PENGGUNAAN OBAT OFF-LABEL PADA PASIEN ANAK

Anny Victor Purba¹

USING OFF-LABEL MEDICINES ON PEDIATRICS

Abstract. A licensed medicine granted a Marketing Authorisation (MA). Besides, there is a data sheet or Summary of Product Characteristics (SPC) accompany, which is contains indications, dosage, age of patient, method of administration, precautions and other information from the MA. Medicine may only be promoted for the indications and uses in the SPC. Many drugs are prescribed and administered to babies and children outside the terms mentioned in the MA above. These drugs are frequently referred to as 'off-label Medicines'. Many drugs are utilized as off-label, that includes unavailability of formulations for children. The main problem associated with off-label usage is Adverse Drug Reaction (ADR). ADR can happen because of the difference between pharmacokinetics and pharmacodynamics of children and adult. A study showed that ADR happened and caused by 112 of 2881(3.9%) drugs prescribed with the category off-label. A prospective study on doctor's practice in the communities have found that usage of off-label gives ADR with relative risk 3.44; 95% CI 1.26, 9.38. The reason why drugs not permitted for children is the drugs are not tested on children, due to limited funds or difficulties for developing tests and problems with ethics. Scientific evaluation of off-label drug usage can prevent side effects from happening (for instance with prevention of unsuitable dosages). The need for monitoring side effects by using prospective method on children, including children in the communities, to obtain an objective view of the risk and benefit of pediatric drugs.

Key words: Off-label, pediatrics, Adverse Drug reaction, ADR

PENDAHULUAN

Tujuan pemberian izin edar adalah untuk menjamin bahwa obat telah diuji keamanan, efikasi dan kualitasnya. Obat yang beredar ditujukan untuk orang dewasa memiliki izin yang menjelaskan indikasi khusus, dosis dan rute pemberian obat, atau disebut 'on-label). Namun demikian, beberapa obat yang digunakan untuk anak tidak memiliki izin penggunaan pada anak atau penggunaan diluar ketentuan izin yang diberikan untuk obat, atau disebut 'off-label'⁽¹⁾. Ini berarti resiko serta manfaat (*risk-benefit*) penggunaan suatu obat pada situasi diatas belum diuji.

Tenaga professional pelayanan kesehatan yang bekerja pada neonatologi dan penderita anak sering menghadapi dilemma tentang hal ini. Dokter mungkin tidak merasa nyaman menggunakan obat dengan 'off-label', atau dokter menggunakan obat lama yang diketahui memiliki banyak efek samping, dengan demikian anak tidak mendapat pengobatan yang baik, atau anak tidak mendapat obat sama sekali.

Telaahan ini membahas operasi dari sistem pemberian lisensi dan penggunaan obat yang tidak diberi izin dan 'off-label', pada anak.

¹ Puslitbang Sistem dan Kebijakan Kesehatan
Badan Litbangkes

Perizinan produk obat

Ketentuan yang berlaku bahwa semua obat yang beredar harus memiliki izin untuk diedarkan (*Product License* = PL) atau izin penjualan (*marketing authorisation* = MA), yang dikeluarkan oleh Badan POM. Seperti telah dijelaskan diatas sistem perizinan dirancang untuk menjamin bahwa obat telah diuji terhadap efikasi, keamanan dan kualitasnya. Perusahaan farmasi mengajukan permintaan izin edar obat dan dalam pengajuan dijelaskan indikasi, dosis, cara pemberian dan kelompok usia pasien yang akan menggunakan obat tersebut. Didalam permintaan izin, informasi mengenai penggunaan pada pasien anak mungkin terbatas atau sama sekali belum ada. Tidak jelas di dalam lembar data ada pernyataan seperti "kontra-indikasi pada anak" atau "tidak cukup data untuk direkomendasikan penggunaannya pada anak" ⁽²⁾.

Pengaturan izin membatasi perusahaan farmasi tetapi bukan *prescriber*. The Medicines Act 1968 dan peraturan di negara Eropa memberlakukan suatu peraturan atau ketentuan untuk dokter dapat menggunakan obat yang tidak memiliki PL atau MA (*unlicensed*) dan untuk keperluan lain yang tidak dinyatakan pada label dalam PL atau M. Hal ini disebut sebagai penggunaan obat '*off-label*' ⁽³⁾.

