

Bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på sykehus

Basert på data innsamlet ved barnemedisinsk og barneinfeksjon
sengepost ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Arna Teigen



Erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi
Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15. januar 2014

Bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på sykehus

Basert på data innsamlet ved barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ved
Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Arna Teigen



Veiledere:

Kathrin Bjerknes, Dr.Sci., Sykehusapoteker ved
Sykehusapoteket Lørenskog,
Stein Bergan, Professor II, Farmasøytisk institutt, UiO,
Siri Wang, Dr.Sci., seniorrådgiver, Statens legemiddelverk.

Utført ved:

Barnemedisinsk sengepost (BAMS6) og
barneinfeksjon sengepost (BAMS8),
Oslo universitetssykehus, Ullevål.

© Arna Teigen

2014

Bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på sykehus

Arna Teigen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Representeren, Universitetet i Oslo

Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved barnemedisinsk (BAMS6) og barneinfeksjon (BAMS8) sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål i perioden august 2013 til januar 2014. Veiledere har vært Kathrin Bjerknes, Siri Wang og Stein Bergan.

Jeg vil takke alle ansatte på sengepostene for et hyggelig arbeidsmiljø. En spesiell takk vil jeg rette til seksjonsoverlege Hans-Jacob Bangstad, og seksjonsledere Kari Maria Dahl og Britt Marit Myhre som la forholdene til rette for at oppgaven kunne gjennomføres på sengepostene.

Jeg vil rette en stor takk til Kathrin Bjerknes, Siri Wang og Stein Bergan for all hjelp før prosjektoppstart, underveis i prosjektet og i skriveprosessen. En takk må også rettes til mine flotte kollegaer i Farmasøytiske tjenester, Sykehusapoteket Oslo, for inspirasjon og godt samarbeid. Særlig takk til Cathrine Kjeldby-Høie som har vært en uvurderlig samtalepartner underveis i oppgaven.

Takk til Sykehusapotekene HF som la til rette for gjennomføring av denne oppgaven.

En stor takk går også til familie og venner for støtte og forståelse i en travel tid, og takk for at dere alltid har hatt troen på at jeg når mine mål.

Oslo 15. januar 2014.

Arna Teigen

Forkortelser

ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk
BAMS6	Barnemedisinsk sengepost 6
BAMS8	Barneinfeksjon sengepost 8
BNF	British National Formulary
EMA	European medicines agency
EU	Europeisk union
EØS	Det europeiske økonomiske samarbeidsområde
GØR	Gastro-øsofageal refluks
HF	Helseforetak
NAF	Norges apotekforening
NBF	Norsk barnelegeforening
OUS	Oslo universitetssykehus
PDCO	Paediatric committee; EMA
PEG	Perkutan endoskopisk gastrostomi
PIP	Paediatric investigation plan
PVO	Personvernombud
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RELIS	Regionalt legemiddelinformasjonscenter
SPC	Summary of product characteristics (preparatomtale)

Sammendrag

Hensikt: Hensikten med denne studien var å innhente kunnskap om bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på to pediatriske sengeposter ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Metode: Pasienter innlagt på barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ble i en 5-ukers periode inkludert i studien. Et kartleggings skjema ble brukt for å samle inn følgende pasientdata: Alder, vekt, diagnoser, avdelingen pasienten var innlagt på, samt diverse informasjon om pasientens legemiddelbruk. Informasjonen ble primært hentet fra pasientens legemiddelkurve og journal. Bruken av markedsførte legemidler ble vurdert til å være innenfor eller utenfor godkjent preparatomtale (SPC), henholdsvis on- eller off-label. I tillegg til on-og off-label bruk av legemidler, ble også bruk av uregistrerte legemidler registrert. Deskriptive analyser ble utført for pasientkarakteristika, off-label bruk av legemidler og bruk av uregistrerte legemidler.

Resultat: I studieperioden ble det utført 434 ordinerings til 86 pasienter. Totalt 146 legemidler ble brukt, hvorav 47 var uregistrerte legemidler. Andelen pasienter som fikk minst ett uregistrert legemiddel eller ett legemiddel som ble brukt off-label var 80 %. I hele pasientgruppen utgjorde legemidler som brukes off-label og uregistrerte legemidler 2/3 av alle ordineringsene. I denne studien var det flest ordinerings utenfor godkjenning i aldersgruppen 1-4 år (27 %). Legemidlet som ble hyppigst ordinert var paracetamol (15 %). Hyppigste off-label parameter var administrasjonsvei (32 %).

Konklusjon: Bruk av legemidler utenfor myndighetsgodkjenning er utbredt til barn ved de undersøkte sengepostene barnemedisinsk og barneinfeksjon ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Der bruken av legemidler til barn er faglig forsvarlig og kunnskapsbasert, men ikke er oppgitt i SPC, bør dokumentasjonen om bruk til barn føre til endringer i SPC, slik at ansvaret ligger mer på produsent enn forskriver. I tillegg trengs studier som dokumenterer bruk av legemidler hos barn der dette ikke finnes, samt eventuelt spesielle formuleringer. Det må også være et mål at flere av de uregistrerte legemidlene som anses nødvendige til barn, blir markedsført i Norge. Slike endringer vil ta tid, og i mellomtiden bør en iverksette tiltak for å sikre kunnskapsbasert legemiddelbruk hos barn og ungdom. Eksempel på tiltak er de nasjonale blandekortene for intravenøse legemidler til bruk hos barn. Et annet tiltak kan være utarbeidelse av norske preparatomtaler for uregistrerte legemidler.

Innholdsfortegnelse

Forord	5
Forkortelser	7
Sammendrag	8
1 Introduksjon	11
1.1 Legemiddelbruk til barn og ungdom	11
1.2 Begrepene on-label, off-label og uregistrert	12
1.3 Utvikling og godkjenning av legemidler til barn	12
1.4 Politiske satsningsområder i forhold til bruk av legemidler til barn	13
1.5 Hensikten med studien	14
2 Metode	15
2.1 Forarbeid	15
2.2 Studiepopulasjon	15
2.2.1 Inklusjonskriterier	15
2.2.2 Eksklusjonskriterier	15
2.3 Etikk og personvern	16
2.4 Registrering av data	16
2.4.1 Innhenting av data ved bruk av kartleggingsskjema	17
2.4.2 Samtale med helsepersonell	17
2.5 Analysering av data	17
2.5.1 Vurdering av de ulike parameterne	18
2.6 Analyser	21
3 Resultater	22
3.1 Pasientkarakteristika	22
3.2 Forekomst av off-label bruk av legemidler og uregistrerte legemidler	23
3.2.1 Forekomst innenfor aldersgrupper og avdelingene	23
3.2.2 Forekomst innenfor ATC-grupper	24
3.3 Eksempler på legemidler som brukes off-label og uregistrerte legemidler	26
3.3.1 Legemidler som brukes off-label	26
3.3.2 Uregistrerte legemidler	28
4 Diskusjon	29
4.1 Hovedfunn	29

4.1.1	Hva viser andre studier?	29
4.1.2	Pasientgrupper på BAMS6 og BAMS8	30
4.2	Bruk av SPC som kilde.....	31
4.2.1	Bruk av andre informasjonskilder	32
4.3	Bruk av off-label og uregistrerte legemidler- hva innebærer det og hvilke risikofaktorer medfører det?.....	33
4.3.1	Off-label bruk av legemidler	33
4.3.2	Uregistrerte legemidler.....	35
4.4	Farmasøytens bidrag til sikrere bruk av legemidler til barn på sykehusavdelingene	36
4.5	Studiens begrensninger.....	36
5	Konklusjon	39
	Litteraturliste	40
	Appendiks.....	44
	Appendiks I: Prosjektprotokoll til REK-søknad	45
	Appendiks II: Kartleggingsskjema.....	51
	Appendiks III: Informasjon og samtykkeerklæring til deltakere i studien.....	53
	Appendiks IV: Tilbakemelding fra REK	62
	Appendiks V: Godkjenningbrev fra Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus ...	63
	Appendiks VI: Eksempel på nasjonalt blandekort for legemiddel til intravenøs bruk til barn: Ampicillin.....	65

1 Introduksjon

1.1 Legemiddelbruk til barn og ungdom

Legemidler er et viktig medisinsk tiltak ved forebygging og behandling av ulike tilstander, og kan forbedre både helse og livskvalitet. Markedsførte legemidler i Norge er vurdert og godkjent av myndighetene med hensyn til sikkerhet, effekt og kvalitet. Utviklingen av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort i voksne pasientpopulasjoner, og mange legemidler er ikke formelt testet eller godkjent til bruk hos barn. Bruk av legemidler utenfor myndighetsgodkjenning og uregistrerte legemidler krever et ekstra ansvar fra forskrivende lege. Preparatomtale (SPC) er i tillegg ofte mangelfulle vedrørende informasjon om barn og kan være vanskelig tilgjengelig ved bruk av uregistrerte legemidler.

I studier fra USA, Australia og ulike land i Europa er andelen barn som får minst ett legemiddel utenfor myndighetsgodkjenning eller uregistrert legemiddel fra 36-100 % (1-20). To prospektive studier fra henholdsvis England og Tyskland viste at det var forhøyet risiko for bivirkninger ved slik bruk av legemidler (4, 8). Det er ofte behov for å viderebehandle legemidler ved administrasjon til de yngste barna (21, 22). En observasjonsstudie i Storbritannia beskriver slik viderebehandling av legemidler, og belyser nødvendigheten av å utvikle evidensbaserte retningslinjer for slik praksis (23).

I Europa er studier på bruk av legemidler til barn og ungdom utenfor godkjenning studert i land som Sverige (24), Nederland (10, 25), Spania (26), Finland (27), Sveits (11) og Italia (7), og i noe grad også forøvrig i Europa (3, 21). I tillegg har European medicines agency (EMA) kartlagt legemiddelbruk hos barn i Europa for å avdekke behovet for legemidler godkjent for barn. Overordnede tall fra Norge er presentert i EMA-rapporten (28). Det er også utført en overordnet studie i Norge på bruk av legemidler til barn basert på data fra reseptregisteret (29), men det er utført lite forskning på dette feltet på barneavdelinger i Norge. Et forskningsprosjekt med fokus på ”Off-label legemidler til barn” startet opp i 2013, som et samarbeid mellom Sykehusapotekene helseforetak (HF), Farmasøytisk institutt ved universitetet i Oslo, Akershus universitetssykehus og Oslo universitetssykehus (OUS). Prosjektet samarbeider også med Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Denne masteroppgaven inngår som en del av dette prosjektet.

1.2 Begrepene on-label, off-label og uregistrert

On-label bruk av legemidler er en betegnelse på bruk av et legemiddel innenfor myndighetsgodkjent SPC. Myndighetene har da vurdert og godkjent legemidlet med hensyn til sikkerhet, effekt og kvalitet.

Off-label bruk av legemidler er en betegnelse på bruk av et legemiddel utenfor myndighetsgodkjent SPC (30). Eksempel på dette er legemidler som gis i høyere dose enn det som er anbefalt i SPC. Uregistrert legemiddel er en betegnelse på et legemiddel som ikke er markedsført i Norge. Det er ulike grupper av uregistrerte legemidler: importerte legemidler, apotekproduserte legemidler og legemidler produsert av Norges apotekforening (NAF). Hverken off-label bruk av legemidler eller uregistrerte legemidler er godkjent av myndighetene i Norge.

Her brukes begrepene ”on-label” og ”off-label” da disse begrepene er kortere og mer gjenkjennelige, enn de norske betegnelse ”innenfor myndighetsgodkjent SPC” og ”utenfor myndighetsgodkjent SPC”. For importerte legemidler, apotekproduserte legemidler og NAF-legemidler blir begrepet ”uregistrert” brukt. Begrepet ”utenfor godkjenning” omfatter både off-label bruk av legemidler og uregistrerte legemidler.

1.3 Utvikling og godkjenning av legemidler til barn

Hovedårsaken til at mye av legemiddelbruken hos barn blir karakterisert som off-label, er at det er gjort få studier på legemidler til barn. Dette er fordi man tidligere anså det for uetisk å gjøre studier på pediatrik populasjon. Mange markedsførte legemidler har derfor lite strukturert dokumentasjon vedrørende legemiddelbruk hos barn. Barn er avhengige av behandlingstilbud tilpasset alder og utvikling, men slike data mangler for mange legemidler. Utvikling av legemidler og legemiddelformuleringer til barn er svært kostbart, i tillegg til at prosesser som godkjenningsprosedyrer er ressurskrevende. Utviklings- og markedsføringskostnader er derfor ofte høyere enn inntjeningsmulighetene for legemidler til små pasientpopulasjoner som barn. I mange tilfeller blir det dermed lite lønnsomt å utvikle og søke om godkjenning for et barnepreparat (31).

I Norge har vi flere eksempler på at legemidler med god klinisk erfaring hos barn er blitt trukket fra markedet grunnet et for lite marked og dermed liten inntjening; Selexid® mikstur (32) og Fragmin® injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel i hetteglass (33).

1.4 Politiske satsningsområder i forhold til bruk av legemidler til barn

Både USA, Europa og Norge har satt fokus på å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til barn. De senere årene har diskusjonen dreid mot at det er uetisk ikke å gjøre legemiddelstudier hos barn. Som en konsekvens av dette kom det krav om legemiddelutprøving i barnepopulasjon i USA i 1997. Ti år etter, i 2007, ble det vedtatt en egen pediatriforordning i Europeisk union (EU) (34). Norge kommer til å innlemme den nye legemiddeloven i det europeiske økonomiske samarbeidsområde (EØS)-avtalen (35). Både i EU og USA innføres det nå insentivordninger for å stimulere utviklingen av legemidler til barn (36, 37). I tillegg ble det i 2009 opprettet et Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn i Norge som arbeider for at legemidler til barn er en prioritert oppgave blant produsenter, apotek og helsepersonell (38).

Den nye pediatriforordningen skal fremme utvikling og godkjenning av legemidler til barn slik at en får økt tilgjengelighet av legemidler tilpasset denne pasientpopulasjonen (34). I tillegg skal pediatriforordningen sikre at barnas behov blir ivaretatt ved utvikling av legemidler. Som kompensasjon for den ekstra forskningsinnsatsen fra legemiddelindustrien, gis det en ekstra patentbeskyttelse på seks måneder. Som et resultat av det nye regelverket er det opprettet en pediatriisk komite (PDCO) under det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Denne komiteen evaluerer og utreder legemiddelindustriens bindende planer for utvikling av legemidler til barn (Paediatric investigation plan- PIP) (34). Norge har en representant i denne komiteen (39).

