

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Pediatri**

Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2002 tentang Perlindungan Anak, Pasal 1 Ayat 1, Anak adalah seseorang yang belum berusia 18 (delapan belas) tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan. Sedangkan menurut definisi WHO, batasan usia anak adalah sejak anak di dalam kandungan sampai usia 19 tahun. Berdasarkan Konvensi Hak-hak Anak yang disetujui oleh Majelis Umum Perserikatan Bangsa-bangsa pada tanggal 20 November 1989 dan diratifikasi Indonesia pada tahun 1990, Bagian 1 pasal 1, yang dimaksud Anak adalah setiap orang yang berusia di bawah 18 tahun, kecuali berdasarkan undang-undang yang berlaku bagi anak ditentukan bahwa usia dewasa dicapai lebih awal (Kemenkes, 2014). Klasifikasi pediatri berdasarkan usia oleh FDA adalah neonatus yaitu usia 0 hari sampai 1 bulan, bayi yaitu usia 1 bulan sampai 2 tahun, anak-anak yaitu usia 2 tahun sampai 12 tahun, dan remaja berusia 12 tahun sampai 16 tahun (FDA, 2013).

#### **B. *Off-Label***

##### **1. Pengertian *off-label***

Berdasarkan pengertian penggunaan obat "*off-label*" yang dijelaskan oleh FDA, *off-label* adalah jika obat dikonsumsi dengan cara yang tidak sesuai dengan label obat yang telah disetujui oleh FDA pada obat tersebut. Obat *off-label* ini bisa berbeda dalam rute administrasi obat, indikasi, dosis, populasi, dan lainnya. Bila dokter meresepkan obat untuk penggunaan yang tidak disetujui oleh FDA, inilah

yang disebut *off-label*. Karena faktanya semua obat memiliki label, yaitu rincian mengenai obat tersebut yang telah disetujui oleh FDA berdasarkan penelitian yang telah dilakukan (Jeffrey, 2014).

Menurut Peraturan Makanan dan Obat-obatan Kanada, definisi Label adalah adanya tulisan, kata atau tanda yang dimuat, dimiliki atau yang mengiringi makanan, obat, kosmetik, perangkat atau paket. *Food and Drug Regulations* mendeskripsikan label menjadi dua macam, yaitu label dalam dan label luar. Label dalam adalah label yang ditempelkan pada tempat makanan atau obat. Sedangkan label luar adalah label yang ditempelkan pada bagian luar bagian luar makanan atau obat (*Standing Senate Committee on Social Affairs*, 2014).

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 Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). 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 "kontraindikasi pada anak" atau "tidak cukup data untuk direkomendasikan penggunaannya pada anak" (Purba, 2007).

## 2. Klasifikasi Obat *off-label*

### a. *Off-label* Indikasi

Digunakan untuk penyakit atau kondisi medis yang tidak disetujui untuk diobati, seperti saat kemoterapi disetujui untuk mengobati satu jenis kanker, namun penyedia layanan kesehatan menggunakannya untuk mengobati berbagai jenis kanker (FDA, 2016)

### b. *Off-label* Dosis

Diberikan dalam dosis yang berbeda, seperti saat obat disetujui dengan dosis satu tablet setiap hari, namun seorang pasien diberitahu oleh petugas kesehatan mereka untuk minum dua tablet setiap hari (FDA, 2016)

### c. *Off-label* Rute Pemberian

Dengan cara yang berbeda, seperti ketika obat disetujui sebagai kapsul, namun diberikan sebagai larutan oral (FDA, 2016)

### d. *Off-label* Usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui (Pratiwi *et al.*, 2013).

## 3. Contoh Penggunaan Obat *off-label*

**Tabel 2.** Contoh obat *off-label* yang diberikan pada pediatri :

Acetazolamide oral	Erythromycin oral	Montelukast oral
Albuterol inhaler	Esomeprazole oral	Mupirocin topical
Amantadine oral	Famotidine oral	Nystatin oral
Azithromycin oral	Glycopyrrolate oral	Ondansetron oral
Baclofen oral	Hydralazine oral	Ondansetron injection
Budesonide nebulizer	Hydroxychloroquine oral	Oxycodone oral
Buspirone oral	Ipratropium inhaler	Pantoprazole oral
Cefixime oral	Ipratropium nebulizer	Proxetine oral

**Tabel 2.** Contoh obat *off-label* yang diberikan pada pediatri : (*continued*)

Cephalexin oral	Lansoprazole oral	Piperacillin/ tazobactam injection
Chlorhexidine oral	Levetiracetam oral	Propranolol oral
Chlorotiazide oral	Lidocaine topical	Questiapine oral
Clonidine topical	Lidocaine injection	Rifaximine oral
Clonidine oral	Lorazepam oral	Scopolamine topical
Colisthimetate inhaler	Mesalamine Cr oral	Sildenafil oral
Collagenase topical	Methadone oral	Sotalol oral
Cyclophosphamide oral	Methylphenidate CR oral	Tigecycline injection
Dantrolene oral	Methylphenidate IR oral	Tramadol oral
Diazepam oral	Metoclopramide oral	Trazodone oral
Diazepam rectal injection	Metronidazole oral	Trihexyphenidyl oral
Dornase alpha nebulizer	Midazolam nasal	Ursodiol oral
Enoxaparin injection	Mycophenolate IR oral	Warfarin oral
Epinephrine injection		

(Sumber : *Evaluation of Of-label Prescribing at a Children's Rehabilitation Center*, 2014).