Penggunaan Obat '*Off-Label*'

'*Off-Label*' adalah istilah singkat yang menjelaskan penggunaan obat diluar ketentuan dari PL nya atau MAny. Penggunaan obat seperti ini disebut '*off-label*' karena satu atau beberapa alasan seperti ⁽⁴⁾:

Dosis

Informasi dosis merupakan hal yang penting dalam pengobatan anak, dimana profil farmakokinetik dan farmakodinamik berbeda. Obat diberikan dengan dosis yang

lain dari yang tercantum pada PL atau MA. Contoh: *ipratropium bromida* nebuliser (Atrovent ®) diberikan lisensi untuk penggunaan sampai tiga kali sehari tetapi di rumah sakit digunakan lebih dari tiga kali ⁽⁵⁾.

Indikasi

Obat digunakan untuk indikasi lain dari yang dinyatakan pada PL atau MA. Contoh: *epoprostenol* (*Flolan* ®) diberikan lisensi sebagai pengganti heparin pada waktu dialisis, tetapi digunakan sebagai vasodilator pada hipertensi primer pada bayi baru lahir dan untuk indikasi antiplatelet dalam pengobatan diseminasi *intravascular coagulopathy*.

Usia

Obat digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui. Beberapa obat 'tidak direkomendasikan diberikan pada anak'. Contoh: PL untuk *omeprazole* (*Losec* ®) menyatakan 'tidak ada pengalaman penggunaan *Losec* ® pada anak' walaupun obat ini sering digunakan pada kelompok umur ini. Obat lain diberikan lisensi penggunaan pada anak tetapi hanya pada rentang umur tertentu. Contoh: sirup *salbutamol* tidak diizinkan digunakan pada anak dengan usia dibawah dua tahun, padahal sering digunakan pada kelompok usia ini.

Cara pemberian

Banyak anak diberikan melalui cara pemberian yang tidak diizinkan. Contoh: obat suntik *vitamin K* sering diberikan secara oral kepada bayi baru lahir untuk menghindari penyakit dengan manifestasi pendarahan sebab tidak ada sediaan yang tersedia yang sesuai yang diberikan izin.

Kontraindikasi

Beberapa obat kontra indikasi bila diberikan pada anak. Contoh: *aspirin* tidak direkomendasikan digunakan pada

anak sebab terkait dengan sindrom Reyes. Namun demikian, aspirin digunakan sebagai antiplatlet pada pengobatan penyakit Kawasaki dan pada beberapa pasien jantung. Contoh obat 'off-label' lain yang digunakan pada bayi dan anak dapat dilihat pada Tabel 1.

Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan izin

Food and Drug Administration (FDA) suatu badan pengawasan obat dan makanan di Amerika Serikat pada tahun 2006, memberikan izin penggunaan *Prozac* (*fluoxetine*) sebagai antidepresan untuk anak dan remaja usia 7 sampai 17 tahun

dengan indikasi depresi (gangguan depresif major) atau gangguan obsesif dan kompulsif (*obsesive and compulsive disorder = OCD*)⁽⁵⁾. Dari hasil studi jauh sebelumnya (1994) ditemukan bahwa *prozac* termasuk 10 obat yang sering diresepkan lebih dari 5 juta kali dalam setahun pada anak dengan usia yang tidak tercantum pada izin penggunaannya dan tidak dinyatakan pada label, termasuk: 349,000 resep *Prozac* dan 248,000 resep *Zoloft* untuk anak dibawah usia 16 tahun, 226,000 resep *Ritalin* untuk anak dibawah 6 tahun dan 325,000 resep *Lotrisone* untuk anak dibawah 12 tahun⁽⁶⁾.

Tabel 1. Contoh penggunaan obat 'off-label'⁽⁵⁾.

