

# Lääkkeistä puuttuu usein VIRALLINEN KÄYTTÖOHJE LAPSILLE

Suurta osaa lapsille määrättävistä lääkkeistä ei ole tutkittu lapsipotilailla. Siksi etenkin erikoissairaanhoidossa joudutaan lapsille antamaan lääkkeitä myyntiluvan ohjeista poiketen. Lapsille sopivien lääkemuotojen ja annoskokojen puutteen vuoksi joudutaan turvautumaan laimennoksiin ja erityisosaamista vaativaan ex tempore -valmistukseen.

Usein lääkkeen valmisteyhteenvedossa ei ole ohjetta lääkkeen tehokkaasta ja turvallisesta käytöstä lapsille. Tällöin lääkkeen määrääjä turvautuu kokemuspohjaiseen tai akateemiseen tutkimusnäyttöön taatakseen potilaalleen parhaan mahdollisen hoidon.

On arvioitu, että vuonna 2007 Suomessa lapsiväestölle määrättyistä lääkkeistä 57 % määrättiin valmisteyhteenvedon ohjeista poiketen eli niin sanotusti off label (EMA 2009). Arvio perustuu yliopistosairaaloiden lääkekulutukseen ja Kelan reseptirekisterin tietoihin. Koko EU:n alueella lapsille määrättyjen myyntiluvattomien ja off label -lääkkeiden osuus oli 45–60 %.

Sairaalahoidossa olevista lapsipotilaista suuri osa saa myyntiluvatonta lääkettä tai off label määräyksen. Esimerkiksi laajassa ruotsalaisessa tutkimuksessa off label -määräyksen sai 60 % erityyppisten lastenosastojen potilaista (Kimland ym. 2012). Neljän Euroopan maan

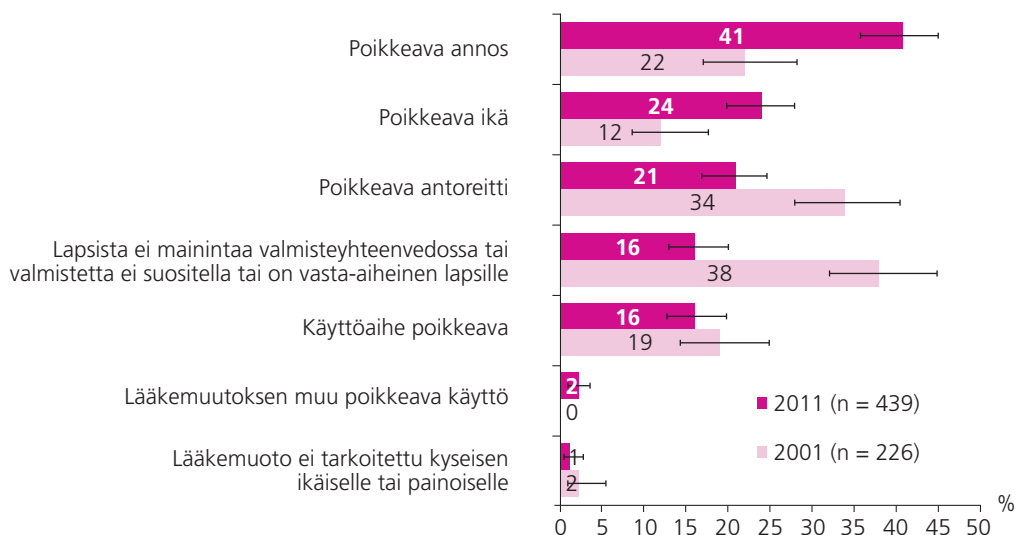
(Itävalta, Ranska, Saksa ja Viro) vastasyntyneiden tehosastoilla 70–98 % potilaista ja keskosista jopa 100 % oli saanut myyntiluvatonta lääkettä tai ainakin yhden off label -määräyksen (Prandstetter ym. 2009, Neubert ym. 2010, Lass ym. 2011, Nguyen ym. 2011).

## Myyntiluvan ohjeesta poikkeava lääkitys Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) kolmella lastenosastolla tehdyssä tutkimuksessa vertailtiin lääkkeiden käyttöä vuosina 2001 ja 2011 (Lindell-Osuagwu ym. 2014). Osastot olivat vastasyntyneiden teho-osasto, lasten akuuttiosasto sekä lasten ja nuorten operatiivinen osasto.

Vuonna 2001 jonkin lääkemääräyksen sai 77 % potilaista, kun taas vuonna 2011 ainakin yhtä lääkettä määrättiin lähes jokaiselle potilaalle. Vuonna 2001

**Kuvio 1.** Myyntiluvasta poikkeavien (off label) lääkemääräysten osuus (%; 95 %:n luottamusväli) KYS:n kolmella lastenosastolla v. 2001 ja 2011. Yksi määräys voi poiketa useammalla kuin yhdellä tavalla.