#### 4. Alasan Penggunaan Obat *Off-label*

Sebagian besar obat yang diresepkan untuk anak belum pernah diuji pada anak-anak. Sebelum *Food and Drug Administration* memulai program pediatri, hanya sekitar 20 persen obat yang disetujui oleh FDA diberi label untuk penggunaan anak-anak. Dengan kebutuhan, dokter secara rutin memberi obat pada anak-anak "di luar label", yang berarti obat tersebut belum disetujui untuk digunakan pada anak-anak berdasarkan demonstrasi keamanan dan kemanjuran dalam uji klinis yang memadai dan terkontrol dengan baik (FDA, 2016).

Para ahli mengatakan sejarah kurangnya pengujian obat anak adalah karena kombinasi alasan. Alasan utamanya adalah bahwa perusahaan farmasi pada umumnya memandang anak sebagai pasar yang hanya akan memberi sedikit

keuntungan finansial. Obat-obatan yang telah dipelajari secara memadai pada anak-anak seperti vaksin, beberapa antibiotik, dan beberapa obat batuk dan pilek memiliki pasar yang besar (FDA, 2016).

Masalah etis juga melekat. Misalnya, orang dewasa dapat memberikan *informed consent* untuk berpartisipasi dalam uji coba klinis, sementara anak-anak tidak dapat karena "persetujuan" menyiratkan pemahaman penuh tentang risiko potensial dan pertimbangan lainnya. Orangtua terlibat dalam keputusan untuk mendaftarkan anak-anak dalam sebuah penelitian, dan anak-anak berusia 7 atau lebih dapat "setuju" atau "berbeda pendapat," yang berarti mereka dapat setuju atau tidak setuju untuk berpartisipasi dalam sebuah penelitian (FDA, 2016).

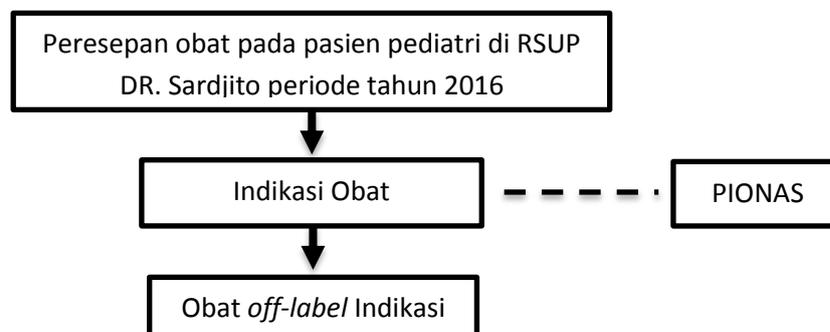
Tidak adanya data ini maka dokter menggunakan pertimbangan medis mereka untuk memutuskan obat dan dosis tertentu untuk anak-anak. Pendekatan yang umum adalah menggunakan data dari orang dewasa dan menyesuaikan dosis sesuai dengan berat badan anak. Bereksperimen selama bertahun-tahun telah mengajarkan dokter untuk menggunakan banyak obat pada anak dengan aman dan efektif. Tapi pendekatan *trial and error* ini juga mengakibatkan tragedi yang menunjukkan bahwa pengalaman orang dewasa dengan obat tidak selalu merupakan prediktor yang dapat diandalkan tentang bagaimana anak-anak akan bereaksi (FDA, 2016).

Perubahan legislatif baru-baru ini yang memberikan mekanisme sukarela dan wajib untuk melakukan penelitian obat pada anak-anak telah menghasilkan peningkatan dramatis dalam uji coba obat-obatan anak-anak. Informasi yang keluar dari penelitian tersebut telah menambahkan informasi anak-anak ke label

obat untuk lebih dari 80 obat-obatan terlarang, dan lebih banyak lagi perubahan yang akan datang. Pelabelan obat adalah panduan kepada dokter dan penyedia layanan kesehatan lainnya tentang bagaimana menggunakan obat (FDA, 2016).

Penelitian pediatri terbaru telah menghasilkan penambahan informasi pediatri pada pelabelan lebih dari 80 obat. Pelabelan obat memberi panduan bagi dokter dan penyedia layanan kesehatan lainnya tentang bagaimana menggunakan obat. Berikut adalah contoh beberapa perubahan pada obat yang diberikan pada pasien pediatri : Sirup Claritin (loratadine); Duragecic (fentanyl) *transdermal patch*; Luvox (fluvoxamine maleate) tablet; Sirup dan injeksi midazolam hidroklorida; Neurontin (gabapentin) kapsul, tablet, dan larutan oral; Tablet Pepcid (famotidine), injeksi, dan suspensi oral; Ultane (sevoflurane) cairan volatil untuk inhalasi (FDA, 2016).

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 1.** Kerangka Konsep

### D. Keterangan Empirik

Penelitian ini menghasilkan hasil identifikasi penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri rawat inap di RSUP Dr.Sardjito tahun periode 2016 dari bulan Januari sampai bulan Desember.