Off-Label untuk	Contoh
Indikasi	<i>Dinoprostone</i> (<i>Prostin E2</i> ®) diberikan izin sebagai oxytotic tetapi digunakan pada pasien jantung anak untuk mempertahankan <i>patent ductus arteriosus</i> . <i>Immunoglobulin</i> (<i>Sandoglobulin</i> ®) diberikan izin untuk pengobatan <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i> dan <i>hypogammaglobulinaemia</i> tetapi juga digunakan untuk pengobatan penyakit Kawasaki dan epilepsi.
Dosis	<i>Dalivit</i> ® tetes multivitamin diberikan izin untuk penggunaan pada bayi kurang dari satu tahun dengan dosis 0,3 ml sehari. Pada pasien cystic fibrosis, diberikan 1 ml sehari. <i>Salbutamol</i> (<i>Ventolin</i> ®) nebuliser diberikan izin untuk penggunaan pada orang dewasa dengan dosis sampai 40 mg sehari. Pada prakteknya pada anak dengan usia yang lebih tua diberikan sampai dengan 60 mg sehari.
Usia	<i>Diazepam</i> (<i>Stesolid</i> ®) larutan rektal tidak diizinkan untuk anak kurang dari satu tahun. <i>Fluticasone</i> (<i>Flixotide</i> ®) inhalers tidak direkomendasikan untuk anak usia dibawah empat tahun. <i>Amiloride</i> (<i>Midamor</i> ®) tablet tidak direkomendasikan untuk anak. Semua obat ini digunakan pada usia yang tidak tertera pada lisensi
Rute	<i>Adrenaline</i> suntik di nebuliserkan untuk mengobati <i>croup</i> . <i>Potassium Chloride</i> 15% suntik diberikan secara oral sebagai suplemen kalium. <i>Lorazepam</i> (<i>Ativan</i> ®) suntik digunakan secara rektal untuk mengobati <i>status epilepticus</i> .
Kontraindikasi	<i>Ciprofloxacin</i> (<i>Ciproxin</i> ®) tidak direkomendasikan diberikan pada anak sebab terkait dengan <i>arthropathy</i> pada sendi penahan bobot badan pada hewan tidak cukup umur. <i>Tetracycline</i> tidak direkomendasikan diberikan pada anak sebab secara selektif akan mempengaruhi perkembangan tulang dan gigi sehingga memberikan warna coklat pada dental dan <i>hypoplasia enamel</i> .

Sebetulnya obat yang tidak diberi izin untuk penggunaan yang tidak dicantumkan pada labelnya tidak berarti obat tidak aman (belum dibuktikan keamanannya), kadang-kadang penggunaan '*off-label*' hanya dianggap sebagai ketidakpatuhan produsen obat terhadap izin yang diberikan.

Banyak obat diberi izin beredar untuk digunakan pada orang dewasa, tetapi digunakan pada anak atau '*off-label*'. Obat digunakan pada anak yang lebih muda dari usia dan kondisi yang tidak tertera pada izin.

Pada kenyataannya menurut *American Academy of Pediatrics*, 'tigaperempat obat yang diresepkan yang dipasarkan di Amerika tidak mencantumkan informasi penggunaan pada pasien anak⁽⁷⁾. Apabila dokter memutuskan untuk menggunakan obat '*off-label*', keputusan harus didasarkan pada bukti ilmiah yang dapat dipercaya, penilaian ahli medik, atau pustaka yang dipublikasikan, jadi jangan pernah bereksperimen dengan anak.

Penggunaan albuterol untuk pengobatan asma pada anak sebagai contoh yang baik mengenai obat '*off-label*' yang aman. Obat ini sering diresepkan untuk bayi dan balita, walaupun albuterol hanya diberi izin untuk digunakan pada anak di atas 2 tahun. Obat asma lain seperti *Flovent*, *Serevent*, dan *Advair* hanya diberikan izin digunakan pada anak dengan usia lebih dari 12 tahun, kenyataannya juga diberikan pada bayi dan balita⁽⁸⁾.

Modifikasi obat yang sudah diberi izin⁽⁹⁾

Disamping informasi dosis, dokter membutuhkan sediaan obat dalam bentuk yang sesuai untuk pemberian pada anak pada berbagai umur. Banyak obat yang diberikan kepada anak dengan dosis untuk anak namun secara komersial bentuk

sediaan tidak tersedia. Didalam ringkasan izin dijelaskan bentuk, penampilan dan pengemasan obat dan karakteristik obat, perubahan dalam hal ini tidak diizinkan. Namun untuk obat yang diracik di apotek, praktek yang sering dilakukan dengan menggunakan bentuk sediaan dewasa diubah menjadi sediaan yang sesuai untuk anak misalnya menjadi bentuk cairan oral. Contoh: sediaan suspensi *ciprofloxacin* dari tablet dan sediaan suntik dengan unit dosis oleh instalasi farmasi. Hal ini juga dijumpai pada obat yang diracik sementara karena tidak adanya bentuk sediaan atau formulasi yang dapat digunakan untuk anak, misalnya pada racikan obat tuberkulosis.

Obat yang diberi izin untuk formulasi tertentu diproduksi dengan izin khusus.