**Taulukko 1.** Viisi yleisimmin määrättyä lääkeainetta KYS:n kolmella lastenosastolla v. 2011 ja niiden off label -määräykset. Värillisellä ovat ne lääkemuodot ja vahvuudet, jotka olivat markkinoilla v. 2011 mutteivät vielä v. 2001.

Lääkeaine ja lääkemuodot	Off label -määräykset v. 2011 (n)
<p><b>Parasetamoli</b>            24 mg/ml oraalisuspensio            50–1000 mg peräpuikot            250 mg, 500 mg ja 1000 mg tabletit            500 mg jauhe oraaliliuosta varten, porettabletti            125 mg ja 250 mg dispergoituvat tabletit            500 mg suussa hajoava tabletti            250 mg ja 500 mg rakeet            665 mg depottabletti (ei &lt; 12-vuotiaille)            10 mg/ml infuusioneste  <i>”Ei tietoa tehosta ja turvallisuudesta vastasyntyneillä keskosilla.”</i></p>	Suurempi annos (28) Poikkeava ikä (7) Pienempi annos (6) Poikkeava käyttöaihe (3) Tiheimmät annosvälit (2)
<p><b>Fentanyyli</b>            50 mikrog/ml injektioneste (ohjeet ≥ 2-vuotiaille lapsille)            50–200 mikrog/annos, nenäsuihke (käyttöaihe aikuisille)  <i>”Ei suositella käyttöä alle 18-vuotiaille, koska tieto tehosta ja turvallisuudesta tässä ikäryhmässä puuttuu.”</i>            12–100 mikrog/h depotlaastarit (käyttöaihe ≥ 2-vuotiaille lapsille)            100–800 mikrog resoribletit  <i>”Ei alle 18-vuotiaille, koska tieto tehosta ja turvallisuudesta tässä ikäryhmässä puuttuu.”</i></p>	Poikkeava ikä (39) Poikkeava käyttöaihe (13)
<p><b>Salbutamoli</b>            100–200 mikrog/annos inhalaatiot            1–5 mg/ml liuos inhalaatiota varten            2 mg tabletti            0,4 mg/ml oraaliliuos</p>	Suurempi annos (28) Tiheimpi annosväli (18) Poikkeava käyttöaihe (16) Pienempi annos (3)
<p><b>Midatsolaami</b>            1 ja 5 mg/ml injektioneste            7,5 ja 15 mg tabletit</p>	Poikkeava käyttöaihe (14) Poikkeava antoreitti (13) Ei ohjeita kyseisessä lääke muodossa (tabl.) (4) Poikkeava ikä (3)
<p><b>Oksikodoni</b>            10 mg/ml injektio-, infuusioneste, liuos  <i>”Oksikodonin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille potilailla ei ole varmistettu tätä valmistemuotoa käyttäen.”</i>            5–80 mg depottabletit  <i>”Valmisteen tehosta ja turvallisuudesta lapsilla ei ole tutkimustietoa.”</i>            5–20 mg kapselit, suussa hajoavat tabletit  <i>”Tehokkuutta ja turvallisuutta alle 12-vuotiaille ei ole vahvistettu tätä valmistemuotoa käyttäen.”</i>            1 mg/ml ja 10 mg/ml oraaliliuos  <i>”Tehokkuutta ja turvallisuutta alle 12-vuotiaille potilailla ei ole varmistettu tätä valmistemuotoa käyttäen.”</i></p>	Ei ohjeita kyseisessä lääke muodossa (14) Poikkeava ikä (11) Poikkeava antoreitti (3)

Kaikkia lääkemuotoja (esim. depottabletteja) ei määrätty KYS:n osastoilla. Tiedot vuoden 2011 valmisteyhteenvetoista on haettu Fimean verkkosivuilta sekä vuoden 2011 Pharmaca Fennicasta niiden valmisteen osalta, joiden valmisteyhteenvedon on tullut päivitys vuoden 2011 jälkeen.

puolet lapsista sai off label -määräyksen, ja 10 vuodessa tämä osuus oli yllättäen suurentunut 71 %:iin. Yleisintä off label -käyttöä oli vastasyntyneiden teho-osastolla.

