

Hannu Kokki

Lääkkeiden poikkeuskäytön vaarat lapsilla

Lääkkeiden antaminen lapsille on yleistä, ja yli puolet lapsista käyttää reseptilääkettä vuosittain. Lääkkeiden valmisteyhtevetojen puutteet ovat lasten lääkeshoidon keskeinen ongelma. Kun tutkittua tietoa ja lapsille sopivia valmistemuotoja ei ole, lapsia joudutaan hoitamaan lääkkeen myyntiluvasta poiketen. Lasten lääkkeiden kokonaiskäytöstä poikkeuskäyttö (off label -käyttö) kattaa yli puolet. Jos valmisteyhtevenvedosta puuttuu tieto lääkkeen soveltuvuudesta ja annostusohjeista lapsille, lääkitysvirheiden riski suurenee. Lääkkeiden poikkeuskäytössä ali- tai yliannokset ovat yleisiä virheitä, ja lapsille saatetaan määrätä lääkevalmisteita, jotka eivät heille sovi. Poikkeuskäytössä lapset voivat altistua tahattomasti lääkkeiden haittavaikutuksille, joita voitaisiin ennakoida, jos valmisteyhtevenvedon tiedot olisivat ajantasaiset.

Lapsia joudutaan hoitamaan usein lääkkeillä, joilla ei ole voimassa olevaa myyntilupaa tai käyttöaihetta lapsipotilaille tai hoidettavaan tilaan. Kyseessä voi olla myös ikäryhmän, käytettävän annoksen, valmistemuodon tai antotavan suhteen poikkeava käyttö. Lääkärillä on oikeus määrätä lääkkeitä poikkeuskäyttöön, joka onkin yleensä hyvää kliinistä käytäntöä. Lääkkeiden myyntilupaa säätelee lääkelainsäädäntö ja lääkkeiden määräämistä taas oma lainsäädäntönsä. Poikkeuskäyttö on perusteltua varsinkin, jos lääkkeen käytöstä on pitkä kliininen kokemus lapsipotilaiden hoidossa tai jos lääkkeellä on tehty korkeatasoisia akateemisia tutkimuksia, joiden mukaan hyötyjen ja haittojen suhde on positiivinen.

Haasteellisia ovat ne kliiniset tilanteet, joissa käytettävissä ei ole muita hyviä hoitovaihtoehtoja kuin poikkeuskäyttö valmisteella, jonka hyötyjen ja haittojen suhteesta ei lasten osalta ole tietoa. Aikuispotilaiden hoidosta saatavaa tietoa ja kokemusta ei voida suoraan käyttää, kun arvioidaan lääkkeen sopivuutta lapsipotilaille. Samoin leikki- ja kouluikäisten lääkehoidosta käytettävissä oleva tieto ei ole aina suo-

raan sovellettavissa keskosten ja vastasyntyneiden hoitoon.

Kliinisessä potilastyössä haaste on myös sopivan lääkemuodon löytäminen. Aikuisille suunniteltuja valmisteita ei voida aina käyttää lasten hoidossa. Tabletin murskaaminen voi muuttaa hitaasti lääkettä vapauttavan valmisteen nopeavaikutteiseksi, ja vaikka lääkkeen vaikuttava aine sopisi lapsipotilaiden hoitoon, useat aikuisten lääkkeissä käytettävät apuaineet ovat vasta-aiheisia lapsille. Ongelmat korostuvat varsinkin lääkittäessä keskosta, joista merkittävä osa saa samaan aikaan useita lääkkeitä ja joiden elintoimintojen kypsyminen on kesken-eräistä.

Lapset lääkkeiden käyttäjinä

Vuosittain yli puolet lapsista saa reseptilääkemääräyksen. Parinkymmenen viime vuoden aikana reseptilääkkeiden käyttö on Suomessa pysynyt samankaltaisena, mutta itsehoitolääkkeiden käyttö on lisääntynyt. Resepti- tai itsehoitolääkkeitä, mukaan lukien vitamiinit ja luontaistuotteet, käyttää päivittäin lähes kolme

neljäosaa alle kaksivuotiaista, puolet leikki-ikäisistä ja vajaa puolet alakouluikäisistä lapsista (1).