For å kunne bidra til mer forskning på legemidler til barn i Norge, har Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn i 2011 levert en rapport til Helsedirektoratet som anbefaler etablering av et nettverk for pediatriisk legemiddelforskning (40).

Forskningsnettverket er vedtatt og under opprettelse. Et slikt forskningsnettverk skal kunne betjene både forskerinitierte og industrisponsede kliniske studier. En overordnet målsetning er å bidra til at bruken av nye og eksisterende legemidler skal være effektiv, rasjonell, trygg og kunnskapsbasert, og i størst mulig grad foregå innenfor rammene av offentlige godkjenningsordninger (40, 41).

1.5 Hensikten med studien

Hensikten med denne studien var å innhente kunnskap om bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på to pediatrike sengeposter ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Studien vil fremskaffe kunnskap som i dag ikke foreligger om slik legemiddelbruk ved norske sykehus og vil gi mulighet for å sammenligne praksis med andre land i Europa. Kunnskapen vil også kunne øke bevisstheten rundt slik bruk av legemidler på sykehus, samt gi grunnlag for å kunne iverksette tiltak for å sikre kvaliteten av behandlingen som gis til pasienter mellom 0 og 18 år.



Illustrasjonsfoto: Vil flere legemidler bli godkjente til barn i fremtiden?
Fotograf Camilla Shalchian-Tabrizi/Sykehusapotekene HF.

2 Metode

Masterprosjektet ble utført på barnemedisinsk (BAMS6) og barneinfeksjon (BAMS8) sengepost ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, i perioden 2. september til 4. oktober 2013. Masteroppgaven ble gjennomført som en deskriptiv studie.

2.1 Forarbeid

Prosjektprotokoll (appendiks I), kartleggings skjema (appendiks II) og samtykkeerklæring (appendiks III) ble utarbeidet, og søknad ble sendt til Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og lokalt personvernombud (PVO) ved Oslo universitetssykehus. Pilotstudie for utprøving av kartleggings skjema ble utført på tre pasienter før oppstart av studien for å tilpasse skjemaet best mulig.

2.2 Studiepopulasjon

På BAMS6 og BAMS8 var det 10 sengeplasser per avdeling. Pasientgruppen på BAMS6 var hovedsakelig pasienter med nevrologiske, gastrointestinale lidelser, samt barn med diabetes mellitus og anorexia nervosa. På BAMS8 var det innlagt hovedsakelig pasienter med ulike former for infeksjoner. Lungesyke pasienter (eks. astma) var innlagt på både BAMS6 og BAMS8. Pasienter innlagt på de to sengepostene i den aktuelle perioden ble fortløpende inkludert i studien. Informert skriftlig samtykke ble innhentet fra pasienten eller foresatte.

2.2.1 Inklusjonskriterier

Barn og ungdom mellom 0 og 18 år som ble innlagt på sengepostene i perioden 02.09-04.10.13 ble inkludert. Pasienter under 16 år måtte ha foresatte som kunne samtykke i at pasientene kunne delta i studien.

2.2.2 Eksklusjonskriterier

Pasienter som ikke brukte legemidler ved innleggelse eller under oppholdet i henhold til journal og kurve for den aktuelle innleggelsen ble ikke inkludert.

2.3 *Etikk og personvern*

REK vurderte at prosjektet kunne gjennomføres uten godkjenning av komiteen innenfor de ordinære ordninger for helsetjenesten med hensyn til regler for taushetsplikt og personvern. Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus forhåndsgodkjente studien (appendiks IV og V). Aidentifiserte elektroniske forskningsdata ble lagret på forskningsserveren ved Sykehusapotekene HF. Dataene ble aidentifisert i henhold til gjeldende regelverk (42). De aidentifiserte elektroniske forskningsdata vil bli slettet fra databasen de er lagret i og kodelisten og kartleggingsskjema vil bli makulert innen 02.09.2018.

2.4 *Registrering av data*

Appendiks II viser skjemaet som ble brukt for innhenting av følgende parametere som ble registrert i sykehusapotekets database:

- Avdeling
- Alder
- Vekt
- Diagnoser
- Ordinert legemiddel:
 - Indikasjon
 - Doseringsform
 - Dose og frekvens (dosering)
 - Administrasjonsvei
 - Viderebehandling:
 - Hva gjøres med legemidlet: knusing, deling, fortynning, deldose osv.

Følgende preparat ble ikke inkludert i studien:

- Standard intravenøse væsker
- Heparin for å hindre tetting av intravenøse innganger (for eksempel sentralt venekateter)
- Blodprodukter
- Total parenteral ernæring og enteral ernæring
- Oksygenterapi
- Hudkremer og salver

2.4.1 Innhenting av data ved bruk av kartleggings skjema

Kartleggingen foregikk ved at det ble tatt kopi av legemiddelkurvene til innlagte pasienter før previsitt. Data ble samlet inn av en farmasøyt, som til daglig arbeider som klinisk farmasøyt ved avdelingene, men som var i permisjon grunnet denne studien. Kopiering av kurvene ble utført før eventuelle endringer ble gjort i pasientenes legemiddelregime. Eventuelle endringer ble registrert dagen etter ved kopiering av legemiddelkurven. Deretter innhentet farmasøyten samtykke fra pasienten eller pasientens foresatte. Barn og ungdom mellom 12 og 15 år fikk utlevert tilpasset informasjonsskriv. Pasientansvarlig sykepleier bidro også til innhenting av samtykke. Etter innhenting av samtykke ble informasjon om pasienten notert på kartleggings skjema. Forhåndskopierte kurver til pasienter som ikke ønsket å delta i studien ble makulert. Informasjonen ble innhentet fra A) legemiddelkurver og pasientjournal, B) samtale med helsepersonell.

2.4.2 Samtale med helsepersonell

All informasjon som skulle kartlegges var ikke mulig å innhente kun fra legemiddelkurve og journal, slik som indikasjon på legemidler, samt eventuell viderebehandlingen av legemidlene. Dersom indikasjon for et legemiddel var uklart under kartleggingen, ble denne informasjonen innhentet fra behandlende lege ved samtale. Relevante sykepleiere ble spurt om viderebehandlingen av legemidlene til inkluderte pasienter. Dersom foresatte håndterte legemidlene til pasienten mens pasienten var innlagt på sykehusavdelingen, ble informasjon om håndteringen av legemidlene innhentet fra dem.

2.5 Analysering av data

Følgende parametere ble analysert for hvert markedsført legemiddel i henhold til om legemidlet ble brukt on- eller off-label:

- Indikasjon
- Alder
- Dosering
- Administrasjonsvei
- Viderebehandling

Markedsførte legemidler har preparatomtale (SPC) på Statens legemiddelverk sine hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Parameterne ble vurdert som on- eller off-label opp mot informasjonen i SPC til det enkelte legemiddel: on-label dersom legemidlet ble brukt innenfor SPC, men off-label dersom det aktuelle legemidlet ble brukt utenfor SPC. En ordinerer kan få flere parametere vurdert som off-label. Følgende punkter i SPC omtalte parameterne, og punktene definerte om legemidlet ble brukt on- eller off-label:

- **4.1. Indikasjon:** ”Indikasjon” og ”Alder”.
- **4.2. Dosering og administrasjon:** ”Alder”, ”Dosering”, ”Administrasjonsvei” og ”Viderebehandling”.
- **6.2. Uforlikeligheter:** ”Viderebehandling”.
- **6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering:** ”Viderebehandling”.
- **4.3. Kontraindikasjoner:** Definerte om det aktuelle legemiddel var kontraindisert til barn. Andre kontraindikasjoner som bl.a. "overfølsomhet for innholdsstoff" ble ikke sjekket.

Punktene ”4.4. Advarsler og forsiktighetsregler”, ”5.1. Farmakodynamiske egenskaper” og ”5.2. Farmakokinetiske egenskaper” kan inneholde informasjon om studier som er blitt gjort på pediatrik populasjon, men disse punktene sier ikke noe om hva legemidlet er godkjent for. Derfor var ikke disse punktene med å bestemme om legemidlet ble brukt on- eller off-label.

2.5.1 Vurdering av de ulike parameterne

Tabell 1 viser hvilke parametere som ble vurdert for hvert legemiddel. Vurderingene som ble gjort for hvert enkelt legemiddel ble loggført. For å kvalitetssikre vurderingene ble loggen gjennomgått sammen med en annen klinisk farmasøyt som jobber innenfor pediatri. I de tilfellene hvor begge farmasøytene var i tvil om hvordan en skulle vurdere on- og off-label ble det konferert med veilederne.

Off-label:	<i>Indikasjon</i>	<i>Alder</i>	<i>Dosering</i>	<i>Adm.vei</i>	<i>Viderebehandling</i>
Indikasjon	X	○		○	○
Alder	○	X		○	○
Dosering	○	○	X	○	○
Adm.vei	○	○	○	X	○
Viderebehandling	○	○	○	○	X
Uregistrerte legemidler:					
Importerte legemidler	Off- og on-label data vurderes ikke!				
Apotekprod. legemidler					
NAF-legemidler					

Tabell 1: Vurdering av parametere. On- og off-label parametere er oppgitt i venstre kolonne, og øverste rad. Tabellen leses rad for rad. X= parameter vurdert som off-label. ○= parameter vurdert. Svart rute= parameter er ikke vurdert. Eksempel: Når alder ble vurdert som ”off-label”, ble dosering ikke analysert da det ikke finnes godkjent dosering til en ikke godkjent aldersgruppe, men parameterne indikasjon, administrasjonsvei og viderebehandling ble vurdert.

Da SPC ikke er standardisert vedrørende informasjon til barn og ungdom for de ulike preparatene, samt at kartleggingen som ble gjort ikke tok høyde for alle opplysninger gitt i SPC, ble følgende definisjoner og rammer satt:

- Indikasjon: Dersom det var oppgitt en diagnose i legemiddelkurve eller journal ble det tatt utgangspunkt i denne når on- og off-label av indikasjonen ble vurdert. Det ble konferert med behandlingsansvarlig lege dersom diagnose eller indikasjon var utydelig under innhenting av informasjon. Det ble ikke innhentet informasjon om verifisering av diagnosen til pasientene. For eksempel om pH-registrering var utført ved beskrevet diagnose gastro-øsofageal refluks (GØR) i pasientjournal.
- Alder: Dersom alder ikke var oppgitt spesifikt under punkt 4.1. eller 4.2. i SPC, ble følgende definisjoner brukt:
 - Nyfødt: ≤ 4 uker (28 dager).
 - Spedbarn: ≤ 1 år.
 - Småbarn: 1-4 år.
 - Barn: ≤ 12 år.
 - Ungdom: 13-17 år.
 - Voksne: ≥ 18 år.

Dersom alder ikke var oppgitt i SPC og doseringsanbefalingen kun var oppgitt i masseenheter som for eksempel milligram (mg) og mikrogram (µg) ble alderen vurdert som off-label, og doseringen ikke vurdert. Dersom ingen alder var oppgitt i SPC, men doseringen var oppgitt i masseenheter/kg ble alderen vurdert som on-label. Eksempler på dette er gitt under kapittel 4. Diskusjon.

- Dosering: Både dose og frekvens av administrert legemiddel/døgn ble vurdert under parameter dosering. Når alder og indikasjon ble vurdert som off-label, ble dosering ikke analysert da det ikke finnes godkjent dosering til en ikke godkjent indikasjon, eller aldersgruppe (se tabell 1). Dersom doseringen avvek $\leq 10\%$ fra anbefaling i SPC ble doseringen vurdert som on-label. Dette grunnet at barn er i kontinuerlig vekst, og dosen må med jevne mellomrom vektjusteres. I tillegg må en være pragmatisk ved dosering av legemidler til barn for å få administrert legemidler i hensiktsmessige doser og styrker til barn. For eksempel stikkpiller som finnes i bestemte doser, eller flytende legemidler som må måles opp i sprøyter hvor mengden ikke bør ha mer enn ett desimaltall for at det skal være praktisk mulig å trekke opp den eksakte dosen.
- Administrasjonsvei: Dersom pasienten hadde sonde eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) og fikk legemidlene sine administrert via denne, og SPC ikke omtalte slik bruk, ble administrasjonsvei vurdert som off-label (43).
Administrasjonsvei til intravenøse legemidler ble vurdert ved å ta hensyn til anbefalt administrasjonsvei som intramuskulært, intravenøst eller subkuttant innenfor anbefalt aldersgrupper dersom dette var nevnt i SPC.
- Viderebehandling: Dersom legemidlet ble administrert til pasient uten noen form for viderebehandling ble ikke parameteren vurdert.
 - Legemidler til injeksjon og infusjon: Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har utarbeidet nasjonale blandekort for legemidler til barn til injeksjon og infusjon (eksempel på blandekort, se appendiks VI). BAMS6 og BAMS8 har rutinemessig tatt i bruk disse blandekortene. Vurderingen av on- eller off-label viderebehandling av intravenøse legemidler ble gjort ved å sammenligne SPC med informasjonen som er oppgitt på de nasjonale blandekortene under kolonnene ”Stamløsning” og ”Videre fortykning”. Viderebehandling utover dette, til den enkelte pasient, ble ikke vurdert.
- Antimikrobielle legemidler: Det ble gjort en pragmatisk vurdering av indikasjon på antimikrobielle legemidler, da punkt 4.1. i SPC inneholder svært ulik informasjon rundt indikasjon. Noen SPC oppga bestemte agens, eks. ”Pseudomonas aeruginosa” og ”enterokokker”, mens andre oppga bestemte infeksjoner som luftveis- og urinveisinfeksjoner eller at legemidlet kunne brukes mot ”følsomme bakterier”. Noen SPC oppga også at en må ta hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler. Disse retningslinjene inneholder blant annet bruk av

empirisk behandling, noe som ikke beskrives i SPC. Indikasjonen ble ikke vurdert opp mot offisielle retningslinjer. I tillegg var begrepsbruken i pasientjournal og SPC på indikasjon ulik. Dosering ble vurdert innenfor doseringsintervallet som var oppgitt i SPC på de antimikrobielle legemidlene hvor innhentet informasjon om indikasjon var utydelig.

- Eventuelt-legemidler: For legemidler som ble forordnet som eventuelt-legemiddel hvor sykepleier vurderte om det var behov for legemidlet, var det doseringen som faktisk ble gitt som ble analysert og ikke selve ordineringsen fra legen. Dette studiet omfatter off-label bruk. Eventuelt-legemidler som ikke ble administrert mens pasienten var inneliggende ble ikke tatt med i datamaterialet.
- Uregistrerte legemidler: Uregistrerte legemidler er legemidler som ikke har norsk preparatomtale på Statens legemiddelverk sin hjemmeside (www.legemiddelverket.no). Uregistrerte legemidler ble kategorisert i følgende grupper: "Importerte legemidler", "Apotekproduserte legemidler" og "NAF-legemidler" som er produsert av Norges apotekforening. Disse gruppene ble ikke analysert i forhold til on- eller off-label bruk da de ikke innehar norsk preparatomtale.