Vaikka off label -määräykset yleistyivät 10 vuoden aikana, määräyksien laadussa tapahtui myönteinen muutos (**kuvio 1**). Vuonna 2001 yleisin syy off label -lääkkeen käyttöön oli lapsia koskevan ohjeen puuttuminen kokonaan. 10 vuodessa näiden määräysten suhteellinen osuus oli pienentynyt, vaikka edelleen kaikista nuorimpia lapsia koskevat ohjeet usein puuttuivat. Poikkeavaa antoreittiä koskevien määräysten suhteellinen osuus oli myös pienentynyt.

Joistakin yleisimmistä määräytyistä lääkeaineista oli 10 vuoden aikana tullut markkinoille lapsille sopivia lääkemuotoja (**taulukko 1**). Parasetamolista oli tullut dispergoituva tabletti sekä infuusioneste, joka sopii täysiaikaisten vastasyntyneiden hoitoon, mutta tiedot valmisteen turvallisuudesta ja tehosta vastasyntyneiden keskosten hoidossa puuttuivat edelleen. Oksikodonista oli saatavilla lapsille sopiva oraaliuio ja suussa hajoavat tabletit, joskin vain yli 12-vuotiaille lapsille.

## Myyntiluvattomien lääkkeiden käyttö Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

KYS:n lastenosastoilla myyntiluvattomien lääkkeiden käyttö oli neljä kertaa yleisempää alle 2-vuotiaille (21 %)

kuin sitä vanhemmille lapsille (5 %) (Lindell-Osuagwu ym. 2014).

Sairaala-apteekissa valmistettujen lääkkeiden suhteellinen osuus oli pienentynyt 10 vuodessa, ja enemmän määrättiin erityisluvallisia valmisteita (**taulukko 1**). Erityislupavalmisteet tehdään lääketehaissa, joten ne ovat omavalmisteita tai ex tempore -valmisteita turvallisempi vaihtoehto. Sairaala-apteekissa pyritään nykyään useammin etsimään valmis kaupallinen valmiste kuin tekemään omavalmisteita. Tämä johtuu pääasiassa sekä omavalmistuksen riskien tiedostamisesta että sen kalleudesta verrattuna kaupallisiin valmisteisiin.

Edelleen on tarvetta tehdä aikuisten lääkemuodoista lapsille sopivia laimennoksia ja lääkemuotoja, esimerkiksi annosjauheita tai avattavia kapseleita (**taulukko 2**). Laimennoksiin ja omavalmisteisiin liittyy virheiden mahdollisuus muun muassa annostarkkuuden osalta (Conroy 2011, Helin-Tanninen 2014). Myös käytännön ongelmia voi syntyä lapsen siirtyessä kotihoitoon, jos asuinpaikkakunnan apteekissa ei pystytä valmistamaan erityisosaimista vaativia annosmuotoja. Tämä ongelma koskee vain pientä lapsiryhmää, mutta se vaatii usein erityistoimia sairaala-apteekilta.

Aikuisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa voi olla etenkin vastasyntyneille sopimattomia tai haitallisia apu-, säilytys- tai lisäaineita ja liuottimia (Lass ym. 2012).

**Taulukko 2.** Myyntiluvattomia lääkkeitä, joita määrättiin v. 2011 KYS:n kolmella lastenosastolla (Hakkarainen 2014). Valmisteet on lueteltu omassa sarakkeessaan eniten määrätystä valmisteesta vähiten määrättyyn.

Erityislupa	Määräaikainen erityislupa	Sairaala-apteekin omavalmiste tai rekisteröidystä valmisteesta tehty muunnelma
Kofeiinisitraatti	Raseeminen adrenaliini	Tropikamidi + fenylefriini, silmätipa
Tiopentaali	Ferrosulfaatti	Hydrokortisoni, kapseli
Tobramysiini	Vitamiiniyhdistelmävalmiste keskosille	Melatonini, tabletti
Milrinoni		Hydroklooritiatsidi, kapseli
Fenobarbitaali		Spirinolaktoni, annosjauhe
Tetrakaiini		Vigabatriini, annosjauhe
Loratsepaami		Levobupivakaiini + fentanyl + adrenaliini, infuusio
Indometasiini		Lidokaiini, kurlausliuos
Levokarnitiini		Siklosporiini, silmätipa
Rifampisiini		Enalapriili, annosjauhe
Metronidatsoli		Karvediloli, annosjauhe
Hydrokortisoni		Propranololi, annosjauhe
Omepratsoli		Varfariini, kapseli
Nitrofurantoiini		
Diatsoksidi		
Riboflaviini		

**Taulukko 3.** Uusia lääkkeitä lapsille v. 2007–2011 (EMA 2013).

	Yhteensä	Liittyy lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan (PIP)
Uusi lääke, jolla alun perin käyttöaihe lapsille	31	13
Myönnetty uusi lasten käyttöaihe jo myyntiluvalliseksi valmisteelle	72	30
Uusi lapsille sopiva lääkemuoto	26	9

Esimerkiksi Suomessa markkinoilla oleva tobramysiini-valmiste sisältää vastasyntyneille sopimatonta natrium-metabisulfiittia. Vastasyntyneelle sopiva tehdasvalmiste saattaa löytyä toisesta maasta, jolloin se hankitaan erityisluvalla (Lass ym. 2012, Lindell-Osuagwu ym. 2014).