Kaikissa lasten ikäryhmissä yleisimmin käytettyjä reseptilääkkeitä ovat hengityselimistön sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, mikrobilääkkeet ja ihonhoitoon käytettävät voiteet. Ilman reseptiä saatavista lääkkeistä eniten käytetään kipulääkkeitä, yskänlääkkeitä ja flunssalääkkeitä. Suurin osa pikkulapsista saa D-vitamiinia, ja leikki-ikässä monivitamiini- ja hivenainevalmisteiden käyttö yleistyy (1). Vanhempien esimerkki ja asenteet vaikuttavat lasten lääkkeiden käyttöön. Jos vanhemmat käyttävät lääkkeitä tai vaihtoehtoisia valmisteita, myös lapsella on suurempi todennäköisyys saada niitä (2).

Lähes kaikkia lapsia hoidetaan lääkkeillä suomalaisessa sairaalahoidossa, jossa lääkkeiden käyttö ja poikkeuskäyttö ovat yleistyneet kymmenen viime vuoden aikana. Vuonna 2011 sairaalahoidossa olleista lapsista 79 % sai vähintään yhtä poikkeuskäytössä ollutta lääketta (3). Sairaalahoitoon otettujen vastasyntyneiden monilääkitys on yleistä. Keskimäärin he saavat seitsemää eri lääketta, ja keskoset jopa viittätoista lääketta keskimäärin viikon ajan (3,4).

Lääkkeiden poikkeuskäyttö on yleistä myös avohoidossa. Kun lääkäri arvioi lääkehoidon tarpeelliseksi, lähes puolet lapsista saa vähintään yhden lääkemääräyksen valmisteesta, jolla ei ole valmisteyhteenvedossa hyväksyttyä käyttöaihetta lapsille (5).

Lääkkeiden haittavaikutukset

Määritelmän mukaan haittavaikutus on lääkkeen aiheuttama haitallinen tai muu kuin aiottu vaikutus. Keskeiset tiedot lääkkeiden haittavaikutuksista on koottu lääkkeen valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen. Tieto haittavaikutuksista kertyy kliinisistä tutkimuksista ja haittavaikutusilmoituksista. Myyntiluvan haltijat toimittavat määrääjain tiedot lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista lääkevalvontaviranomaiselle, joka kertyvän tiedon perusteella arvioi, täydennetäänkö valmisteyhteenvedo uudella turvallisuustiedolla. Jos lääkkeellä ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta lapsipotilaille,

eivät lapsilla ilmenneet haitat päivitys valmisteyhteenvedoon. Tämän vuoksi lääkkeiden poikkeuskäytön yhteydessä valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste eivät ole luotettavia lähteitä, kun arvioidaan lääkkeen riskejä lapsipotilaiden hoidossa.

Etenevien tutkimusten mukaan lääkehoitoa saavista lapsista lähes joka kymmenennellä ilmenee haittavaikutuksia, ja vakavia haittoja ilmenee useammin kuin yhdellä lapsella 500:sta (4,6). Haittavaikutusilmoitukset ovat tärkeä tapa tunnistaa harvinaisia ja viiveellä ilmeneviä haittavaikutuksia, vaikka niihin arvioidaan liittyvän merkittävä aliraportoinnin riski. Uusia vakavia haittavaikutuksia voidaan tunnistaa, vaikka lääkkeellä olisi voimassa oleva myyntilupa (7). Erityistä valppautta vaatii pikkulapsille aiheutuneiden haittavaikutusten tunnistaminen.

Fimeaan tehdään ilmoituksia alle yksivuotiaiden kokemista lääkehaittavaikutuksista jopa kuusi kertaa enemmän kuin muiden ikäryhmien lasten. Tämä selittyy pääosin raskauden- ja osin imetyksenaikaisella altistumisella. Suomessa ilmoitetaan yleensä vain vakavia haittoja, ja yli 70 %:ssa ilmoituksista haitta arvioitiinkin vakavaksi. Kun aikaisemmin lähes puolet haittavaikutusilmoituksista koski ihoon kohdistuvia haittoja, viime vuosina yleisimpiä ovat olleet psyykkiset häiriöt, joita on koskenut 13 % ilmoituksista. Myös hermostoon kohdistuvia haittoja ilmoitetaan paljon (10 %) (8).

