2020]. Available in: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf
30. EUROPEAN COMMISSION - **Supplementary protection certificates for pharmaceutical and plant protection products.** EC [Accessed on the 15th of January, 2020]. Available in: https://ec.europa.eu/growth/industry/policy/intellectual-property/patents/supplementary-protection-certificates_en
31. DUNNE, Julia - **The European Regulation on medicines for paediatric use.** Paediatric Respiratory Reviews. (2007) 177–183.
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Committee (PDCA).** EMA. [Accessed on the 11th of March, 2020]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdca>
33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Medicines: Overview.** EMA. [Accessed on the 7th of March, 2020]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview>
34. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry.** FDA (2016) [Accessed on the 10th of March, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/division-pediatric-and-maternal-health-pediatric-guidances>
35. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act - Status Report to Congress.** FDA (2016)

[Accessed on the 11th of March, 2020]. Available in:
<https://www.fda.gov/media/99184/download>

36. MULUGETA, Y., ZAJICEK, A., BARRETT, J., SACHS, H. C., MCCUNE, S., SINHA, V., YAO, L. - **Development of Drug Therapies for Newborns and Children**. Pediatric clinics of North America. (2018)

37. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **New Pediatric Labeling Information Database**. FDA (2019) [Accessed on the 20th of April, 2020]. Available in: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>

38. TOMASI, P., EGGER, G., PALLIDIS, C., SAINT-RAYMOND, A. - **Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation**. Pediatric Drugs. (2017) 505–513.

39. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007**. FDA [Accessed on the 15th of March, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>

40. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA)**. (FDA) [Accessed on the 15th of March, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia>

41. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Annual pediatric labeling changes summary**. FDA (2019) [Accessed on the 28th of April, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/media/77746/download>

42. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **International Collaboration / Pediatric Cluster** (FDA) [Accessed on the 8th of May, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>

43. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Cluster activities – Paediatric medicinal products**. EMA [Accessed on the 8th of May, 2020]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/cluster-activities>

44. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **GRiP – Global Research in Paediatrics**. WHO (2011) [Accessed on the 10th of May, 2020]. Available in: http://origin.who.int/childmedicines/partners/MarkTurner_GRIP_MT.pdf

45. BJERKNES, K., BØYUM, S., BRUSTUGUN, J., WANG, S. - **Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice.** Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. (2017) 503–508.
46. RAUTAMO, M., KYARNSTRÖM, K., SIVÉN, M., AIRAKSINEN, M., LAHDENNE, P., SANDLER, N. - **A focus group study about oral drug administration practices at hospital wards—aspects to consider in drug development of age-appropriate formulations for children.** Pharmaceutics. (2020) 1–14.
47. RIET-NALES, D., DOEVE, M., NICIA, A., TEERENSTRA, S., NOTENBOOM, K., HEKSTER, Y., BEMT, D. - **The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife.** International Journal of Pharmaceutics. (2014) 44–51.
48. NORDENMALM, S., TOMASI, P., PALLIDIS, C. - **More medicines for children: Impact of the EU paediatric regulation.** Archives of Disease in Childhood. (2018) 557–564.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children.** WHO. (2008). [Accessed on the 14th of March, 2020]. Available in: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage_form_reportDEC2008.pdf?ua=1
50. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry. Orally Disintegrating Tablets.** FDA (2008) [Accessed on the 26th of March, 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/orally-disintegrating-tablets>
51. EUROPEAN PAEDIATRIC FORMULATION INITIATIVE - **About EuPFI.** [Accessed on the 10th of May, 2020]. Available in: <http://www.eupfi.org/>
52. EUROPEAN PAEDIATRIC FORMULATION INITIATIVE - **STEP database.** EuPFI. [Accessed on the 10th of May, 2020]. Available in: <http://www.eupfi.org/step-database-info/>
53. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **5-year Report to the European Commission.** EMA (2010) [Accessed on the 2nd of April, 2020]. Available in: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/article_50_report2010.pdf