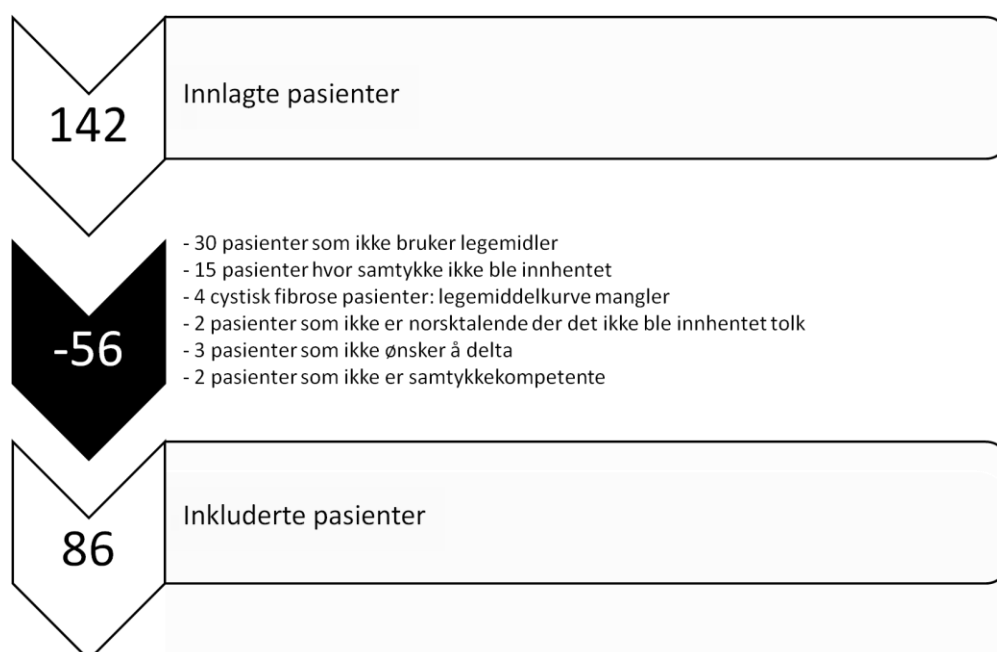
2.6 Analyser

Det ble utarbeidet en database i Microsoft Office Excel hvor alle data ble registrert og deskriptive analyser utført. Deskriptive analyser ble gjort for pasientkarakteristika, off-label bruk av legemidler og bruk av uregistrerte legemidler.

3 Resultater

3.1 Pasientkarakteristika

I løpet av inklusjonsperioden ble 142 pasienter innlagt på BAMS6 og BAMS8 totalt, hvorav 86 pasienter ble inkludert i studien. Differansen mellom innlagte og inkluderte pasienter skyldes ulike årsaker (figur 1), hvor hovedårsaken var ingen legemiddelbruk.



Figur 1: Innlagte, ekskluderte og inkluderte pasienter.

Karakteristika for de 86 inkluderte pasientene er vist i tabell 2.

Tabell 2: Pasientenes aldersfordeling og ordineringer på de to sengepostene. Antall ordineringer inkluderer både on- og off-label bruk av legemidler, samt uregistrerte legemidler.

	BAMS6	BAMS8	Totalt
Antall inkluderte pasienter	34	52	86
Antall pasienter innenfor ulike aldersgrupper:			
0-28 dager	1	7	8
29 dager≤1 år	2	17	19
1-4 år	7	17	24
5-12 år	16	9	27
13-17 år	8	2	8
Alder i år, gjennomsnitt (range)	7,8 år (1 mnd-17 år)	2,6 år (1,5 uke-14 år)	4,7 år (1,5 uke-17 år)
Totalt antall ordineringer	215	219	434

3.2 Forekomst av off-label bruk av legemidler og uregistrerte legemidler

Nedenfor presenteres forekomst av legemidler som brukes off-label, samt uregistrerte legemidler innenfor de ulike aldersgruppene, avdelingene og innenfor de ulike anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC)-grupper.

3.2.1 Forekomst innenfor aldersgrupper og avdelingene

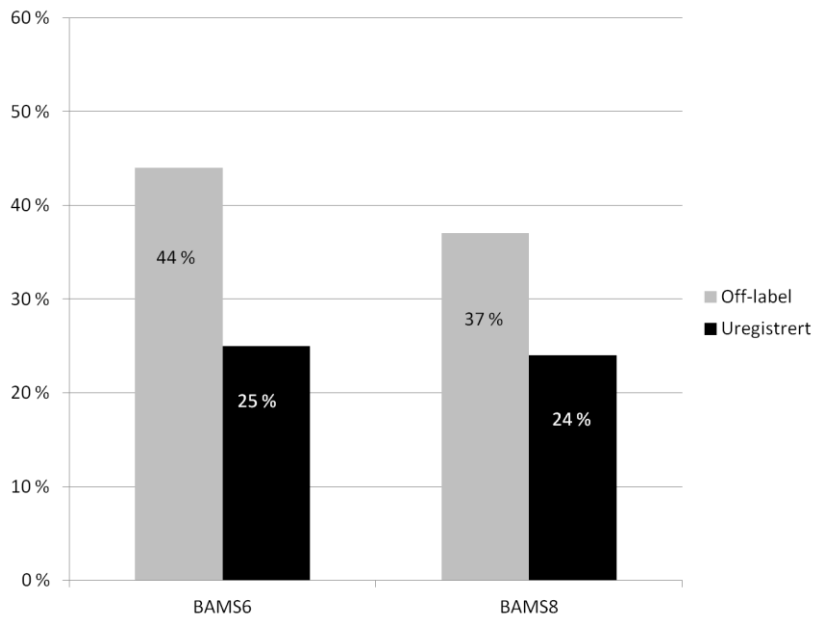
Andelen pasienter som fikk minst ett uregistrert legemiddel eller ett legemiddel som ble brukt off-label var 80 % (69 av 86 pasienter). Denne andelen var størst i aldersgruppen 1-4 år, med 92 % (22 av 24 pasienter).

I hele pasientgruppen utgjorde legemidler som ble brukt off-label 41 % av ordineringsene, og uregistrerte 24 % (tabell 3). Det vil si at 2/3 (65 %) av alle ordineringsene var bruk av off-label legemidler og uregistrerte legemidler.

Tabell 3: Legemiddelbruk innenfor de ulike aldersgruppene. (%) = Prosent av antall ordineringsene innen aldersgruppen.

Aldersgrupper	Antall pasienter	Totalt antall preparat	Antall ordineringsene	Off-label n (%)	Uregistrert n (%)
Nyfødte (0-28 dager)	8	13	24	7 (29 %)	7 (29 %)
Spedbarn (29 dager≤1 år)	19	27	77	25 (32 %)	13 (17%)
Småbarn (1-4 år)	24	77	152	64 (42 %)	51 (34 %)
Større barn (5-12 år)	27	82	153	75 (49 %)	28 (18 %)
Ungdom (13-17 år)	8	19	28	6 (21 %)	6 (21 %)
Totalt	86	-	434	177 (41 %)	105 (24 %)

I figur 2 er det vist hvor stor andel av ordineringsene som var off-label bruk av legemidler og uregistrerte legemidler på de to avdelingene.



Figur 2: Legemiddelbruk på henholdsvis BAMS6 og BAMS8. Angitt i % av totalt antall ordineringsene på hver avdeling, henholdsvis 215 og 219 ordineringsene.

3.2.2 Forekomst innenfor ATC-grupper

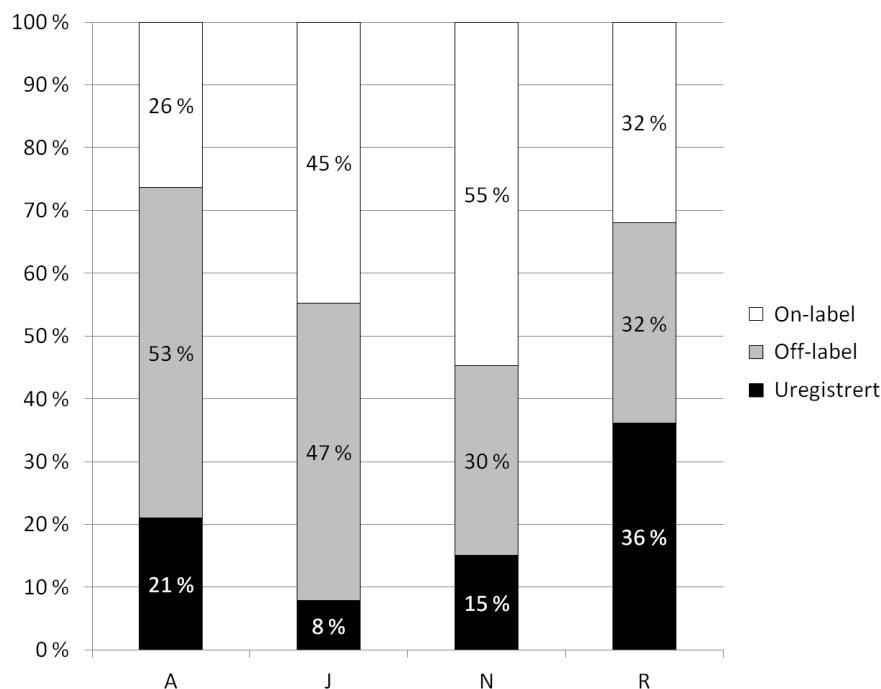
Størst andel ordineringsene (uansett godkjenning) var innenfor ATC-gruppe "A- Fordøyelsesorganer og stoffskifte" (22 %), "J- Antiinfektiva til systemisk bruk" (18 %), "N- Nervesystemet" (24 %) og "R- Respirasjonsorganer" (17 %) (tabell 4). Totalt 146 preparater var ordinert i de 434 ordineringsene på BAMS6 og BAMS8, og 47 av disse var uregistrerte preparater. Figur 3 viser fordelingen av ordineringsene innenfor ATC-gruppe A, J, N og R med hensyn til hvilke legemidler som var uregistrerte og hvilke som ble brukt utenfor og innenfor godkjent SPC.

Tabell 5 viser de legemidlene som ble ordinert hyppigst på BAMS6 og BAMS8.

Tabell 4: Legemiddelforbruk kategorisert i ATC-grupper.

Legemiddelgruppe	ATC-kode	Ordineringer n	Off-label bruk av legemidler n	Uregistrerte legemidler n	Antall preparat n	Antall uregistrerte preparat n
Fordøyelsesorganer og stoffskifte						
- Antacida og midler mot ulcus og GØR	A02	34	25	4	13	4
- Midler mot funksjonelle GI-lidelser	A03	3	3	0	1	0
- Antiemetika	A04	7	7	0	3	0
- Galle og leverterapi	A05	2	0	2	1	1
- Laksantia	A06	22	14	4	6	1
- Tarmantiseptika	A07	2	0	0	1	0
- Digestiva, inkl. enzymer	A09	1	0	0	1	0
- Insulin og analoger	A10	13	0	0	4	0
- Vitaminer og mineraler	A11/A12	9	1	8	7	6
- Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparat	A16	2	0	2	2	2
Antall (% av total, n=434)		95 (22 %)	50	20	39	14
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 95)			(53 %)	(21 %)		
Blod og bloddannende organer						
- Antitrombotiske midler og vitamin K	B01/B02	2	1	1	2	1
- Midler mot anemi	B03	12	6	5	5	3
- Infusjonsoppløsninger	B05	17	17	0	1	0
Antall (% av total, n=434)		31 (7 %)	24	6	8	4
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 31)			(77 %)	(19 %)		
Hjerte og kretsløp						
- Hjerteterapi	C01	2	1	1	2	1
- Diuretika	C03	1	0	0	1	0
- Betablokkere	C07	1	0	1	1	1
- ACE-hemmere	C09	2	0	1	2	1
Antall (% av total, n=434)		6 (1 %)	1	3	6	3
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 6)			(17 %)	(50 %)		
Urogenitalsystem og kjønnshormoner						
- Kjønnshormoner	G03	2	0	1	2	1
Antall (% av total, n=434)		2 (0,5 %)	0	1	2	1
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 2)			(0 %)	(50 %)		
Hormoner til systemisk bruk						
- Hypofyse- og hypothalamushormoner	H01	2	0	0	2	0
- Kortikosteroider til systemisk bruk	H02	16	1	13	5	3
- Thyroideapreparat	H03	1	0	1	1	1
Antall (% av total, n=434)		19 (4 %)	1	14	8	4
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 19)			(5 %)	(74 %)		
Antiinfektiva til systemisk bruk						
- Tetrasykliner og antibakterielle midler til systemisk bruk	J01	70	33	5	19	1
- Antimykotika til systemisk bruk	J02	1	0	0	1	0
- Antivirale midler til systemisk bruk	J05	5	3	1	4	1
Antall (% av total, n=434)		76 (18 %)	36	6	24	2
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 76)			(47 %)	(8 %)		
Antineoplastiske og immunmodulerende midler						
- Antimetabolitter	L01	1	0	0	1	0
- Immunsuppressiver	L04	3	3	0	2	0
Antall (% av total, n=434)		4 (1 %)	3	0	3	0
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 4)			(75 %)	(0 %)		
Muskler og skjelett						
- Antiinflammatoriske midler	M01	16	3	11	3	1
- Muskelrelaxerende midler	M03	1	0	1	1	1
Antall (% av total, n=434)		17 (4 %)	3	12	4	2
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 17)			(18 %)	(70 %)		
Nervesystemet						
- Analgetika	N02	72	18	0	10	0
- Antiepileptika	N03	22	9	9	16	7
- Psykoleptika	N05	11	4	7	7	5
- Psykoanaleptika	N06	1	1	0	1	0
Antall (% av total, n=434)		106 (24 %)	32	16	34	12
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 106)			(30 %)	(15 %)		
Respirasjonsorganer						
- Midler ved obstruktiv lungesykdom	R03	56	17	17	6	2
- Hoste og forkjølelsemidler	R05	10	1	8	2	1
- Antihistaminer	R06	6	5	1	5	1
Antall (% av total, n=434)		72 (17 %)	23	26	13	4
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 72)			(32 %)	(36 %)		
Sanseorganer						
- Øye- og øremidler	S01/S03	5	4	1	4	1
Antall (% av total, n=434)		5 (1 %)	4	1	4	1
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 5)			(80 %)	(20 %)		
Varia						
- Diverse (Desferal)	V03	1	0	0	1	0
Antall (% av total, n=434)		1 (0,2 %)	0	0	1	0
Andelen innen ATC-gruppe (%; n= 1)			(0 %)	(0 %)		
Totalt (% av total, n= 434)		434	177 (41 %)	105 (24 %)	146	47

Hovedpunkter fra tabell 4 vises i figur 3.