Norjalaisessa 600 sairaalahoidossa olleen lapsen seuranta tutkimuksessa 28 %:lla lapsista ilmeni haittavaikutuksia (9). Suuri ilmaantuvuus selittyi syöpäpotilaille, joilla kaikilla ilmeni haittavaikutuksia. Mikrobilääkehoitoa saaneilla (17 %:lla haittoja), astman takia hoitoon otetuilla (15 %) ja pääasiassa keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä saaneilla lapsilla (10 %) haittoja raportoitiin saman verran kuin suomalaisessa aineistossa (10).

Poikkeuskäyttöön liittyvät haittavaikutukset

Lääkkeiden poikkeuskäyttöön liittyvät haittavaikutukset saattavat jäädä raportoimatta useammin kuin jos lääkkeellä on hyväksytty käyttöaihe myös lapsipotilaille (11). Tanska-

laisessa rekisteritutkimuksessa 17 % haitta-vaikutusraporteista liittyi lääkkeen poikkeuskäyttöön, joissa vakavien haittojen osuus oli merkittävän suuri, 60 % (12). Ruotsissa analysoitiin vuoden ajalta avohoidosta tehdyt haitta-vaikutusilmoitukset. Ilmoituksista 42 % liittyi lääkkeiden poikkeuskäyttöön, useimmiten poikettiin hyväksytystä iästä ja annoksesta. Kuten muissa julkaisuissa, myös tässä poikkeuskäyttöön liittyvissä ilmoituksissa vakavien haittojen osuus oli merkittävästi suurempi kuin muissa ilmoituksissa (37 % vs 26 %) (13).

Ranskassa avohoidossa tehdyssä etenevässä tutkimuksessa 42 % lapsista, joille tehtiin lääkemääräys, sai vähintään yhden lääkemääräyksen lääkkeen poikkeuskäyttöön. Lääkkeen määräämiseen myyntiluvasta poiketen liittyi 3,4-kertainen haittavaikutusriski. Riski oli erityisen suuri, 4,4-kertainen, jos lääke määrättiin muuhun kuin myyntiluvassa hyväksytyyn käyttöaiheeseen. Jos lääke määrättiin, vaikka lapsella oli vasta-aihe sen käytölle, haittavaikutuksia ilmeni 5,4 kertaa useammin kuin käytettäessä lääketta valmisteyhteenvedon mukaisesti (5).

Liverpoolilaisen ryhmän etenevästi keräämässä sairaalapotilaiden aineistossa lääkkeiden poikkeuskäyttöön liittyi 2,3-kertainen haittavaikutuksen ilmenemisen riski verrattuna siihen, että lääkkeellä oli hyväksyty käyttöaihe lapsipotilaille. Erityisen suuri haittavaikutusriski, 3,5-kertainen, liittyi tilanteisiin, joissa lapsille hyväksytyä lääketta käytettiin nuorempien tai pienempien lapsien hoidossa kuin mihin valmisteyhteenvedossa oli ohjeistettu. Jos lapsi sai useampaa lääketta samanaikaisesti, jokainen uusi lääke lisäsi haittavaikutusriskiä 20–30 % (14).

Lääkevalmisteisiin liittyvät haasteet

Lääkkeiden poikkeuskäytössä tahattomat ali- ja yliannokset ovat tavallisia. Lapsilla hengenvaaralliset annosvirheet ovat kolme kertaa tavallisempia kuin aikuisilla (15). Annosvirheiden riski korostuu, jos lapsille annetaan aikuisille tarkoitettua valmistetta. Aikuisten lääkkeiden muokkaaminen lasten käyttöön on vaativaa jopa apteekissa, vaikka siellä on paras osaami-

TAULUKKO. Lääkkeiden haittavaikutusten ilmeneminen lapsipotilailla kahden etenevästi kerätyn aineiston perusteella (5,36).