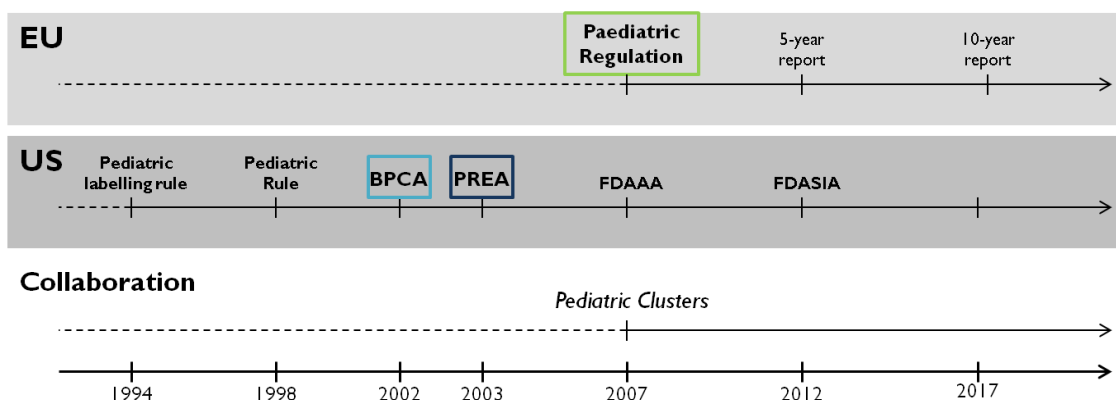
54. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Needs for paediatric medicines**. EMA. [Accessed on the 27th of January, 2020]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines>.
55. ZIMMERMAN, K. O., SMITH, P. B., MCMAHON, A. W., TEMECK, J., AVANT, D., MURPHY, D., MCCUNE, S. - **Duration of Pediatric Clinical Trials Submitted to the US Food and Drug Administration**. JAMA Pediatrics. (2019) 60–67.
56. COPE, J. U., ROSENTHAL, G. L., WEINEL, P., ODEGAARD, A., MURPHY, D. M. – **FDA safety reviews on drugs, biologics, and vaccines: 2007-2013**. Pediatrics. (2015) 1125–1131.

Appendices

Appendix 1 | Differences and similarities between paediatric regulatory perspectives in Europe and United States.

	EU	US	
	Paediatric Regulation	BPCA	PREA
	Mandatory	Voluntary	Mandatory
Plan	PIP (Paediatric Investigation Plan)	WR (Written Request)	PSP (Pediatric Study Plan)
Indication	All types of indications	All types of indications	Only for adult indications
Exemption (= waivers)	<ul style="list-style-type: none"> • Generics or biosimilars • Well-established medicinal use product • Traditional herbal medicine product • Homeopathic product 	—	Orphan medicines
Incentive	6-month extension of the SPC	6-month extension of market protection	—
	Orphans: + 2 years of market exclusivity		
	PUMA: + 10 years of market exclusivity		

Appendix 2 | Comparison of the development regulatory processes for medicinal products for paediatric use in Europe (EU) and the United States (US). This scheme represents the most relevant points with regards to paediatric drug development in Europe and the United States, and also serves to compare European and American initiatives and position the start of collaboration between regulators in time.



Appendix 3 | Quality Target Product Profile (QTPP) for a mini-tablet, 5 mg: Example of QTPP Elements and CQAs for a Mini-tablet Formulation.

QTPP Elements	Target	Justification
Dosage form	Mini-tablet	Ease of administration and dosing flexibility.
Dosage design	Immediate release mini-tablet with coating	Improved palability.
Route of administration	Oral	Patient compliance.
Dosage strength	5 mg	Minimum dose for therapeutic effect.
Stability	At least 24-month shelf-life at room temperature	To study the significant change of CQAs during storage period.
Drug product quality attributes	<ul style="list-style-type: none"> · Physical attributes · Identification · Assay · Content Uniformity · Dissolution · Degradation products · Water content · Microbial Limits 	Pharmaceutical limit requirement: Meeting the (quality) standards (i.e., identity, assay, purity, and quality).
Container closer system	Suitable for this dosage form	Need to achieve the target shelf-life and to ensure mini-tablet integrity during shipping period.
Administration/concurrence with labelling	Coadministration with food	The mini-tablet can be taken without regard to food.
Alternative methods of administration	—	—