Hal ini mungkin disebabkan oleh sediaan dewasa tidak cocok untuk digunakan pada anak dan dibutuhkan bentuk dosis yang lebih kecil. Contoh: *Digoxin* suntik pediatrik (100 mikrogram per ml). Dalam kasus lain mungkin tidak ada bentuk sediaan yang sesuai. Contoh: suspensi *Flecainide*⁽¹⁰⁾.

Di dalam praktek sehari-hari bila produk yang diberi izin tidak ada untuk anak kecil, sering dokter mengira-ngira dosis yang harus diberikan berdasarkan dosis orang dewasa atau anak yang lebih besar. Hal ini dapat menyebabkan anak mendapat dosis yang tidak optimal (lebih besar atau lebih kecil).

Obat yang tidak diberikan izin tetapi diproduksi dengan lisensi khusus⁽¹¹⁾

Ini mungkin terjadi pada obat baru yang secara komersial tidak menguntungkan untuk diproduksi dan diajukan untuk permohonan izin (disebut '*orphan drugs*'). Contoh: *Caffeine* suntik untuk apnoea atau prematuritas dan *sodium phenylbutyrate*

suntik untuk pengobatan hyperammonaemia.

Penggunaan bahan kimia sebagai obat⁽¹¹⁾.

Pada beberapa penyakit anak, terutama gangguan metabolik yang jarang, kemungkinan kebutuhan penggunaan bahan kimia sebagai obat karena tidak ada obat yang memiliki izin yang tersedia dan tidak ada bahan farmasi yang dikenal terstandar. Contoh: Bahan kimia *betaine* digunakan untuk mengobati homosistinuria.

Mengapa obat digunakan 'off-label' ?

Dalam hal asma, obat yang diizinkan digunakan pada orang dewasa terpaksa digunakan pada anak karena tidak ada obat untuk anak yang tersedia. Penggunaan semacam ini banyak dilakukan. Diperkirakan obat ini aman dan hasil studi menunjukkan bahwa obat ini efektif. Di sisi lain, yaitu tidak mengobati atau melindungi pasien anak terhadap gejala asma, juga tidak dapat dibenarkan.

Sama halnya dengan depresi, masalah ini umum terdapat pada anak. Penggunaan 'off-label' obat antidepresan yang baru, seperti *Prozac*, *Celexa* (*citalopram*), dan *Zoloft* (*sertraline*), dengan mempertimbangkan resiko dan keuntungan, biasanya dianggap aman daripada anak mengalami gejala psikiatrik yang tidak diobati. *Prozac* ternyata dari hasil studi kemudian dinyatakan aman dan efektif untuk anak dengan gangguan diatas. Untuk *Celexa*, dari hasil studi menunjukkan bahwa obat ini efektif dan diterima dengan baik pada anak dan remaja dengan indikasi agresi impulsif. *Zoloft* dianggap aman bagi anak dan balita, obat ini diberi izin untuk digunakan pada pengobatan anak diatas usia 6 tahun dengan gangguan obsesif kompulsif⁽¹²⁾.

Beberapa bukti bahaya penggunaan obat yang 'off-label'.

European Medicines Agency (= EMEA) telah melakukan telaahan dan pencarian informasi melalui database dan *pharmacovigilance* menggunakan kata kunci "*pharmacovigilance, child, drug, adverse drug reaction, unlicensed, off label*". Ditemukan kebanyakan efek samping yang terjadi pada anak tidak dilaporkan. Efek samping lebih sering terjadi pada penggunaan obat yang 'off-label'. Suatu studi di Swedia, melalui analisis pelaporan spontan, 112 pasien mengalami efek samping, 32 % serius diantaranya merupakan kejadian yang serius. Kebanyakan disebabkan oleh penggunaan obat-obat antiasma. Besarnya penggunaan 'off-label' 42,4 % dan berkaitan dengan timbulnya efek samping yang serius, kebanyakan karena masalah dosis dan usia⁽¹¹⁾.

Dalam suatu studi terhadap anak yang masuk dirawat di rumah sakit *Karolinska University Children Hospital-Huddinge* di Swedia, efek samping terjadi disebabkan oleh 112 (3,9%) dari 2881 obat yang diresepkan dan 95 (6 %) dari 1574 obat yang diresepkan dengan kategori 'off-label'. (35% dari seluruh peresepan)⁽¹²⁾. Dari studi prospektif lain pada praktek dokter anak di komunitas ditemukan bahwa hampir 20% dari (n=1419) resep untuk pasien rawat jalan adalah untuk obat 'off-label', dan kejadian efek samping 2% dari obat yang diresepkan 'off-label'⁽¹³⁾.