	Lääkkeen käyttö	
	Valmisteyhteenvedon mukaisesti	Poikkeuskäyttö
Avohoito	1,0 %	2,0 %
Sairaalahoito	3,4 %	6,0 %

nen lääkkeiden käsittelyyn. Ex tempore -valmisteiden tasalaatuisuuden ja säilyvyyden varmistaminen voi vaatia farmaseuttiselta henkilökunnalta kohtuuttomasti työtä (16). Jos liuosta ei sekoiteta kunnolla, pullosta saattaa otettaessa tulla lähinnä apuainetta tai vaihtoehtoisesti ilmoitettua väkevämpää lääketta. Ehdottomasti tulee välttää aikuiselle annetun ampullin pohjalle jääneen pienen mikrobilääkenestetilkan antamista keskoselle.

Tabletin jakaminen osiin ei aina takaa lasketun lääkemäärän toteutumista, varsinkaan jos lääke ei ole jakautunut tablettiin tasaisesti. Tabletin puolittaminen ei aina onnistu odotetusti, vaihteluväli puolikkaiden massassa voi olla 24–72 % (17). Depottabletin rakenne hajooa murskattaessa, ja hitaasti vapautuvaksi tarkoitettua lääketta voi vapautua vaarallisesti ja moninkertaisella nopeudella (18). Jos enterovalmisteen rakenteen murskaa, lääke voi menettää tehoaan tai aiheuttaa ennakoimattomia haittavaikutuksia. Enterovalmisteiden on tarkoitus imeytyä vasta suolistosta, mutta murskattusta tablettista ja avatusta kapselistä otettu lääke imeytyy vastoin tavoitetta jo vatsalaukusta (19). Lääkkeiden murskaaminen tai muu vastaava muokkaaminen voi muuttaa siedettävän makuisen lääkkeen niin pahanmakuiseksi, ettei lapsi suostu sitä nauttimaan.

Suomalaisessa väestötutkimuksessa lääkehoitoon liittyviä vaikeuksia oli ilmennyt 5 %:lla lapsista. Yleisimmin vaikeudet liittyvät lääkkeen antamiseen ja oikean annoksen valintaan. Lapset eivät suostu nielemään pahanmakuisia lääkkeitä tai suuria määriä lääkeluoksia. Isojen tablettien nieleminen on vaikeaa, ja peräpuikkojen käytön lapsi voi kokea häpeällisenä (10). Liuokset olisivat helpoin tapa antaa painon tai pinta-alan mukaan määräytyvä annos pienille

lapsille, mutta isoille lapsille laimeita liuoksia joudutaan antamaan kohtuuttoman suurina määriä. Erivahvuisiin liuoksiin taas liittyy merkittävä yli- tai aliannostelun vaara, vaikka erivahvuiset valmisteet olisi pyritty merkitsemään selkeästi. Liuosten vaihtoehdoksi pyritään kehittämään tablettimuotoja, jotka voisivat helpottaa lääkehoidon toteuttamista varsinkin avohoidossa ja vähentää lääkevirheitä myös sairaaloissa (20). Jo 2–3-vuotiaat suomalaislapset osaavat niellä pieniä tabletteja, vaikka heille olisi tehty nieluun kohdistunut leikkaus (21).

Lääkkeiden apuaineet

Lääkkeiden poikkeuskäytössä tulee huomioida vaikuttavan aineen lisäksi valmisteiden sisältämät apuaineet. Apuaineet ovat välttämättömiä, jotta lääke voidaan antaa helposti ja jotta se liukenee ja imeytyy. Apuaineilla peitetään epämiellyttävää makua ja hajua, mutta ennen kaikkea apuaineita tarvitaan lääkkeen säilyvyyden varmistamiseksi. Lääkkeiden poikkeuskäytössä suurimmat huolet lasten osalta liittyvät valmisteiden säilöntäaineisiin.

Apuaineiden turvallisuus arvioidaan, kun lääkkeelle myönnetään myyntilupa. Jos myyntilupa on haettu vain aikuispotilaiden tai teinikäisten lasten käyttöön, sinänsä käyttökelpoinen ja tarpeellinen lääke ei välttämättä sovi pikkulapsille. Keskosten ja vastasyntyneiden lääkehoidossa apuaineiden merkitys korostuu. Neonatalivaiheessa elintoimintojen kehitys on keskeneräistä, ja etenkin monilääkitystilanteissa pikkulasten apuainekuorma voi suurentua merkittäväksi.