Figur 3: Fordeling av ordineringsene innenfor ATC-gruppe A, J, N og R. Angitt i % av totalt antall ordineringsene innenfor de respektive ATC-gruppene.

Tabell 5: De tre mest ordinerte legemidlene på de to avdelingene.

Virkestoff	ATC-gruppe	Ordineringsene totalt n (% av total, n= 434)	Andel av ordineringsene som var off-label bruk av legemidler (%)	Andel av ordineringsene som var uregistrerte legemidler (%)
Paracetamol	N	64 (15)	12 (19)	0
Salbutamol	R	27 (6)	9 (33)	0
Gentamicin	J	18 (4)	3 (17)	0

3.3 Eksempler på legemidler som brukes off-label og uregistrerte legemidler

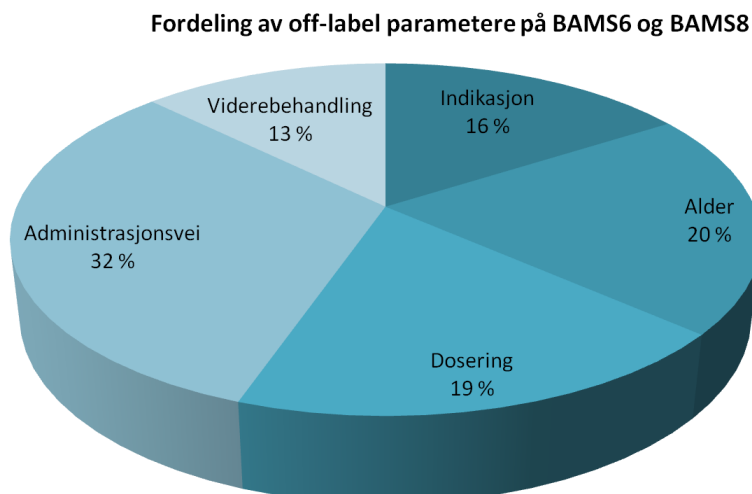
3.3.1 Legemidler som brukes off-label

Tabell 6 viser aktuelle eksempler på off-label bruk av legemidler. Ett legemiddel kan brukes off-label innenfor flere parametere. Et eksempel var legemidler i tablettform som måtte knuses og løses i vann for å kunne gis i sonde. Både administrasjonsvei og viderebehandling ble registrert som off-label, dersom slik bruk ikke var beskrevet i SPC.

Tabell 6: Eksempler på legemidler som brukes off-label innenfor de ulike parameterne.

Off-label parametere:	Legemiddel og utdrag fra SPC:	Aktuell off-label bruk:
Indikasjon	<i>Klonidin (Catapresan®)</i> er godkjent som migreneprofylaktikum og ved behandling av menopausale hetetokter hvor østrogen er kontraindisert. <i>Ondansetron (Ondansetron®)</i> er godkjent som profylakse og behandling av kvalme og brekninger forårsaket av cytostatikabehandling og stråleterapi og som profylakse og behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV).	Brukt for smertelindring. Brukt i pediatriiske pasienter mot kvalme av ukjent årsak.
Alder	<i>Infliximab (Remicade®)</i> er ikke godkjent til barn under 6 år. <i>Lansoprazol (Lanzo Melt®)</i> er ikke anbefalt til barn på grunn av utilstrekkelige kliniske data. <i>Omeprazol (Losec MUPS®)</i> og <i>Esomeprazol (Nexium®)</i> er ikke godkjent til barn under 1 år. <i>Morfing injeksjonsvæske</i> er ikke godkjent til bruk hos barn. <i>Prednisolon (Prednisolon®)</i> er ikke godkjent til bruk hos barn. <i>Salbutamol (Ventoline®) inhalasjon</i> er ikke godkjent til barn under 18 måneder.	Alle legemidlene er brukt utenfor godkjent alder.
Dosering	<i>Esomeprazol (Nexium®)</i> er godkjent som x1 dosering. Maksdosering er 20 mg/døgn til barn over 20 kg. <i>Omeprazol (Losec MUPS®)</i> er godkjent som x1 dosering. Maksdosering er 40 mg/døgn til barn over 2 år (20 kg). <i>Paracetamol injeksjonsvæske (Paracetamol®)</i> er godkjent med følgende maksdosering til barn under 10 kg: 30 mg/kg/døgn.	I praksis administreres Nexium og Losec MUPS x2 når tilfredsstillende effekt uteblir ved x1 dosering. Maksdosering opptil 40 mg/døgn er blitt gitt ved Nexium, og 80 mg/døgn ved Losec MUPS. I praksis er det blitt gitt 56 mg/kg/døgn.
Administrasjonsvei	<i>Ampicillin (Pentrexyl®)</i> er anbefalt som intramuskulær injeksjon til barn under 40 kg. <i>Cetirizin® tab., Polaramin® tab, Vallergan® mikst., Mogadon® tab., Keppra® mikstur, Tegretol® mikstur, Fenemal® tablett, Imurel® tablett osv. er godkjent til per oral bruk.</i>	I praksis gis det som intravenøs injeksjon eller infusjon. Administrert i sonde eller PEG uten at legemidlene er godkjent for slik bruk.
Viderebehandling	<i>Azatioprin (Imurel®) tablett</i> : Er ikke oppgitt i SPC at tablettene har delestrek, eller at de kan deles, knuses eller blandes i vann før det gis til pasient. <i>Lansoprazol (Lanzo Melt®) smeltetabletter</i> er godkjent til å løses i vann før det gis. <i>Mecillinam (Selexid®) tablett</i> kan deles eller knuses.	Tablettene er blitt delt, knust og blandet i vann før administrasjon til pasient. Er blitt løst i vann, men tatt deldose av løsningen. Er blitt knust og blandet med vann.
Kontraindikasjoner	<i>Alimemazin (Vallergan®)</i> er kontraindisert til barn under 2 år på grunn av risikoen for utalt sedasjon og respirasjonsdepresjon. <i>Doksycylin</i> anbefales ikke til barn under 12 år da legemidlet kan forårsake varig misfarging av tennene, samt emaljehypoplasi. I tillegg danner legemidlet et kalsiumkompleksi i alt beindannende vev, og det er sett reduksjon i veksthastigheten i leggbeinet.	Vallergan er ikke blitt brukt til barn under 2 år, og Doksycylin er ikke blitt brukt til barn under 12 år, men disse to legemidlene er eksempler på legemidler som har barn nevnt i punkt "4.3. Kontraindikasjoner" i SPC.

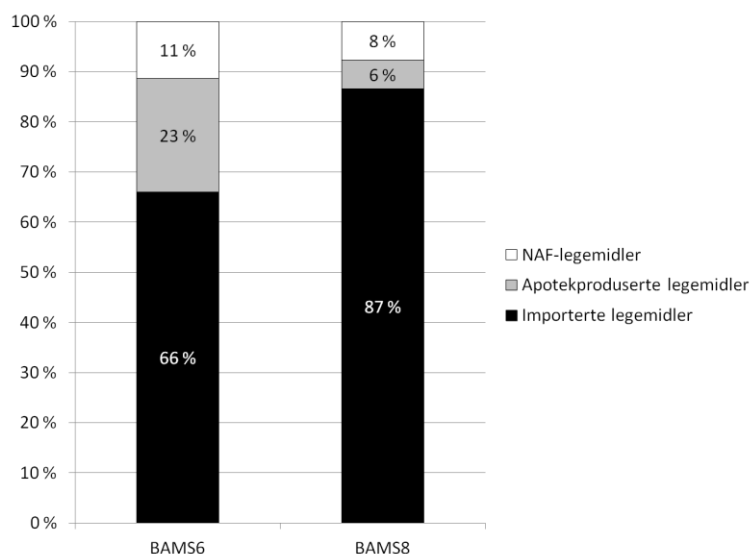
Administrasjonsvei (32 %) utgjorde den hyppigste årsaken til at legemidlene på BAMS6 og BAMS8 ble brukt off-label (se figur 4), deretter kom alder og dosering.



Figur 4: Parametere vurdert med hensyn til off-label. Angitt i % av totalt antall parametere som ble vurdert som off-label (n=244). Ett legemiddel i en ordinerings kan være kategorisert i flere off-label grupper.

3.3.2 Uregistrerte legemidler

Fordelingen av de uregistrerte legemidlene innenfor hver av de to avdelingene er vist i figur 5.



Figur 5: Uregistrerte legemidler. Angitt i % av totalt antall uregistrerte ordinerings innenfor hver avdeling (henholdsvis n=53, n= 52).

Eksempler på uregistrerte legemidler i de ulike kategoriene er gitt i tabell 7. Det var preparatene S2 Racemisk adrenalin® 2,25 % til inhalasjon, Nurofen® stikkpiller og Betapred® tabletter som utgjorde den største andelen av ordineringsene innen uregistrerte importerte legemidler på BAMS6 og BAMS8 (tabell 7). Flesteparten av disse ordineringsene var gjort på BAMS8.

Tabell 7: Eksempler på uregistrerte legemidler ordinert i perioden.

Uregistrerte legemidler:	Antall preparater ordinert totalt:	Eksempler (antall ordinerings):
Importerte legemidler	35	S2 Racemisk adrenalin 2,25% inhalasjonsvæske (15) Nurofen stikkpiller (11) Betapred 0,5 mg tabletter (10) SpektramoX 50/12,5 mg/ml mikstur (5) Prednisolon 5 mg oppløselige tabletter (3) Phosphate Sandoz 500mg brusetabletter (3) Rivotril 2,5 mg/ml dråper (2) Ursofalk 250mg/5ml mikstur (2)
Apotekproduserte legemidler	7	Kodein 5mg/ml mikstur (8) Fenobarbitaldinatrium 10 mg/ml mikstur (2) Aspartinsyre 60 mg/ml mikstur (1) Biotin 10 mg kapsler (1) Kaptopril 5 mg/ml mikstur (1) Midazolam 2 mg/ml rektalmikstur (1) Propranolol 5 mg/ml mikstur (1)
Legemidler fra Norges apotekforening (NAF)	5	Olje-glyserol 150 ml klyster (4) Folsyre 0,2 mg/ml mikstur (3) Folsyre 1 mg tablett (1) Fenobarbitalnatrium 100 mg/ml injeksjonsvæske 2mlamp (1) Natron 500 mg tabletter (1)

4 Diskusjon

4.1 Hovedfunn

Totalt 434 ordinerings ble utført til 86 pasienter (gjennomsnittsalder 4,7 år). Antall legemidler som ble ordinert var 146, hvorav 47 var uregistrerte legemidler. De fleste pasientene i denne studien (80 %) fikk minst ett legemiddel utenfor godkjenning. Av alle ordineringsene ved de to aktuelle sengepostene gjaldt nesten 2/3 (65 %) bruk av legemidler utenfor godkjenning. I denne studien var det flest ordinerings av legemidler utenfor godkjenning i aldersgruppen 1-4 år, også kalt småbarnsgruppen (27 %). Deretter kom aldersgruppen 5-12 år med 24 %. Når en ser på totalbruken av legemidlene som ble ordinert i denne perioden, var det utført flest ordinerings innenfor ATC-gruppe A, J, N og R. Legemidlene som ble hyppigst ordinert (uansett godkjenning) var paracetamol (15 %), i tillegg til salbutamol (6 %) og gentamicin (4 %). Hyppigste off-label parameter var administrasjonsvei (32 %).

4.1.1 Hva viser andre studier?

Relativ høy prosentandel av pasienter som får legemidler utenfor godkjenning har også blitt vist i lignende studier i Europa (3, 10, 11, 27). I disse studiene har den tilsvarende prosentandelen variert fra 67 % og helt opp til 100 %. Ordinerings utenfor godkjenning synes å være på samme nivå i denne studien (65 %) som i andre europeiske studier. I den europeiske studien til Conroy et al. med 624 barn var nesten halvparten av alle ordineringsene (46 %) bruk av legemidler utenfor godkjenning (3). Variasjonene i resultatene kan skyldes at de fleste har gjort begrensende studier over kort tid på enkeltsykehus. Andre varierende faktorer kan være ulik antall pasienter inkludert, ulik antall ordinerings, ulik type avdelinger, ulik mengde legemidler markedsført i de ulike landene og metodikk (eks. vurderes administrasjon av legemiddel i sonde som off-label administrasjonsvei eller ikke). Summen av disse studiene indikerer likevel at bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn er utbredt i Europa.

Flere europeiske studier viste at det var flest ordinerings utenfor godkjenning innenfor nyfødtsgruppen (≤ 1 måned), slik som i den svenske studien til Kimland et al. som viste 69 % (30). Den nederlandske studien til t`Jong et al. viste at 92 % av 293 pasienter fikk en, eller flere legemidler utenfor godkjenning, og at denne andelen var signifikant høyere til barn

under 6 måneder enn hos eldre barn (10). Mulig forklaring på mer moderat bruk av legemidler utenfor godkjenning til nyfødgruppen i vår studie, kan være at det ble inkludert 24 pasienter i aldersgruppen 1-4 år mot 8 pasienter i nyfødgruppen. Kun 24 ordinerings var blitt utført i nyfødgruppen mot 152 ordinerings i småbarnsgruppen i vår studie.

Et fellestrekk for flere studier er bruken av paracetamol som det mest hyppige legemidlet. I den nederlandske studien til t`Jong et al. ble det brukt mest paracetamol (14 %). I den studien ble det utført 1017 ordinerings (10). Flere studier viser at paracetamol er det mest hyppig ordinerte legemidlet (uansett godkjenning) (4-22 %). Midazolam utpeker seg også (5-8 %) (3, 27). Hvilke som er de hyppigst ordinerte legemidler uansett godkjenning avhenger av hvilke avdelinger studiene er utført ved. Paracetamol er et veldokumentert og godkjent smertelindrende og febernedsettende legemiddel til barn, hvor mikstur og stikkpiller er godkjent fra 0 år og oppover (44). Det er derfor ikke uventet at dette er det mest hyppig ordinerte legemidlet i vår studie og i de europeiske studiene som er nevnt (3, 10, 27). Det kan også forklare at ATC-gruppe N, hvor paracetamol utgjorde flesteparten av ordineringsene, hadde lavest andel ordinerings utenfor godkjenning (figur 3 og tabell 4).