Profil efek samping pada anak yang dilaporkan didominasi oleh antiinfeksi, antiasma, dan reaksi saluran pencernaan, yang digunakan untuk mengobati penyakit yang pada umumnya banyak terjadi pada anak. Reaksi samping terhadap susunan saraf pusat juga sering dilaporkan. Dari semua kasus efek samping yang dilaporkan sebagai konsekuensi penggunaan obat jangka panjang tidak pernah dilaporkan.

Obat yang penggunaannya '*off-label*' dan tidak sesuai dengan izin yang diberikan, biasanya tidak mencantumkan pelabelan yang sesuai dan rekomendasi dosis yang harus diberikan. Sehingga terjadi kemungkinan kesalahan obat, kesalahan dosis, lebih sering pada anak dari pada orang dewasa. Dari laporan spontan dan database dari EMEA, sejak Desember 2001, 820 efek samping serius yang dilaporkan, dicurigai terjadi pada anak yang menerima produk obat yang pada label tidak dicantumkan penggunaannya pada anak. Seratus tiga puluh diantaranya merupakan efek samping yang dilaporkan fatal⁽¹³⁾.

Dengan masalah yang serius ini evaluasi ilmiah akan penggunaan obat yang tidak sesuai dengan izin atau '*off-label*' pada anak sangat dibutuhkan serta memerlukan suatu kajian tentang efek samping yang khusus terjadi pada anak.

Studi Prospektif efek samping obat '*off-label*'.

Kejadian efek samping obat dari obat yang digunakan tidak sesuai dengan izin dan '*off-label*' pada pasien anak dilaporkan hampir separoh dari (n=936) pasien menerima paling sedikit satu obat '*off-label*'. Efek samping terjadi pada 6% pemberian obat yang '*off-label*'⁽¹⁴⁾. Dari 1046 pasien yang diterima untuk dirawat 507 (48%) menerima satu atau lebih obat '*off-label*'. Efek samping terjadi pada 116 (11%)⁽¹⁵⁾. Efek samping dihubungkan dengan 112 (3,9%) dari 2881 obat yang sesuai dengan yang diizinkan dan 95 (6%) dari 574 obat yang '*off-label*'. Suatu prospektif studi mengenai efek samping pada anak yang sakit kritis menunjukkan sepertiga daripadanya diberikan obat dengan '*off-label*'⁽¹⁶⁾.

Survai lain mengenai peresepan obat di bagian anak pada 1419 pasien anak dengan usia dibawah 16 tahun. Empat

puluh persen pasien mendapat paling sedikit 1 resep '*off-label*'. Terjadi 1,41% (95% CI 0,79, 2,11) kejadian efek samping⁽¹⁷⁾. Penggunaan obat yang '*off-label*' secara berarti terkait dengan efek samping sebesar (resiko relatif 3,44; 95% CI 1,26, 9,38), terutama pada penggunaan dengan indikasi yang berbeda (resiko relatif 4,42; 95% CI 1,60, 12,25)⁽¹⁷⁾.

Berdasarkan laporan dari seluruh dunia yang diterima oleh sistem Eudra Vigilance dari 1 Desember 2001 sampai 29 Maret 2004, 820 efek samping yang serius yang terjadi pada anak, dicurigai berasal dari penggunaan obat yang tidak sesuai dengan izin dan '*off-label*'. Seratus tiga puluh diantaranya dilaporkan fatal dan 361 menyebabkan harus dirawat atau memperpanjang lama perawatan di rumah sakit¹⁶.

Diskusi

Lembar data dari produk merupakan ringkasan dari lisensi produk. Sayangnya beberapa lembar data tidak dengan jelas menyatakan tentang penggunaan pada anak, sehingga mempersulit bagi tenaga kesehatan untuk membuat keputusan mengenai resiko-keuntungan penggunaan obat yang diindikasikan dan sering tidak ada penjelasan apakah obat tersebut diizinkan untuk digunakan pada anak. Untuk hal ini perlu dilakukan perbaikan tentang informasi penggunaan obat pada anak dalam lembar data.

Penulisan resep untuk obat yang '*off-label*' tidak secara jelas dikatakan tidak legal, tetapi merupakan masalah manajemen resiko yang perlu diperbaiki. Pada tahun 1968, seorang ahli farmakologi di Amerika menggunakan istilah '*therapeutic orphans*' untuk menjelaskan bayi dan anak sering tidak termasuk dalam indikasi yang tercantum dalam label obat yang telah disetujui dan diizinkan beredar oleh *Food*

and Drug Administration (FDA) ⁽¹⁸⁾. Setelah 30 tahun kemudian tidak terlihat adanya perbaikan dalam hal ini. Sampai saat ini lebih kurang 80% dari obat yang diizinkan beredar oleh FDA tidak mencantumkan pernyataan untuk penggunaan pada anak.