Apuaineilla ei ole itse lääkeaineelta toivottuja farmakologisia vaikutuksia, mutta ne voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Joitakin aineita ei saa antaa keskosille ja vastasyntyneille. Ruiskeissa käytetään yleisesti säilöntäaineena bentsyylialkoholia. Sen toksisuus osoitettiin eläinkokeissa 1970-luvun alussa, ja sen käyttö lapsille tarkoitetuissa lääkkeissä lopetettiin 1980-luvulla, kun lääkkeisiin lisätyn bentsyylialkoholin todettiin aiheuttaneen lukuisia kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia vastasyntyneille (22,23). Yliherkkyys- ja myrkytysvaikutusten riskin vuoksi myös imeväisten ja alle

kolmevuotiaiden lasten hoitaminen valmisteilla, joiden vuorokausiannos sisältää bentsyylialkoholia 90 mg/kg tai enemmän, on kielletty. Lapsille tarkoitetuissa valmisteissa bentsyylialkoholi on korvattu muiden muassa pienellä määrällä etanolia, jota niissä on alle 100 mg/annos (24).

Atsoväriaineet olivat Suomessa kiellettyjä, mutta kaksikymmentä vuotta sitten Euroopan Unioniin liittymisen myötä niistä tuli uudelleen sallittuja. Atsoväriaineiden käyttöä lapsille tarkoitetuissa lääkkeissä tulee välttää niihin liittyvien allergisten reaktioiden riskin vuoksi. Euroopan lääkevirostalon lääkkeiden apuaineita koskevaa määräystä päivitetään, ja osana päivitystä arvioidaan, onko lastenlääkkeitä koskevia ohjeita tarvetta täsmentää (24).

Pitääkö poikkeuskäytöstä informoida lapsia ja huoltajia?

Pitäisikö lapselle ja vanhemmille mainita, että lääkettä on tarkoitus käyttää hyväksytystä valmisteyhteenvedosta poikkeavasti? Ongelmaa on pohdittu viime vuosina entistä enemmän oikeusasiamiehen otettua kantaa lääkkeiden poikkeuskäytöstä informoimiseen (25). Laki potilaan asemasta ja oikeuksista (785/1992) velvoittaa hoitamaan lasta yhteisymmärryksessä hänen kanssaan, jos hän kehitystasonsa perusteella kykenee päättämään hoidostaan. Pikkulapsia on hoidettava yhteisymmärryksessä huoltajien kanssa. Kun hoitoa annetaan lapsen henkeä tai terveyttä uhkaavan tilan torjumiseksi, ei vanhemmilla ole oikeutta kieltää hoitoa.

Kun lääke on tarkoitus määrätä poikkeuskäyttöön, lapset ja huoltajat toivovat saavansa tiedon asiasta sekä selvityksen siitä, mitä mahdollisia riskejä käyttöön liittyy (26). Vanhemmat toivovat käytettäväksi ensisijaisesti lääkkeitä, joita on tutkittu lapsilla ja joiden valmisteyhteenvedossa on hyväksytty käyttöaihe lasten hoitoon (27). Mitä vakavampi hoidettava tila on, sitä valmiimpia vanhemmat ovat hyväksymään poikkeuskäytön. Näissä tilanteissa vanhemmat toivovat selkeitä ohjeita lääkkeen käytöstä ja riskeistä, joihin on varauduttava (28).

Myös terveydenhuollon ammattihenkilöt pitävät lapsen ja vanhempien informointia

tärkeänä. Tutkimusten mukaan informaatiota annetaan kuitenkin harvoin, 5–32 %:ssa tapauksista. Sairaalassa työskentelevät lastenlääkärit eivät pidä informaation antoa yhtä tärkeänä kuin avohoidon lääkärit (29). Tähän voi vaikuttaa se, että esimerkiksi vastasyntyneiden tehohoidossa ja lasten syöpähoidossa suurin osa lapsista saa poikkeuskäyttölääkettä ja lääkkeiden tarve on usein äkillinen. Ratkaisuksi on esitetty toimintamallia, jossa vaativan sairaalahoidon alussa annetaan informaatio, että kyseisen ryhmän lapsipotilaille saatetaan tarvita poikkeuskäyttölääkettä. Apteekin henkilökunta pitää tiedon jakamista tärkeänä. Heidän mielestään lapsen ja vanhempien pitää saada tieto poikkeuskäytöstä hoitavalta lääkäriltä eikä vasta apteekista (27).