4.1.2 Pasientgrupper på BAMS6 og BAMS8

De aktuelle diagnosene i pasientgruppene på BAMS6 og BAMS8 er vesentlige for hovedfunnene i oppgaven. BAMS6 har hovedsakelig pasienter med nevrologiske (eks. epilepsi og narkolepsi), gastrointestinale lidelser (eks. ulcerøs kolitt, Morbus Crohn og GØR), samt barn med diabetes mellitus og anorexia nervosa. Ved BAMS8 er det hovedsakelig pasienter med ulike former for infeksjoner som osteomyelitt, luftveisinfeksjoner, pyelonefritt og andre urinveisinfeksjoner. BAMS8 har også innlagte pasienter med tuberkulose og cystisk fibrose. Lungesyke pasienter (eks. astma) er innlagt på både BAMS6 og BAMS8. Dette forklarer den hyppige bruken av paracetamol (smertestillende og febernedsettende ved ulike sykdommer og etter operasjoner), salbutamol (astma) og gentamicin (empirisk behandling av urinveisinfeksjon før bakteriesvar foreligger) (tabell 5). BAMS6 har mange pasienter med innlagt sonde eller PEG på grunn av gastrointestinale lidelser som krever dette, samt at BAMS6 også har innlagte multihandikappede barn med sonde eller PEG. Ved denne avdelingen er administrasjonsvei den mest hyppige off-label parameteren som forventet (figur 4).

Pasientenes aldersfordeling på BAMS6 og BAMS8 var ulik (tabell 2 og 3). BAMS6 hadde hovedvekt av pasienter mellom 5 og 12 år, mens BAMS8 hadde flest pasienter mellom 29 dager og 4 år. Til tross for disse ulikhetene og forskjeller i diagnoser var fordelingen av legemidler utenfor godkjenning (andel ordinerings) omtrent lik på de to avdelingene (figur 2). BAMS8 hadde høyest andel av importerte uregistrerte legemidler (figur 5). Dette kan forklares med at det høye forbruket av S2 Racemisk adrenalin® 2,25 % inhalasjonsvæske, Nurofen® stikkpiller og Betapred® 0,5 mg tabletter hovedsakelig ble ordinert på BAMS8 (tabell 7).

4.2 *Bruk av SPC som kilde*

Definisjon av off-label bruk er basert på SPC. SPC utarbeides av legemiddelprodusenten, og godkjennes av Statens legemiddelverk. Det har i en viss grad vært problematisk for den aktuelle studien at SPC ikke alltid er entydig i sin informasjon om bruk av legemidler til barn. Dette kan også være et problem når behandlende lege skal ordinere legemidler hvor det er begrenset med alternativer.

Selv om det er gjort evidensbaserte studier på bruk av legemidler til barn, er dette ikke alltid oppgitt i SPC. Det er legemiddelprodusenten som har ansvar for å søke legemiddelmyndighetene om å få legemidlet, og opplysninger i SPC, godkjent. Godkjenningen av et legemiddel setter grenser for markedsføringen, men det er ikke det samme som at det settes grenser for bruken av legemidlet. En lege har rett til å forskrive de legemidler som er nødvendige i legens praksis. Denne rett må ses i sammenheng med plikten til å utøve forsvarlig legevirkosomhet som er lovfestet i helsepersonelloven. Hva som er forsvarlig vil bli definert av hva som er akseptert i det aktuelle fagmiljøet, samt hva som har dokumentert effekt og sikkerhet (45, 46). Bruk av ulike oppslagsverk er med og hjelper legen til å vurdere forsvarligheten av bruk av legemidler utenfor godkjenning.

Vurderingen av alder var spesielt utfordrende da SPC oppga svært ulik informasjon. Noen SPC oppga spesifikk alder, mens andre kun bruker begreper som ”barn” og ”småbarn”. Alder blir oppgitt ved bruk av betegnelsen kg, for eksempel ”barn under 10 kg”, eller alderen blir oppgitt underforstått i selve doseringen når doseringen var oppgitt i for eksempel mg/kg. Det ble satt noen rammer for dette i metoden, blant annet ble aldersgrupperinger definert. Det er også eksempler på at SPC ikke omtaler bruk til barn i det hele tatt, men hvor bruken er så utbredt at det kan virke kunstig å snakke om off-label bruk (eks. prednisolon, morfin). I flere

tilfeller er bruk av legemidler til barn med bestemt alder omtalt indirekte under kontraindikasjoner (eks. doksycylin, vallergran).

Det er generelt lite informasjon i SPC om administrering i sonde eller PEG. Årsak til dette kan være at det ikke har vært noen standard krav fra myndighetene om studier for å underbygge slik bruk av legemidler. Informasjon kan noen ganger være tilgjengelig hos produsent, men er ikke oppgitt i SPC. Produsenter ble ikke kontaktet i denne studien vedrørende bruk av legemidler i sonde eller PEG. Dette kan også forklare årsaken til hvorfor administrasjonsvei var den mest hyppigste årsaken til off-label bruk på avdelingene (figur 4).

Barneforordningen, som ble vedtatt i EU i 2007, fokuserer også på å systematisere dokumentasjon som allerede finnes om legemidler til barn, slik at vi får en mer utfyllende SPC, og flere legemidler godkjent til barn (47).

4.2.1 Bruk av andre informasjonskilder

I klinisk praksis brukes metodebøker og legemiddelhåndbøker for bruk av legemidler hos barn. På Norsk barnelegeforening (NBF) sin hjemmeside er det linker til metodebøker på norske sykehus i tillegg til NBF sine veiledere ("Generell veileder", "Akuttveileder" og "Legemiddelveileder") (48). De store sykehusene i utlandet har utarbeidet legemiddelhåndbøker for barn. I Storbritannia har de "British National Formulary (BNF) for children" som er basert på legemiddelhåndbøker fra omtrent 30 sykehus. Den amerikanske Pediatric Dosage Handbook (del av Lexi Comp på Helsebiblioteket), NeoFax og engelske Neonatal Formulary har også vært i bruk på norske barneavdelinger i flere år (46). Disse oppslagsverkene oppdateres jevnlig.

Et annet oppslagsverk som brukes på norske barneavdelinger er de nasjonale blandekortene på intravenøse legemidler som Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har utarbeidet. Blandekortene er utarbeidet på grunn av mangelfull informasjon om utblanding av intravenøse legemidler til barn i SPC. Blandekortene er blitt et nyttig tidsbesparende verktøy for sykepleiere som jobber på barneavdelinger. Informasjonen på de nasjonale blandekortene er hentet blant annet fra SPC, BNF for children og Pediatric Dosage Handbook via Lexi Comp.

4.3 Bruk av off-label og uregistrerte legemidler- hva innebærer det og hvilke risikofaktorer medfører det?

Nedenfor diskuteres hva det vil si å bruke off-label og uregistrerte legemidler og mulige risikofaktorer en slik bruk kan medføre.

4.3.1 Off-label bruk av legemidler

Som tidligere nevnt er forskrivning av off-label bruk av legemidler ikke ulovlig, og det er vanskelig å komme utenom dette i fagområde pediatri da mange legemidler kun er godkjent for voksne pasienter (31). En artikkel av Raknes i ”Tidsskrift for den norske legeforening” tar for seg fordeler og ulemper ved bruk av off-label legemidler (45). Han beskriver at selv om dokumentasjon på nye bruksområder som for eksempel indikasjon og aldersgrupper kan komme til, unnlater produsentene i en del tilfeller å utvide godkjenningen for legemidlet. Dette blant annet fordi godkjenning av nye bruksområder for et markedsført legemiddel er en kostbar og tidkrevende prosess. For å kunne utnytte ny kunnskap om effekt av et legemiddel fullt ut må legen forskrive legemidler off-label. Dette for at barn ikke skal gå glipp av moderne og effektiv legemiddelbehandling (45). Ett eksempel Raknes gir på innovativ bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon med varierende grad av dokumentasjon er Catapresan® som brukes off-label i behandling av opioidabstinens, ADHD, nevropatisk smerte og insomni. Legemidlet har kun godkjent indikasjon som migreneprofylakse og mot menopausale hetetokter (44).

Som nevnt i introduksjon er det to studier som viser økt risiko for bivirkninger ved bruk av legemidler utenfor godkjenning (4, 8). Forskrivende lege er pålagt å melde fra om alvorlige bivirkninger og nye og uventede bivirkninger til Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Denne plikten er omtalt i Legemiddelforskriften (§11-7) (49). Rapportering av bivirkninger ved bruk av legemidler utenfor godkjenning kan by på utfordringer, da lege har et særskilt ansvar ved forskrivning av slike legemidler, mens produsenter ikke har ansvar for slik bruk. Behandlende lege kan komme i en etisk konflikt vedrørende rapportering av bivirkning ved slik bruk, da legen selv står ansvarlig for å ha påført bivirkningen. Dette er ikke undersøkt systematisk, men man kan spekulere i om det er en medvirkende årsak til at det er lite bivirkningsrapportering hos barn (50).

Eksempler på off-label bruk av legemidler diskuteres nedenfor (se også tabell 6):

- **Indikasjon:** Innenfor ATC-gruppe ”A02 Midler mot syrerelaterte lidelser” er noen legemidler godkjent til barn over 1 år (Losec MUPS®, Nexium®), mens andre ikke er godkjent til barn på grunn av utilstrekkelige data tilgjengelig (Lanzo Melt®). Lanzo Melt® smeltetabletter brukes til barn da den har en mer egnet formulering ved administrasjon i sonde eller PEG, som ikke vil tette sonden eller PEG. Videre har de en jordbærsmak som barn liker godt. Derfor velger noen leger å forskrive dette preparatet fremfor Losec MUPS® eller Nexium® for å oppnå tilfredsstillende etterlevelse. Legen velger da off-label bruk av legemidlet (f.eks. indikasjon og alder) fremfor on-label bruk av Losec MUPS® eller Nexium®. Den farmakologiske effekten av lansoprazol som er virkestoffet i Lanzo Melt® er ikke dokumentert for barn.
- **Alder og dosering:** Angivelse av alder og dosering varierte for de ulike preparatene. Der hvor alder ikke var oppgitt i SPC og doseringsanbefalingen kun var oppgitt i for eksempel milligram eller milliliter ble alderen vurdert som off-label. Eksempler på dette var Prednisolon® tabletter og Gaviscon® mikstur. I SPC til Orfiril Long® kapsler og Desferal® pulver til infusjons- og injeksjonsvæske var heller ikke alder oppgitt, men doseringen her var oppgitt i mg/kg, og da ble alderen vurdert som on-label ved bruk hos barn.
- **Administrasjonsvei:** SPC for Pentrexyl® pulver til infusjons- og injeksjonsvæske anbefaler intramuskulær administrasjonsvei til barn under 40 kg istedenfor til injeksjon og infusjon som gjøres i klinisk praksis, også dokumentert i denne studien. SPC sin anbefaling strider mot generelle retningslinjer, ettersom intramuskulær bruk av legemidler ikke anbefales til barn (51).
- **Viderebehandling:** Nexium® enterogranulat til mikstur skal blandes ut i 15 ml vann. Dersom barnet får legemidlet i sonde skal det i tillegg etterskylles med 15-30 ml væske. Dette kan være for stort væskevolum til barn med for eksempel gastrointestinale lidelser som har problem med inntak av mye væske. I praksis får disse pasientene ofte Nexium® enterogranulat til mikstur utblandet i mindre volum enn 15 ml vann, og bruken blir dermed vurdert som off-label.

Det meste av off-label bruk av legemidlene i denne studien er trolig nødvendig. Det kan likevel vurderes om noe kunne vært unngått som for eksempel å bruke Nexium® eller Losec MUPS® istedenfor Lanzo Melt®. Enkelte SPC mangler informasjon, eller er ikke tydelige

nok. Dermed blir noen ordinerings vurderer som off-label, da informasjon i SPC ikke dekker fullstendig kunnskap. Eksempel på dette er legemidler til intravenøs bruk hvor det mangler informasjon om viderebehandling. Eksempel på utydelig informasjon er SPC til Ipraxa® inhalasjonsvæske. SPC oppgir at legemidlet kun er godkjent til barn med astma fra 0-5 år, og barn med KOLS i alderen 6-12 år. Derfor vurderes ordinerings til å være off-label når astmatikere over 5 år får Ipraxa® inhalasjonsvæske.

4.3.2 Uregistrerte legemidler

Det er behov for egnet styrke og legemiddelformer som barn vil ta. Apotekproduksjon og anskaffelse av preparater på godkjenningfritak er måter å løse problemet på. Preparatomtaler og informasjon vedrørende uregistrerte legemidler kan være vanskelig å fremskaffe. Det må søkes registreringsfritak fra myndighetene for hvert legemiddel som ikke er markedsført i Norge (apotekproduserte legemidler er unntatt fra dette kravet). Dette er tidkrevende og kan føre til off-label bruk av registrerte legemidler. Som tidligere nevnt er det vist økt risiko for bivirkninger ved bruk av uregistrerte legemidler og off-label bruk av legemidler (4, 8).

Apotekproduserte legemidler er en viktig service til sykehusavdelinger og polikliniske pasienter for å få legemidler tilpasset pasienters behov (eks. mikstur til barn som ikke kan svelge tabletter). Alle apotek har leveringsplikt på slike preparater. Apotek- og NAF-produserte legemidler har ofte lite informasjon om både stabilitet, kvalitet, biotilgjengelighet, dose, effekt og sikkerhet. Slike legemidler har ofte en kortere holdbarhet enn industriproduserte legemidler da sistnevnte har krav til mer dokumentasjon. Uregistrerte legemidler (industriproduserte) som er importerte til Norge har bedre dokumentasjon enn apotek- og NAF-produserte legemidler. Disse legemidlene har godkjent sikkerhet, effekt og kvalitet, innenfor bruksområde, i landet det blir importert fra. Dersom flere slike uregistrerte importerte legemidler som er industriproduserte blir markedsført i Norge, vil tilgjengeligheten av og informasjon om legemidlet bli bedre, samt at produsenten blir mer ansvarliggjort. En av risikofaktorene ved bruk av uregistrerte legemidler er forsvarlighetsspørsmålet, hvor lege har et ekstra ansvar ved ordinerings av uregistrerte legemidler.

4.4 Farmasøytens bidrag til sikrere bruk av legemidler til barn på sykehusavdelingene

I det tverrfaglige teamet på barneavdelingene har klinisk farmasøyt fokus på off-label bruk av legemidler og uregistrerte legemidler. Dette innebærer å sikre informasjon om bruk av legemidler utenfor godkjenning ved bruk av kunnskapsbaserte kilder som "UpToDate", "BNF for children", og "Pediatric Dosage Handbook (del av Lexi Comp)". I tillegg kan farmasøyten bidra med å innhente informasjon ved bruk av uregistrerte legemidler, og eventuelt utarbeide norske preparatomtaler i samarbeid med leger.