Berbagai macam alasan mengapa obat yang diberikan izin beredar tetapi tidak mencantumkan pernyataan untuk anak, antara lain dengan alasan karena obat tidak diuji pada anak. Hal ini dapat saja karena keterbatasan dana atau karena kesukaran rancangan uji dan masalah etik dalam uji obat pada anak. Masalah ini tidak dapat dibiarkan begitu saja karena anak sama seperti orang dewasa patut dilindungi dari obat yang tidak aman dan tidak efektif. Kadang-kadang hal ini dilakukan oleh si dokter dengan pertimbangan bahwa obat racikan harganya akan lebih murah daripada formulasi yang telah disiapkan khusus untuk anak-anak dalam bentuk sirup.

Kesimpulan

Sebagai kesimpulan, evaluasi ilmiah dari penggunaan obat yang '*off-label*' dapat menghindari terjadinya reaksi samping (misalnya dengan menghindari dosis yang tidak tepat atau mendeteksi faktor resiko dari efek samping yang spesifik). Keputusan dalam keseimbangan keuntungan-resiko dari penggunaan obat '*off-label*', maka keuntungan yang diperoleh dapat membenarkan resiko yang diambil.

Publikasi tentang bukti bahaya yang disebabkan oleh penggunaan obat '*off-label*' pada anak tidak banyak. Hal ini juga mendukung perlunya dilakukan monitoring prospektif efek samping pada anak, termasuk anak di komunitas, dalam upaya mendapatkan gambaran yang objektif

mengenai resiko dan keuntungan obat pada pediatrik.

Industri farmasi sebagai pemegang izin pemasaran obat harus melakukan monitor terhadap setiap konsekuensi keamanan dan melakukan tindakan untuk mencegah efek samping yang ditimbulkan oleh produknya.

Dimasa yang akan datang data dapat diambil dengan mempertimbangkan algoritma pengobatan sehingga perkiraan yang lebih tepat dapat diberikan .

Daftar Rujukan

1. Turner S, Gill A, Nunn M, Hewitt B, Choonara I. Use of 'Off-Label' and Un-licensed drugs in Paediatric Intensive Care Unit. *Lancett* 1996; 347-550.
2. Jong GWt, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel JM, Tibboel D, van den Anker N. A Survey of the use of Off-label and unlicensed drugs in Dutch childrens hospital. *Pediatrics* 2001;108: 1089-1093.
3. Yamey G. MP Introduces bill to protect children from unlicensed medicines. *BMJ*. 2000;320: 208.
4. Tumer S, Nunn JA, Choonara I. Unlicensed drug use in children in UK. *Ann Pharmacother*. 1995; 29:1052-9.
5. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in paediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95:286-94.
6. Kaufmann RE Status of drug approval processes and regulation of medications for children. *Curr Op Pediatr* 1995; 7:195-8.
7. Nahata RE Need for conducting research on medications unlabelled for use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1103-4.
8. Zenk K Challenges in providing pharmaceutical care to paediatric patients. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:688-94.
9. Tan E., Cranswick NE., rayner CR., Chapman CB., Dosing Information for Paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"? *MJA* 2003 ;179: 195-198.

10. Gilman IJ, Gal P Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 23:1-9.
11. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. London 26 October 2004.
12. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidol Drug Saf* 2005;14:493-9.
13. Horen B, Monstrastrue JL, Laypeyre-Mestre M, Adverse drug reactions and off-label drugs use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-70.
14. Impricciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patient: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
15. Committee on Drugs. Unapproved uses of approved drugs; the physicians; the package insert and the Food and Drug Administration; Subject Review. *Pediatrics* 1996; 98:143-5.
16. Licensing medicines for children. British Paediatric Association 1996. London.
17. Kimland E. Off-label drug treatment and related problem in children. A register based investigation. Thesis for licentiate degree. Karolinska Institutet, stockholm 2006 open pilot study. *JL - J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* - 01-May-2002; 41(5): 522-9
18. Coté CJ, Kaufmann RE, Troedle CJ, Lambert GH Is the 'therapeutic orphan' about to be adopted? *Pediatrics* 1996; 98: 118-23.