Käyttäjät tarvitsevat helposti saatavaa tietoa

Lääkkeiden poikkeuskäyttö aiheuttaa huolta sekä lapsista että vanhemmissa ja voi siten heikentää hoitomyöntyvyyttä. Lapset ja vanhemmat kaipaavat tietoa lapsille annettavista lääkkeistä ja pitävät lääkäreiltä ja pakkausselosteesta saatavaa tietoa ensisijaisen tärkeänä (30). Kun pakkausselosteesta ei ole ohjeita eikä varoituksia, jotka liittyvät lääkkeen käyttämiseen lapsipotilaiden hoidossa, syntyy epävarmuutta.

Osa vanhemmista osaa etsiä lääketietoa itsenäisesti, osa tarvitsee enemmän tukea terveydenhuollon ammattihenkilöiltä. Vanhempien omat lääkkeidenkäyttötottumukset vaikuttavat koettuun tiedon tarpeeseen ja asenteisiin läkehoidon kohtaan. Suomalaisilla vanhemmilla on muun muassa virheellinen käsitys, että reseptilääkkeet olisivat turvallisempia kuin itsehoitolääkkeet (2).

Huoli lääkitysvirheistä ilmenee esimerkiksi Myrkytystietokeskuksen vastaanottamissa kyselyissä, joissa lääkitysvirheitä koskevien kysymysten määrä on moninkertaistunut. Eniten kyselyitä tulee kesällä ja joulukuussa, ja useimmiten huoli koskee alle kymmenvuotiaiden ja yli 80-vuotiaiden läkehoidon. Usein kysytään ohjeita esimerkiksi lapsen saatua kymmenkertaisen annoksen lääkettä tai väärän annoksen lääkettä, jonka terapeuttinen alue on kapea

Ydinasiat

- ▶ Vuosittain puolet lapsista saa lääkemääräyksen.
- ▶ Kun resepti- ja itsehoitolääkkeiden lisäksi huomioidaan vitamiinit ja luontaistuotteet, päivittäin lääkkeitä käyttää puolet kaikista lapsista.
- ▶ Yli puolet lasten läkehoidosta on poikkeuskäyttöä, kun lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa ei ole ohjeita lapsipotilaiden hoitoon.
- ▶ Poikkeuskäyttöön liittyvä lääkevirheiden ja haittavaikutusten riski voitaisiin välttää tai ennakoida, jos valmisteyhteenvedoissa olisi käyttöohjeet lapsipotilaiden hoitoon.

(31). Erivahvuisten valmisteiden lisäksi lasku- ja laimennusvirheet voivat johtaa kymmenkertaiseen virheeseen lääkeannoksessa (32).

Lopuksi

Lääkkeiden käyttö lapsipotilaiden hoidossa on yleistä, puolet lapsista saa vuosittain reseptilääkemääräyksen. Lapsille paras lääke on heitä varten kehitetty ja omassa ikäryhmässä tutkittu valmiste. Nykyisin tämä tavoite ei toteudu, koska vähintään puolet lasten läkehoidoista on poikkeuskäyttöä. Sairaalahoitoon otettujen lasten monilääkitys on yleistä, ja siksi esimerkiksi lääkkeiden apuaineisiin liittyvät huolet moninkertaistuvat. Lapset, vanhemmat ja terveydenhuollon ammattihenkilöt tarvitsevat helposti saatavaa luotettavaa lääketietoa. Huolellisella paneutumisella lasten läkehoidon voidaan usein toteuttaa tehokkaasti ja turvallisesti jo nyt käytössä olevilla valmisteilla. Valmisteyhteenvedot pitää päivittää käytettävissä olevan tiedon mukaan. Lisää tutkimustietoa ja lapsille sopivia lääkevalmisteita tarvitaan (33). ■

HANNU KOKKI, anesthesiologian professori, tutkija
Itä-Suomen yliopisto, kliininen lääketiede
KYS, anestesia ja leikkaustoiminta

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Ratiopharm), osakeomistus (Orion Oyj)