On myös valmisteita, joille on myönnetty myyntilupa koko EU:n alueelle mutta joita ei markkinoida Suomessa. Tällainen valmiste on esimerkiksi keskosten primaaristen hengityskatkosten hoitoon tarkoitettu harvinaislääke kofeiinisitraatti. KYS:n vastasyntyneiden teho-osastolle hankittiin eri valmiste, jolla oli myyntilupa Ranskassa.

### Lisää lääkkeitä lapsille

EU:n lastenlääkeasetuksen tavoitteena on edistää uusien lääkkeiden ja lääkemuotojen kehittämistä lapsille. Tarve olisi kuitenkin saada etenkin keskosten ja täysiaikaisten vastasyntyneiden hoitoa koskevaa tutkimustietoa jo käytössä olevien valmisteiden valmisteyhteenvedoihin. Myös lääkkeen haittaprofiili lapsilla on monesti huonommin tunnettu kuin aikuisilla. Lisäksi eri-ikäisille lapsille sopivista lääkemuodoista on pulaa.

Asetus ei velvoita tekemään lisätutkimuksia jo markkinoilla olevista valmisteista. Kannustin, jonka on ajateltu edistävän lapsille sopivien annosmuotojen kehittämistä (paediatric-use marketing authorisation, PUMA), oli vuoden 2011 loppuun mennessä tuottanut yhden valmisteen (midatsolaami, liuos suuonteloon).

Euroopan komissio on arvioinut lastenlääkeasetuksen vaikutuksia viisivuotisraportissaan. Seuraavan kerran arvio tehdään vuonna 2017, kun asetuksen voimaantulo on kulunut 10 vuotta. Lapsille on tullut uusia lääkkeitä, käyttöaiheita ja lääkemuotoja, mutta harvemmin lastenlääkettä koskevien tutkimusohjelmien (paediatric investigation plan, PIP) kautta (**taulukko 3**).

EU:n alueella lasten osuus kliinisissä tutkimuksissa oli lisääntynyt noin 10 %. Vuosittain 0–18-vuotiaita osallistuu 350–400 tutkimukseen, ja kolmannekseen näistä osallistuu myös vastasyntyneitä (EMA 2013).

Elokuusta 2007 joulukuuhun 2012 mennessä lääkkeiden valmisteyhteenvedoihin oli tehty lukuisia lapsia koskevia lisäyksiä tai muutoksia. Näihin lukeutui esimerkiksi 221 tehoa ja turvallisuutta koskevaa muutosta

perustuen vanhoihin tai uusiin tutkimuksiin ja 89 lisäystä annosteluohjeeseen.

Komission ja Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) raporttien lisäksi tarvitaan jatkossa myös lääkkeenkäytön todellista tilannetta kuvaavia tutkimuksia sekä selvityksiä siitä, miten lääkkeiden valmisteyhteenvedot päivittyvät lasten osalta. ■

### Kirjallisuutta

- Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011; 96: 305–6.
- EMA. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. European Medicines Agency 2009; EMA/794083/2009. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- EMA. Successes of the Paediatric Regulation after 5 years. European Medicines Agency 2013; EMA/250577/2013. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- Hakkarainen M. Lääkkeiden valmisteyhteenvedosta poikkeava ja rekisteröimättömien lääkkeiden määrääminen lasten-osastoilla. *Pro gradu -tutkielma. Itä-Suomen yliopisto* 2014.
- Helin-Tanninen M. Lasten ex tempore -lääkevalmisteet, sairaala-apteekissa valmistetut nifedipiinikapselit, -jauheet ja -oraalisuspensiot. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2014.
- Kimland E, ym. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. *Acta Paediatr* 2012; 101: 772–8.
- Lass J, ym. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1263–71.
- Lass J, ym. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr* 2012; 12: 136.
- Lindell-Osuagwu L, ym. Prescribing for off-label use and unauthorised medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 144–153.
- Neubert A, ym. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 87–95.
- Nguyen KA, ym. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr* 2011; 100: 615–7.
- Prandstetter C, ym. Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit. *Klin Padiatr* 2009; 221: 312–7.