Klinisk farmasøyt bistår sykepleierne vedrørende praktisk håndtering av ulike legemiddelformuleringer. Eksempler på dette er viderebehandling av tablett som administreres i sonde, og utblandingsprosedyrer på legemidler til intravenøs bruk som det ikke allerede er utarbeidet nasjonale blandekort på.

Barneforordningen vil bidra til å få ned off-label bruken av legemidler til barn ved at det etter hvert vil komme flere preparater for barn. Det vil bli mer forskning på markedsførte og nye legemidler i pediatrik populasjon, og informasjon i SPC vedrørende barn vil bli oppdatert. Slik vil flere preparat bli godkjent til barn. Når nye preparater til barn kommer på markedet kan klinisk farmasøyt bidra til at barneavdelinger tar i bruk de nye preparatene i stedet for off-label bruk av gamle legemidler.

4.5 Studiens begrensninger

Studien ble utført over en relativ kort periode på barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ved et norsk sykehus, og vil derfor ikke fange opp alle legemidlene som blir brukt off-label på de aktuelle avdelingene. Intervju med helsepersonell ville ha fanget opp flere tilfeller, men det var ikke tid til rådighet innenfor rammen av prosjektet til å utføre grundige intervju. Det var heller ikke tid til å inkludere alle innlagte pasienter. Innsamling over en kort periode vil bli påvirket av sesongsvingninger og tilfeldig periode. For eksempel var det ingen pasienter med tuberkulose eller cystisk fibrose (med tilgjengelig legemiddelkurve) som var innlagt på BAMS8 i denne perioden. Hos disse pasientene ville man erfaringsmessig sett økt bruk av legemidler utenfor godkjenning (eks. cystisk fibrose pasienter bruker ofte høyere antibiotikadoser enn anbefalt i SPC). I tillegg har disse avdelingene på dette sykehuset en begrenset pasientpopulasjon. Det er naturlig at hyppigheten av legemidler brukt utenfor

godkjenning varierer mellom ulike kategorier av sykehusavdelinger. Derfor er det vanskelig å ekstrapolere resultatene til andre avdelinger. Dersom man ønsker et representativt og dekkende bilde av slik bruk på barneavdelinger generelt, må det gjøres studier ved flere sykehus og avdelinger som nyfødt intensiv, intensiv større barn, kirurgisk, transplantasjon, onkologi også videre, og over en lenger tidsperiode enn 5 uker.

De to sengepostene i denne studien har en farmasøyt ansatt som kan påvirke til mindre off-label bruk av legemidler enn på en avdeling uten farmasøyt. Farmasøyt som samlet inn data til studien er samme farmasøyt som er ansatt på avdelingene, og dette kan føre til at mer data ble innhentet. Dette er begrunnet i at farmasøyt har oversikt over avdelingene og kjenner helsepersonellet som jobber der og vet hvem som bør spørres ved innhenting av informasjon vedrørende pasientene i motsetning til en utenforstående.

Definisjon av off-label kriterier i denne studien var ganske strenge og kan ha medført at et større antall ordineringer ble identifisert som off-label sammenlignet med hva man ville forvente sammenlignet med andre studier. Definisjon av off-label i de europeiske studiene varierer. En oversiktsartikkel til Mason et. al beskriver forskjeller på off-label definisjoner mellom ulike studier (52).

Off-label parametere som behandlingstid og administrasjonsmåte (eks. administrasjonstiden til legemidler til intravenøs bruk) ble ikke vurdert i studien da det vil kreve mye ressursbruk å observere dette presist. Dersom disse også hadde vært registrert, ville noe mer off-label bruk blitt registrert.

Informasjon vedrørende viderebehandling av pasientens legemidler ble innhentet den dagen pasienten ble inkludert i studien. Variasjon i ulik legemiddelhåndtering blant sykepleierne ble ikke kartlagt. I tillegg ble viderebehandlingen av legemidler til intravenøs bruk for den enkelte pasient ikke vurdert, da avdelingene bruker nasjonale blandekort utviklet av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (tilgjengelig via www.legemidlertilbarn.no). De nasjonale blandekortene ble teoretisk vurdert opp mot SPC. Dersom blandekortene inneholdt annen informasjon rundt viderebehandlingen av legemidlet enn det som var oppgitt i preparatets SPC, ble viderebehandlingen vurdert som off-label. Alle blandekortene var ikke fullstendig i tråd med SPC. Dermed kan off-label i form av viderebehandling ha blitt over- eller underestimert.

Informasjonen i pasientjournalene var begrenset med hensyn til indikasjon og diagnoser, og dette kan ha ført til både over- og underestimering av off-label bruk av legemidler på avdelingene. Metoden for vurdering av off-label bruk av legemidler er ikke validert med hensyn til kvalitet og sikkerhet. Prosjektgruppen for vurdering av off-label bruk bestod av kun to farmasøyer som til daglig jobber på barneavdelinger.

5 Konklusjon

Bruk av legemidler utenfor myndighetsgodkjenning er utbredt til barn ved de undersøkte sengepostene barnemedisinsk og barneinfeksjon ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Andelen pasienter som fikk minst ett uregistrert legemiddel eller ett legemiddel som ble brukt off-label var 80 %. I hele pasientgruppen utgjorde legemidler som brukes off-label og uregistrerte legemidler 2/3 av alle ordineringsene. Der bruken av legemidler til barn er faglig forsvarlig og kunnskapsbasert, men ikke er oppgitt i SPC, bør dokumentasjonen om bruk til barn føre til endringer i SPC, slik at ansvaret ligger mer på produsent enn forskriver. I tillegg trengs studier som dokumenterer bruk av legemidler hos barn der dette ikke finnes, samt eventuelt spesielle formuleringer. Det må også være et mål at flere av de uregistrerte legemidlene som anses nødvendige til barn, blir markedsført i Norge. Slike endringer vil ta tid, og i mellomtiden bør en iverksette tiltak for å sikre kunnskapsbasert legemiddelbruk hos barn og ungdom. Eksempel på tiltak er de nasjonale blandekortene for intravenøse legemidler til bruk hos barn. Et annet tiltak kan være utarbeidelse av norske preparatomtaler for uregistrerte legemidler.



Illustrasjonsfoto: Målet er at man i tiden fremover vil få flere godkjente legemidler som dekker behovene for behandling av barn.

Fotograf Camilla Shalchian-Tabrizi/
Sykehusapotekene HF.

Litteraturliste

1. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7128):343-5.
2. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(2):F142-4; discussion F4-5.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7227):79-82.
4. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1999;88(9):965-8.
5. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *American journal of perinatology*. 2002;19(2):67-72.
6. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002;110(5):e52.
7. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharmacy world & science : PWS*. 2007;29(4):361-7.
8. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(13):1059-67.
9. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(3):339-47.
10. t Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58(4):293-7.
11. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss medical weekly*. 2006;136(13-14):218-22.
12. t Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108(5):1089-93.
13. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(1):42-7.
14. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(10):775-9.
15. Gavrilov V, Berkovitch M, Ling G, Brenner-Zadda G, Ligshitz M, Gorodischer R. Unapproved prescriptions in two pediatric intensive care units in Israel. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2003;64:734-42.
16. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *Jornal de pediatria*. 2003;79(5):397-402.

17. McKinzie JP, Wright SW, Wrenn KD. Pediatric drug therapy in the emergency department: does it meet FDA-approved prescribing guidelines? *The American journal of emergency medicine*. 1997;15(2):118-21.
18. S. T. Unregistered and off-label drug use in pediatric inpatients. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*. 1999;29:265-8.
19. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2000;2(8):595-7.
20. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, Jr., et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(3):282-90.
21. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2003;92(4):486-90.
22. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(5):369-71.
23. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC pediatrics*. 2013;13:81.
24. Kimland E, Nydert P, Odland V, Bottiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(7):772-8.
25. van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(3):465-73.
26. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(3):315-20.
27. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2009;34(3):277-87.
28. EMA. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Development and Evaluation. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf (sist besøkt: 10.01.2014). 2009.
29. Furu K, Skurtveit S. Legemidler forskrevet til barn og ungdom i alderen 0-17 år i Norge- en studie basert på data fra Reseptregisteret. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2011;4:16-9.
30. EMA. European Medicines Agency and Head of Medicines Agencies, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI- Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. VI.A.2.1.2. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144009.pdf (sist besøkt: 10.01.2014). 2012.
31. Kalikstad B, Westergren T. Medisiner til barn – når nødløsninger blir rutine. *Tidsskrift for den norske legeforening*. 2006;126:930-2.
32. Selexid Mikstur. Mailkorrespondanse med Leo Pharma ved Ole Henrik Osen. 2013.
33. Fragmin injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel i hetteglass. Mailkorrespondanse med Pfizer ved Bente Thoresen. 2014.

34. EMA. European Medicines Agency. Ny EU-lov (Paediatric Regulation). Tilgjengelig fra: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (sist besøkt: 10.01.2014). 2007.
35. Stortinget ved Vidar Helgesen. Møte i Europavalget fredag den 15. november 2013 kl 13.00 (midlertidig). Tilgjengelig fra: <http://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Referater/Europautvalget/2013-2014/131115/> (sist besøkt: 10.01.2014). 2013.
36. EMA. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Doc. Ref: EMEA/17967/04 Rev 1. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf (sist besøkt: 10.01.2014).
37. FDA Center for Drug Evaluation and Research: Pediatric drug development. Tilgjengelig fra: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm049867.htm> (sist besøkt: 10.01.2014).
38. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Tilgjengelig fra: <http://www.legemidlertilbarn.no/Sider/Omoss.aspx> (sist besøkt: 10.01.2014).
39. Statens legemiddelverk, Vitenskapelige komiteer og grupper. Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/Slik_godkjennes_legemidler/Sider/Komiteer-og-grupper.aspx (sist besøkt: 10.01.2014).
40. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Nasjonalt strategidokument: Kliniske studier, legemidler og barn. Tilgjengelig fra: http://www.legemidlertilbarn.no/Documents/Strategidok_forskning_lm_barn.pdf (sist besøkt: 10.01.2014).
41. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Kliniske studier, legemidler og barn. Tilgjengelig fra: http://www.legemidlertilbarn.no/Sider/Nyheter/2012/strategidok_forskning.aspx (sist besøkt: 10.01.2014).
42. Lovdata. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven). Tilgjengelig fra: <http://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-05-18-24> (sist besøkt: 10.01.2014). 2002.
43. White R. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. Introduction. Tilgang via Medicines complete: <http://www.medicinescomplete.com/mc/tubes/current/c01.htm> (sist besøkt 10.01.2014).
44. Statens legemiddelverk, norske preparatomtaler (SPC). Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsoek> (sist besøkt: 10.01.2014).
45. Raknes G. Gamle legemidler, nye muligheter. Tidsskrift for den norske legeforening. 2008;128:62-5.
46. Grønlie I, Skadberg B. Norsk barnelegeforening: Bruk av ikke-godkjente legemidler hos barn (2010). Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Veiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-13-legemidler-bruk-og-handtering/137-bruk-av-ikke-godkjente-legemidler-hos-barn-2010/> (sist besøkt: 10.01.2014). 2010.
47. Heads of Medicines Agencies: Article 45 and previous worksharing. Tilgjengelig fra: <http://www.hma.eu/99.html> (sist besøkt: 10.01.2014).
48. NBF. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Veiledere/> (sist besøkt: 10.01.2014).
49. Lovdata. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften). Tilgjengelig fra: <http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839> (sist besøkt: 10.01.2014). 2010.

50. Relis. Fokus på melding av bivirkninger hos barn. Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2008/Fokus_paa_melding_av_bivirkninger_hos_barn (sist besøkt: 10.01.2014). 2008.
51. BNF for children. General information and changes: How to use BNF for children: Administering drugs. Tilgjengelig fra: http://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/PHP10909-administering-drugs.htm?q=intramuscular%20administration&t=search&ss=text&p=6#_hit (sist besøkt: 10.01.2014).
52. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(1):21-8.

Appendiks

Appendiks I: Prosjektprotokoll til REK-søknad.

Appendiks II: Kartleggingskjema.

Appendiks III: Informasjon og samtykkeerklæring til deltakere i studien.

Appendiks IV: Tilbakemelding fra REK.

Appendiks V: Godkjenningsbrev fra Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Appendiks VI: Eksempel på nasjonalt blandekort for legemiddel til intravenøs bruk til barn: Ampicillin.

Appendiks I: Prosjektprotokoll til REK-søknad

Prosjektprotokoll:

”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”

Ved barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Mastergradsprosjekt i klinisk farmasi, Universitetet i Oslo.

BAKGRUNN

Det er behov for økt kunnskap knyttet til bruk av legemidler til barn og ungdom i Norge, og spesielt er det behov for mer kunnskap om bruk utenfor myndighetsgodkjenning (off-label). Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort i voksne pasientpopulasjoner. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene blir gitt til de mellom 0 og 18 år. I tillegg er det ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når legemidler gis til de yngste barna. Ved administrering av legemidler til barn og ungdom på sykehusavdelinger blir legemidler ofte brukt off-label. Off-label bruk av legemidler er en betegnelse på et legemiddel som blir brukt utenfor myndighetsgodkjent preparatomtale (SPC) [1], det vil si bruk utenfor for eksempel godkjent alder, indikasjon, dosering, doseringsform, pasientgruppe, administrasjonsvei eller godkjent administrasjonsmåte. Vi ønsker å innhente mer systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn og ungdom. Denne nye kunnskapen vil gi grunnlag for videre arbeid for å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til pasienter mellom 0 og 18 år.

Bruk av legemidler til barn med fokus på off-label er studert i enkelte land som Nederland [2,3], Spania [4], Finland [5], Sveits [6] og Italia [7], og i noe grad også forøvrig i Europa [8,9]. Det er utført lite forskning på dette feltet i Norge. Et forskningsprosjekt med tema ”Off-label viderebehandling av legemidler til barn” vil starte opp i 2013, som et samarbeid mellom Sykehusapotekene HF, OUS, Ahus og Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. Dette mastergradsprosjektet inngår som en del av dette forskningsprosjektet.

HENSIKT

Hensikten med mastergradsprosjektet som er en deskriptiv studie er å fremskaffe ny kunnskap om bruk av legemidler til barn og ungdom med særlig fokus på off-label bruk ved barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Ullevål.