KIRJALLISUUTTA

1. Ylinen S, Hämeen-Anttila K, Sepponen K, ym. The use of prescription medicines and self-medication among children – a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1000–8.
2. Hämeen-Anttila K, Halonen P, Sipilä S, ym. Parental attitudes toward medicine use in children in Finland. *Int J Clin Pharm* 2011;33:849–58.
3. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, ym. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:144–53.
4. Belén Rivas A, Arruza L, Pacheco E, ym. Adverse drug reactions in neonates: a prospective study. *Arch Dis Child* 2016; 101:371–6.
5. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665–70.
6. Sammons HM, Choonara I. Learning lessons from adverse drug reactions in children. *Children (Basel)* 2016;3. DOI 10.3390/children3010001.
7. Ladewski LA, Belknap SM, Nebeker JR, ym. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003;21:3859–66.
8. Kalliokoski A. Lääkkeiden haittavaikutukset lapsilla. *Sicl* 2012;2:28–30.
9. Buajordet I, Wesenberg F, Brørs O, ym. Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian university hospital. *Acta Paediatr* 2002;91:88–94.
10. Lindell-Osuagwu L, Sepponen K, Farooqui S, ym. Parental reporting of adverse drug events and other drug-related problems in children in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:985–94.
11. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, ym. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159–65.
12. Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:751–7.
13. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:147–52.
14. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, ym. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med* 2013; 11:238.
15. Ghaleb MA, Wong ICK. Medication errors in paediatric patients. *Arch Dis Child Ed Pract* 2006;91:20–4.
16. Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kontra K, ym. Nifedipine capsules may provide a viable alternative to oral powders for paediatric patients. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:49–55.
17. Eränen T, Henttonen H, Potrykus M, ym. Lasten lääkinnässä käytettävien tablettien puolitettavuus käytännössä. *Sicl* 2013;3:52–5.
18. Karonen T. Depottabletin murskaaminen voi johtaa henkeä uhkaavaan yliannostukseen. *Tabu* 2008;16:12.
19. Laitinen K, Ahonen J, Kröger P. Voiko tabletin murskata tai lääkekapselin tyhjentää? *Suom Lääkäril* 2010;65:830–2.
20. van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, ym. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child* 2016;101:662–9.
21. Kokki H, Nikanne E, Ahonen R. The feasibility of pain treatment at home after adenoidectomy with ketoprofen tablets in small children. *Paediatr Anaesth* 2000;10:531–5.
22. Brown WJ, Buist NR, Gipson HT, ym. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1982;1:1250.
23. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, ym. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982;307:1384–8.
24. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Medicinal products for human use: safety, environment and information – guidelines (volume 3 B). EMA 2003. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf.
25. Lehtonen L. Voiko eduskunnan oikeusasiamies määrätä lääkkeitä? *Duodecim* 2013;129:2192–3.
26. Mukattash T, Trew K, Hawwa A, ym. Children’s views on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:141–8.
27. Bang V, Mallad A, Kannan S, ym. Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children. *Int J Risk Saf Med* 2014;26:61–70.
28. Mukattash T, Millership J, Collier P, ym. Public awareness and views on unlicensed use of medicines in children. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:838–45.
29. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child* 2006; 91:584–7.
30. Holappa M, Ahonen R, Vainio K, ym. Information sources used by parents to learn about medications they are giving their children. *Res Social Adm Pharm* 2012;8:579–84.
31. Hoppu K, Kuitunen T, Kuisma P. Myrkytystietokeskukseen tulee yhä enemmän kyselyjä lääkityvirsteistä terveydenhuollossa. *Suom Lääkäril* 2009;64:2208–11.
32. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years’ experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics* 2012;129:916–24.
33. Balan S, Hassali MA, Mak VS. Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1269–80.
34. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88:965–8.

SUMMARY

Dangers of off-label use of medicines in children

The prevalence of off-label use of medicines is high (approx. 50%) in pediatric pharmacotherapy. The main reasons for off-label use are lack of pediatric dosage information, age-appropriate formulations and approved alternatives. Such intentional use of an authorized product for a purpose that is not covered by the terms of its marketing authorization is often appropriate and evidence-based clinical practice. However, when medical product use is not in accordance with the Summary of Product Characteristics, there is an increased risk of adverse drug reactions and medication errors that could have been avoided if the appropriate information had been made available.