GJENNOMFØRING OG METODE

Dette prosjektet gjennomføres som en del av en mastergradsoppgave i klinisk farmasi (videreutdanning) ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Den praktiske gjennomføringen av prosjektet med innhenting av data på barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost vil foregå over en periode på 8 uker (2. september – 31. oktober 2013).

Studiepopulasjon

Prosjektet vil gjennomføres ved OUS, Ullevål, på barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost. Det skal inkluderes så mange pasienter som praktisk mulig i løpet av 8 uker, men minimum 50 pasienter. På barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost er det 10 sengeplasser per avdeling.

Inklusjonskriterier

Barn mellom 0 og 18 år som er innlagt på barnemedisinsk eller barneinfeksjon sengepost ved OUS, Ullevål. Pasientene må ha foresatte som bekrefter at pasientene samtykker til deltakelse.

Eksklusjonskriterier

Pasienter som ikke bruker legemidler ved/under innleggelse i henhold til journal og kurve for den aktuelle innleggelsen.

Datainnsamling

Data til prosjektet skal primært innhentes fra journal og legemiddelkurve, og ved behov ved observasjon av og samtaler med helsepersonell på avdelingen.

Parametre som skal registreres i kartleggingskjema er:

- Alder
- Vekt
- Diagnose
- Avdeling
- Ordinert legemiddel:
- Indikasjon
- Doseringsform
- Dose og hyppighet
- Administrasjonsvei
- Administrasjonsmåte: Hva gjøres med legemidlet: knusing, deling, fortynning, deldose osv.?

Databearbeidelse

For samtlige legemiddelordinasjoner skal det registreres om legemidlet har markedsføringstillatelse eller ikke. For legemidler med markedsføringstillatelse skal det vurderes om den aktuelle bruk defineres som off-label bruk, det vil si:

Bruk av legemiddel utenfor godkjent:

- Alder
- Indikasjon
- Dosering
- Doseringsform
- Administrasjonsvei
- Administrasjonsmåte

Referansen til de myndighetsgodkjente legemidlene er preparatomtale til legemidlet (SPC) som er godkjent av Statens legemiddelverk. Ikke myndighetsgodkjente legemidler er legemidler som ikke har markedsføringstillatelse i Norge (herunder importert fra andre land og utlevert på godkjenningfritak, hovedsakelig Europa eller USA, magistrelle legemidler, for eksempel tilvirket på sykehusapotek, eller bruk av kjemikalier [10]).

TIDSPLAN

	Jan. 2013	Feb. 2013	Mars 2013	Apr. 2013	Mai 2013	Jun. 2013	Jul. 2013	Aug. 2013	Sept. 2013	Okt. 2013	Nov. 2013	Des. 2013	Jan. 2014	Feb. 2014
Forberedelser:														
Prosjektbeskrivelse UiO														
Protokoll-skriving														
REK & PVO-søknad			19.03											
Utforming av skjema														
Godkjenning:REK&PVO														
Jobbing med mastergradsoppgaven:														
Innsamling av data														
Bearbeide resultater														
Skriving av oppgave														
Levere masterg.oppg.													15.01	
Forsvare masterg.oppg.														

ETISKE BETRAKTNINGER

Prosjektet er en deskriptiv studie som skal fremskaffe ny kunnskap om bruk av legemidler til barn og ungdom på Oslo Universitetssykehus, Ullevål, med særlig fokus på off-label bruk av legemidler. Denne nye kunnskapen vil legge grunnlaget for videre arbeid med kvalitetssikrende tiltak og forskning rundt bruk av legemidler til barn og ungdom. Eksempler

på kvalitetssikrende tiltak kan være standardisering av reformulering av legemidler til barn, utforming av informasjonsmateriell for ikke myndighetsgodkjente legemidler osv. Eksempler på forskning kan være å studere hvilken reformulering av legemidlet som gir ”best practice” bruk av legemidlet.

Alle opplysninger vil behandles konfidensielt. Samtykke fra pasientens foresatte/pårørende og pasienter mellom 12 og 18 år innhentes. Personidentifiserte data vil ikke tas ut fra Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Dataene blir avidentifisert i henhold til gjeldende regelverk. Det benyttes et kodennummer per pasient, og kodelisten som kobler pasientidentitet til kodennummer oppbevares innelåst ved sykehusavdelingen på OUS (BAMS6 og BAMS8), Ullevål, adskilt fra andre data. Kartleggingsskjema i papirversjon vil være avidentifiserte og oppbevares innelåst og utilgjengelig for uvedkommende på sykehusapoteket Oslo, Ullevål, ved avdeling ”Farmasøytisk tjeneste”. De avidentifiserte elektroniske forskningsdata vil bli lagret på forskningsserver ved sykehusapoteket. De avidentifiserte dataene vil bli slettet fra databasen de er lagret i, og kodelisten og kartleggingsskjema vil bli makulert innen 02.09.2018. Alle bidragsyttere i prosjektet er underlagt taushetsplikt i henhold til Forvaltningslovens § 13 og Helsepersonellovens § 21.

Prosjektet vil bli gjennomført i tråd med Helsinki-deklarasjonen. Vurdering og godkjenninger innhentes fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i helse Sør-Øst og Personvernombud ved Oslo Universitetssykehus og Sykehusapotekene HF.

PROSJEKTGRUPPE

Forskningsansvarlig:

Liv Mathiesen, Dr. Sci., Forskningsansvarlig ved Sykehusapotekene HF.

Prosjektleder og hovedveileder:

Kathrin Bjerknes, Dr. Sci., Sykehusapoteker ved Sykehusapoteket Lørenskog.

Medveiledere:

Stein Bergan, Professor II, Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo.

Siri Wang, Dr. Sci., seniorrådgiver, Statens legemiddelverk.

Kontaktperson ved OUS, Ullevål:

Hans-Jacob Bangstad, Dr. Med., Seksjonsoverlege, Barnemedisinsk avdeling, Kvinne-barneklubben, OUS, samt Professor II, Avdeling for pedodonti og adferd, Det odontologiske fakultet, OUS.

Ansvarlig farmasøyt /masterstudent:

Arna Teigen, master i farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo og Sykehusapoteket Oslo, avdeling Farmasøytiske tjenester.

Finansiering av arbeidstid dekkes av Sykehusapotekene HF.

PLAN FOR PUBLISERING

Resultatene fra dette prosjektet skal danne grunnlaget for en mastergradsoppgave i klinisk farmasi (videreutdanning) ved Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. Dette prosjektet representerer i norsk sammenheng ny kunnskap knyttet til off-label bruk av legemidler til barn og ungdom i Norge. Arbeidet vil være et bidrag til videre kvalitetssikrende tiltak i fremtiden. Det er derfor svært aktuelt å publisere en artikkel basert på prosjektet i et vitenskapelig tidsskrift. En slik publikasjon vil komme i tillegg til selve mastergradsoppgaven i klinisk farmasi, som offentliggjøres via Universitetet i Oslos database for avhandlinger (DUO). Mastergradsoppgaven er tilknyttet et større forskningsprosjekt der også en stipendiat er ansatt.

REFERANSER

1. European Medicines Agency and Head of Medicines Agencies, *Module VI- Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 2012. 6.
2. Van Riet-Nales, D.A., K.E. de Jager, A.F.A.M. Schobben, T.C.G. Egberts and C.M.A. Rademaker, *The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in the Netherlands*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2011. 72:3. 465-473.
3. 't Jong, G.W., P.D. van der Linden, E.M. Bakker, N. van der Lely, I.A. Eland, B.H.C. Stricker and J.N. van den Anker. *Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands*. Eur J Clin Pharmacol, 2002. 58. 293-297.
4. Morales-Carpi, C., L. Estan, E. Rubio, E. Lurbe and F.J. Morales-Olivas. *Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. 66. 315-320.
5. Lindell-Osuagwu, L., M.J. Korhonen, S. Saano, M. Helin-Tanninen, T. Naeanlahti and H. Kokki. *Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2009. 34. 277-287.
6. Di Paolo, A.R., H. Stoetter, J. Cotting, P. Frey, M. Gehri, M. Beck-Popovic, J.F. Tolsa, S. Fanconi and A. Pannatier. *Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital*. Swiss med wkly, 2006. 136. 218-222.
7. Dell'Area, M., A.R. Gasbarro, M. Padovano, N. Laforgia, D. Capodiferro, B. Solarino, R. Quarantana and A.S. Dell'Erba. *Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy*. Pharm World Sci, 2007. 29. 361-367.

8. Conroy, S., I. Choonara, P. Impicciatore, A. Mohn, H. Arnell, A. Rane, C. Knoeppel, H. Seyberth, C. Pandolfini, M.P. Raffaelli, F. Rocci, M. Bonati, G. 't Jong, M. de Hoog and J. van den Anker. *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries*. BMJ, 2000. 320. 79-82.
9. Brion, F., A.J. Nunn and A. Rieutord. *Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals*. Acta Pædiatr, 2003. 92. 486-490.
10. Conroy, S., J. McIntyre and I. Choonara, *Unlicensed and off-label drug use in neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 1999. 80. 142-5.

VEDLEGG

- Kartleggings skjema
- Samtykkeerklæring:
 - o Foreldre til barn opptil 16 år
 - o Til ungdom > 16 år
 - o Til barn og ungdom mellom 12 og 15 år

”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”.

Kilder til informasjon: journal, legemiddelkurve, og ved behov observasjon av og samtaler med helsepersonell på avdelingen.

Innhentet samtykke: Foreldre: , Ungdom > 16 år: Innlagt dato: _____ DATO: _____

Informasjon er gitt til deltaker: Barn/ungdom 12-15 år:

Innhente samtykke etter fylte 16 år (tom 02.09.2018):

Løpenummer: _____

Avdeling: Barnemed. sp.: , eller barneinfeksjon sp.:

Alder og kjønn:								
Vekt (dato):								
Diagnoser:								

Kurve:

Journal:

Resept:

Dato:	Legemidler (F= fast forordning, E=evt. Im.):	Indikasjon:	Doseringsform (tablett, mikstur, injeksjon):	Dose og hyppighet:	Adm. vei:

Dato:	Legemidler (F= fast forordning, E=evt. lm.):	Indikasjon:	Doseringsform (tablett, mikstur, injeksjon):	Dose og hyppighet:	Adm. vei:

Administrasjonsmåte/reformulering (Hva gjøres med legemidlet: knusing, deling, fortynning, deldose osv.):

Følgende legemidler/produkter skal ikke registreres:

- Standard intravenøse væsker
- Heparin for å hindre tetting av intravenøse innganger (f.eks. SVK)
- Blodprodukter
- Total parenteral ernæring (TPN) og enteral ernæring
- Oksygenterapi
- Kremer/salver osv.

Appendiks III: Informasjon og samtykkeerklæring til deltakere i studien

Pasientinformasjon til barn/ungdom 12-15 år:

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet: ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å være med i et forskningsprosjekt hvor det skal samles inn opplysninger om medisiner som barn og ungdom mellom 0 og 18 år bruker. For at du skal få medisin må sykepleiere eller foreldre noen ganger tilpasse medisinen din slik at det er lettere for deg å ta den. Av og til må medisinen brukes på en litt annen måte enn det som er vanlig, for at du skal få den behandlingen du trenger. Vi ønsker å samle opplysninger om slik bruk av medisiner. Disse opplysningene hjelper oss slik at vi kan gjøre det ennå mer sikkert når du og andre barn og ungdommer skal få medisiner i fremtiden. Resultatene fra forskningsprosjektet vil være med i en masteroppgave ved Universitetet i Oslo, og kanskje resultatene vil være med i en artikkel i et fagtidsskrift.

Hva går studien ut på?

I denne studien skal vi prøve å få en oversikt over bruken av medisiner til barn og ungdom. Behandlingen er den samme som ville blitt gitt om du ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye medisiner eller metoder vil bli testet ut. Vi skal kun samle inn informasjon om medisinene du bruker ved å lese i journalen din (der hvor leger og sykepleiere skriver om sykehistorien din) og ved å se i permen hvor det står skrevet hvilke medisiner du bruker. Av og til kan det hende at vi må snakke med sykepleiere og leger som behandler deg for å få tak i de opplysninger vi trenger til studien. Alle opplysninger som samles om deg blir aidentifisert, det vil si at alle opplysninger om deg vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer. Disse opplysningene vil bli lagret på et sikkert sted på Sykehusapotekene HF sin forskningsserver. Du vil ikke kunne gjenkjennes i masteroppgaven, eller i en eventuell artikkel. Opplysninger som skrives ned om deg, er:

- Alder
- Vekt
- Hvilken sykdom du har (diagnose)
- Avdeling
- Medisiner du tar:

- Hvorfor medisinen brukes (indikasjon)
- Om medisinen du får er en tablett eller mikstur osv. (doseringsform)
- Hvor mye du får av medisinen og hvor mange ganger du får medisinen i løpet av en dag (dose og hyppighet)
- Hvordan du tar medisinen (administrasjonsmåte- og vei)

Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?

Ved å få en oversikt over bruken av medisiner til pasienter mellom 0 og 18 år, så kan denne informasjonen gi et grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av medisiner til barn og ungdom. Du vil ikke måtte bruke ekstra tid på dette forskningsprosjektet utenom å lese denne pasientinformasjonen, og eventuelt skrive under på samtykkeerklæringen på siste side.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som skrives ned om deg skal kun brukes slik som det står i denne pasientinformasjonen. En kode knytter deg til opplysningene som samles inn gjennom en navneliste. Det vil ikke være mulig å gjenkjenne deg i resultatene av studien når disse offentliggjøres. Informasjonen som skrives ned om deg i studien vil lagres på et sikkert sted, på forskningsserveren til Sykehusapotekene HF. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å se hvilke opplysninger som er skrevet ned om deg. Du har også rett til å rette på eventuelle feil i de opplysningene vi har om deg. Hvis du ombestemmer deg, og ikke vil være med i studien likevel, kan du når som helst be om å få fjernet opplysningene vi har om deg. Opplysningene blir senest slettet innen september i 2018.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du eller foreldrene dine ikke ønsker at du skal delta, trenger dere ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får på sykehuset. Dersom dere ønsker at du skal delta, skriver foreldrene dine navnet sitt på egen samtykkeerklæring. Dere kan senere trekke tilbake samtykke uten at det påvirker din behandling på sykehuset. Har dere spørsmål til studien, eller ønsker å trekke tilbake samtykket, ta kontakt med

Arna Teigen, sykehusfarmasøyt ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål på telefon 23 20 52 94, eller på mailadressen: arna.teigen@sykehusapotekene.no.

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Pasientinformasjon og samtykkeerklæring til ungdom > 16 år:

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet: ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å innhente informasjon om bruk av legemidler til barn og ungdom. Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort hos voksne pasienter. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene brukes til de mellom 0 og 18 år. Det er også ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når det gis til de yngste barna. Barneavdelingen har kunnskap og erfaring med slik tilpasning av legemiddelbruk til barn. Vi ønsker å innhente systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn og ungdom. Denne nye kunnskapen kan gi grunnlag for å utvikle god praksis for bruk av legemidler til denne pasientgruppen. Resultatene fra forskningsprosjektet vil inngå i en masteroppgave i klinisk farmasi ved Universitetet i Oslo, og i en eventuell publikasjon i et vitenskapelig tidsskrift.

Hva innebærer studien?

I denne studien skal bruk av legemidler til barn og ungdom ved sykehusavdelingen kartlegges i september og oktober 2013. Behandlingen er den samme som ville blitt gitt om du ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye legemidler eller metoder vil bli prøvd ut. Vi skal se gjennom sykehusets dokumentasjon som inneholder informasjon om legemidler til pasienter. Ved behov kan det innhentes informasjon om legemidlene du får ved å snakke med helsepersonell på avdelingen hvor du behandles. Alle data som samles om deg blir aidentifisert, det vil si at alle opplysninger om deg vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer. Disse aidentifiserte dataene vil bli lagret på et sikkert sted på Sykehusapotekene HF sin forskningsserver. Du vil ikke kunne gjenkjennes i masteroppgaven, eller i en eventuell artikkel. Opplysninger som registreres om deg er:

- Alder
- Vekt
- Hvilken sykdom du har (diagnose)
- Avdeling
- Medisiner du tar:

- Hvorfor medisinen brukes (indikasjon)
- Om medisinerne du får er en tablett eller mikstur osv. (doseringsform)
- Hvor mye du får av medisinen og hvor mange ganger du får medisinen i løpet av en dag (dose og hyppighet)
- Hvordan du tar medisinen (administrasjonsmåte- og vei)

Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?

Ved å kartlegge bruk av legemidler til barn og ungdom gir denne studien grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til pasienter mellom 0 og 18 år. Du vil ikke måtte bruke ekstra tid på dette forskningsprosjektet utenom å lese denne pasientinformasjonen, og eventuelt skrive under på samtykkeerklæringen på siste side.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i dette skrivet. En kode knytter deg til opplysningene gjennom en navneliste. Det er kun farmasøyten knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Informasjonen som registreres om deg i studien vil lagres på forskningsserveren til Sykehusapotekene HF. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. De innsamlede opplysningene blir senest slettet innen 09.2018, men dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve at innsamlede opplysninger slettes før den tid.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i Helse Sør-Øst har ingen innvendinger mot gjennomføring av studien. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Arna Teigen, sykehusfarmasøyt ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål på telefon 23 20 52 94, eller på følgende mailadresse: arna.teigen@sykehusapotekene.no.

Samtykke for deltakelse i studien ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”

Jeg er villig til å delta i studien:

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Pasientinformasjon og samtykkeerklæring til foreldre:

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet: ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om barnet ditt kan delta i et forskningsprosjekt for å innhente informasjon om bruk av legemidler til barn og ungdom. Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort hos voksne pasienter. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene brukes til de mellom 0 og 18 år. Det er også ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når de gis til de yngste barna. Barneavdelingen har kunnskap og erfaring med slik tilpasning av legemiddelbruk til barn. Vi ønsker å innhente systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn og ungdom. Denne nye kunnskapen kan gi grunnlag for å utvikle god praksis for bruk av legemidler til denne pasientgruppen. Resultatene fra forskningsprosjektet vil inngå i en masteroppgave i klinisk farmasi ved Universitetet i Oslo, og i en eventuell publikasjon i et vitenskapelig tidsskrift.

Hva innebærer studien?

I denne studien skal bruk av legemidler til barn og ungdom ved sykehusavdelingen kartlegges i perioden september-oktober 2013. Behandlingen som barnet ditt får er den samme som ville blitt gitt om barnet ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye legemidler eller metoder vil bli prøvd ut. Studien innebærer at vi gjennomgår sykehusets dokumentasjon med fokus på informasjonen som omhandler legemidler gitt til pasienter. Ved behov innhentes tilleggsinformasjon fra helsepersonell på avdelingen hvor barnet behandles. Alle data som innhentes om barnet blir aidentifisert, det vil si at alle opplysninger om barnet vil bli behandlet uten at det kan knyttes opp mot navn og fødselsnummer. Disse aidentifiserte dataene vil bli lagret på et sikkert sted på Sykehusapotekene HF sin forskningsserver. Barnet vil ikke kunne identifiseres i masteroppgaven, eller i en eventuell publikasjon. Opplysninger som registreres vedrørende ditt barn er:

- Alder
- Vekt
- Barnets sykdom (diagnose)
- Avdeling
- Legemidler som barnet får:

- Hva legemidlet brukes mot (indikasjon)?
- Er legemidlet en tablett, injeksjon, mikstur e.l. (doseringsform)?
- Hvor stor legemiddeldose får barnet og hvor mange ganger blir legemidlet gitt i løpet av et døgn (dose og hyppighet)?
- Hvordan gis legemidlet (administrasjonsmåte- og vei)?

Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?

Ved å kartlegge bruk av legemidler til barn og ungdom gir denne studien grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til pasienter mellom 0 og 18 år.

Deltakelse i dette forskningsprosjektet innebærer ikke mer arbeid for deg enn å lese denne pasientinformasjonen, og eventuelt skrive på samtykkeerklæringen på siste side.

Hva skjer med informasjonen om barnet ditt?

Informasjonen som registreres om barnet ditt skal kun brukes slik som beskrevet i dette skrivet. En kode knytter barnet til de innhentede opplysningene gjennom en navneliste. Det er kun farmasøyten knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til barnet. Informasjonen som registreres om barnet ditt i studien lagres på forskningsserveren til Sykehusapotekene HF. Hvis du sier ja til at barnet deltar i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert frem til barnet fyller 16 år. Når barnet er 16 år bestemmer det selv hvilke pårørende som skal ha innsyn. Du har rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. De innsamlede opplysningene blir senest slettet innen 09.2018, men dersom du trekker barnet fra studien, kan du kreve at innsamlede opplysninger slettes før den tid.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker at barnet deltar i studien, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for deg eller barnet. Dersom du ønsker at barnet deltar, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det medfører ulemper for deg eller barnets øvrige behandling på sykehuset. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i Helse Sør-Øst har ingen innvendinger mot gjennomføring av studien. Dersom du senere ønsker å trekke ditt samtykke eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Arna Teigen, sykehusfarmasøyt ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål på telefon 23 20 52 94, eller på følgende mailadresse: arna.teigen@sykehusapotekene.no.

Samtykke for deltakelse i studien ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”.

Foresattes navn: _____

Barnets navn: _____

Jeg er villig til at mitt barn deltar i studien:

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Appendiks IV: Tilbakemelding fra REK

Region: Saksbehandler: Telefon: Vår dato: Vår referanse:
REK sør-øst Tor Even Svanes 22845521 13.05.2013 2013/588/REK sør-øst

Deres dato: Deres referanse:
19.03.2013

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Besøksadresse:

Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511

E-post: post@helseforskning.etikk.no

Web: <http://helseforskning.etikk.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to

the Regional Ethics Committee, REK

sør-øst, not to individual staff

Kathrin Bjerknes

Sykehusapotekene HF

2013/588 Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 18.04.2013.

Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Forskningsansvarlig: Sykehusapotekene HF

Prosjektleder: Kathrin Bjerknes

Prosjektomtale (revidert av REK):

Det er behov for økt kunnskap knyttet til bruk av legemidler til barn og ungdom i Norge, og spesielt er det behov for mer kunnskap om bruk utenfor myndighetsgodkjenning (off-label). Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort i voksne pasientpopulasjoner. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene blir gitt til de mellom 0 og 18 år. I tillegg er det ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når legemidler gis til de yngste barna. Ved administrering av legemidler til barn på sykehusavdelinger blir legemidler ofte brukt off-label. Formålet med prosjektet er å innhente mer systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn. Prosjektet er en deskriptiv studie for å fremskaffe ny kunnskap om bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus med særlig fokus på off-label bruk. Prosjektet vil foregå ved barnemedisinsk og barneinfeksjon sengepost ved OUS, Ullevål, og inkludere barn fra 0 til 18 år.

Vurdering

Ut fra prosjektbeskrivelsen fremstår prosjektet som kvalitetssikring av et etablert behandlingstilbud, og faller derfor utenfor helseforskningslovens virkeområde, jf. helseforskningsloven § 2, jf § 4 første ledd bokstav a.

Prosjektet kan gjennomføres uten godkjenning av REK innenfor de ordinære ordninger for helsetjenesten med hensyn til for eksempel regler for taushetsplikt og personvern. Søker bør derfor ta kontakt med enten forskerstøtteavdeling eller personvernombud for å avklare hvilke retningslinjer som er gjeldende.

Vedtak

Prosjektet er ikke fremleggelsespliktig, jf helseforskningslovens § 10, jf forskningsetikklovens § 4.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst.

Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst, sendes

klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikk.no> eller på e-post til post@helseforskning.etikk.no Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen
Arvid Heiberg
prof. dr.med
leder REK sør-øst C
Tor Even Svanes
seniorrådgiver

Kopi til: liv.mathiesen@sykehusapotekene.no

Appendiks V: Godkjenningsbrev fra Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus

PERSONVERNOMBUDETS TILRÅDING

Til: Kathrin Bjerknes, sykehusapoteker, Sykehusapoteket
Lørenskog

Kopi:

Fra: Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring

Saksbehandler: Kathrine Rogstad, personvernrådsgiver

Dato: 23.07.13

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets tilråding til innsamling og
behandling av personopplysninger

Saksnummer/
Personvernnummer: 2013/7592

Personvernombudets tilråding til innsamling og behandling av personopplysninger for prosjektet ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus (Erfaringsbasert master i klinisk farmasi)”

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er personvernombudets tilråding av prosjektet.

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Helseregisterlovens § 36 har Datatilsynet, ved oppnevning av personvernombud, fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av person-/helseopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Databehandlingen tilfredsstiller forutsetningene for melding gitt i personopplysningsforskriften § 7-27 og er derfor unntatt konsesjon.

Personvernombudet tilrår at prosjektet gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Databehandlingsansvarlig er Oslo universitetssykehus ved adm. dir.

2. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i prosjektet skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
3. Data lagres som oppgitt i meldingen. Annen lagringsform forutsetter gjennomføring av en risikovurdering som må godkjennes av Personvernombudet.
4. Informasjonsskrivene endres slik at det ikke kreves samtykke fra barn under 16 år. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
5. Det må innhentes nytt samtykke fra de av de inkluderte som fyller 16 år i løpet av prosjektperioden.
6. Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat på prosjektleders avlåste kontor.
7. Det må etableres en databehandleravtale med Sykehusapotekene HF. Før databehandleravtale kan inngås, må det foreligge en risikovurdering som er godkjent av Personvernombudet. Kopi av signert avtale sendes til undertegnede.
8. Dersom formålet eller databehandlingen endres må personvernombudet informeres om dette.
9. Kontaktperson for prosjektet skal hvert tredje år sende personvernombudet ny melding som bekrefter at databehandlingen skjer i overensstemmelse med opprinnelig formål og helseregisterlovens regler.
10. Data slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt 02.09.2018 ved at krysslisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.

Prosjektet er registrert i oversikten over tilrådinger og uttalelser til forskning som Personvernombudet fører for sykehuset. Oversikten er offentlig tilgjengelig.


Lykke til med prosjektet!

Med vennlig hilsen
for Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring

Kathrine Rogstad, personvernombud
Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet
Stab pasientsikkerhet og kvalitet
Oslo universitetssykehus HF

Epost: personvern@oslo-universitetssykehus.no
Web: www.oslo-universitetssykehus.no/personvern

Appendiks VI: Eksempel på nasjonalt blandekort for legemiddel til intravenøs bruk til barn: Ampicillin

J01C A01	AMPICILLIN Pentrexyl®				
Styrke	Stamløsning	Videre fortynning	Administrasjon	Holdbarhet	Merknader
500 mg inj./inf.subst., hetteglass	Tilsett 5 ml sterilt vann til 500 mg tørrstoff	Kan gis ufortynnet eller fortynnes videre <u>Fortynningsvæsker²:</u> NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml	Doser større enn 50 mg/kg skal gis som infusjon over 30 minutter ¹ . <u>IV injeksjon²:</u> Over 5-10 minutter <u>IV infusjon²:</u> Over 20-30 minutter	<u>Stamløsning²:</u> 1 time i RT/KJ <u>Fortynnet løsning:</u> <u>Blandinger med NaCl 9 mg/ml²:</u> 8 timer i RT <u>Blandinger med glukose 50 mg/ml²:</u> 2 timer i RT	OBS! Tromboflebitt ³ Kan gi CNS-toksisitet ved høye doser og for rask injeksjon/infusjon ^{2,*} Kan gi kvalme, oppkast og diare ¹
1 g inj./inf.subst., hetteglass	Tilsett 10 ml sterilt vann til 1 g tørrstoff				
2 g inj./inf.subst., hetteglass	Tilsett 20 ml sterilt vann til 2 g tørrstoff				
Konsentrasjon stamløsning: 100 mg/ml					
Tilleggsopplysninger: Kontakt lege hvis alvorlig diaré forekommer ¹ . *Administrasjonstiden bør forlenges i situasjoner med økt risiko for CNS-toksisitet ^{1,2} . Y-sett forlidelige væsker¹: NaCl 9 mg/ml, glukose 50-100 mg/ml og blandinger av disse, evt tilsatt inntil 30 mmol KCl/liter.					
Kilder: Se referanseliste i forordet.				Revisjonsdato: 01.05.14	

Forslag til fortynning av ampicillin	
Fortynning til bruk ved perifer IV injeksjon	
For å redusere fare for tromboflebitt kan volumet av ampicillin stamløsning 100 mg/ml blandes med samme volum fortynningsvæske, dette gir en konsentrasjon på 50 mg/ml . Faren for tromboflebitt reduseres ytterligere om man gir ampicillin som IV infusjon.	
Doseeksempel:	
Fortynning av 400 mg ampicillin til 50 mg/ml Totalvolum 8 ml:	
400 mg = 4 ml ampicillin 100 mg/ml + 4 ml fortynningsvæske = 50 mg/ml	
Fortynning til bruk ved IV infusjon	
Ordinert dose kan blandes i valgfri mengde fortynningsvæske ut fra barnets vekt, væskestatus og praktiske hensyn.	