

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat Off-label

1. Definisi

Menurut *American Academy of Pediatrics* penggunaan istilah *off-label* mengacu pada penggunaan obat yang tidak disertakan pada label yang telah disetujui untuk obat itu. Penting untuk diperhatikan bahwa istilah *off-label* tidak mengartikan penggunaan yang tidak tepat, illegal, dan kontraindikasi.

Definisi obat *off-label* adalah obat yang diresepkan yang belum disetujui indikasi, dan dosis penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Penggunaan obat di luar label bisa dimotivasi oleh beberapa faktor. Pertama, obat mungkin belum dipelajari dan disetujui untuk populasi tertentu, misalnya pediatrik, geriatrik, atau pasien hamil. Kedua, sebuah kondisi medis yang mengancam jiwa mungkin memotivasi seorang profesional kesehatan untuk memberikan pengobatan yang masuk akal dan tersedia, meskipun belum disetujui FDA. Ketiga, jika satu obat dari kelas obat memiliki persetujuan FDA, dokter mungkin menggunakan obat lain di kelas yang sama meskipun tanpa persetujuan FDA yang spesifik untuk penggunaan indikasi yang sama. Selain itu, jika ciri patologis atau fisiologis dari dua kondisi serupa, dokter mungkin menggunakan obat yang disetujui untuk satu dari ini (Wittich *et al.*, 2012).

Istilah *off-label* mengacu pada obat-obatan yang diresepkan dengan cara yang berbeda dari yang diarahkan pada petunjuk atau label obat tersebut, dalam kaitannya dengan dosis, indikasi, kelompok umur, atau bentuk administrasi. Penggunaan obat *off-label* umumnya legal karena kualitas terapi obat belum tentu terkait dengan status perizinan obat. Namun salah satu faktor penting yang harus diperhatikan dalam pemberian obat *off-label* yaitu keamanan. Sehingga pengambilan keputusan tentang penggunaan obat *off-label* harus sesuai indikasi klinis, pilihan pengobatan, dan analisis risiko-manfaat (Goncalves & Heineck, 2016).

2. Klasifikasi Obat *off-label*

Penggunaan obat *off-label* dikelompokkan dalam beberapa kelompok diantaranya:

a. *Off-label* Indikasi

Obat yang digunakan diluar indikasi yang tertera pada label obat . Contoh: dari penelitian yang dilakukan oleh Lopez *et al* (2016) di *Hospital University* di Madrid terdapat obat *off-label* kategori indikasi yakni, Atropin dan Etomidate dengan penggunaan paling besar.

b. *Off-label* dosis

Informasi dosis merupakan hal yang penting dalam pengobatan anak, dimana profil farmakokinetik dan farmakodinamik berbeda dengan orang dewasa. *Off-label* dosis merupakan obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada label. Contoh: masih dalam penelitian yang sama dilakukan oleh Lopez *et al*

(2016) di *Hospital University* di Madrid terdapat obat *off-label* kategori dosis yang sering diresepkan antara lain, Dipyron dan Adrenaline.

c. *Off-label* Usia

Obat digunakan diluar rentang usia yang tertera pada label obat tersebut. Beberapa obat memiliki petunjuk penggunaan pada usia khusus. Contoh: penelitian Lopez *et al* (2016) di *Hospital University* di Madrid terdapat obat *off-label* kategori usia yaitu obat Fentanyl, Enoxaparine, dan Propofol.

d. *Off-label* Cara pemberian

Banyak dari anak-anak diberikan obat melalui cara pemberian yang tidak tertera pada label obat tersebut. Contoh: pada penelitian Lopez *et al* (2016) di *Hospital University* di Madrid terdapat obat *off-label* kategori cara pemberian atau rute pemberian yaitu obat Adrenaline.

3. Hukum FDA Terkait Penggunaan Obat *Off-label*

Istilah penggunaan obat *off-label* dapat dikaitkan dengan manfaat dan resiko bagi pasien terutama pada populasi khusus. Penggunaan obat *off-label* melibatkan pemberian resep oleh dokter. Pada populasi pediatrik, penggunaan obat *off-label* dapat diterapkan pada pemakaian obat dengan indikasi dan dosis yang belum mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) (Vohra & Pawar, 2015).

FDA tidak membatasi atau mengendalikan bagaimana obat tersebut diresepkan oleh dokter setelah obat tersebut tersedia dipasaran. FDA memberikan batasan untuk

semua produk yang akan dipasarkan dan digunakan jika tidak terbukti dan tidak aman. Untuk obat resep, proses persetujuan FDA memerlukan bukti efikasi dan keamanan yang substansial untuk situasi klinis tertentu (Stafford, 2008).

FDA memiliki peran terbatas begitu sebuah obat beredar di pasaran. Meskipun pemberian obat *off-label* adalah hal yang legal dan umum, hal ini sering dilakukan tanpa data pendukung yang memadai. Penggunaan obat *off-label* belum dievaluasi secara formal, dan bukti yang diberikan untuk satu situasi klinis mungkin tidak berlaku untuk orang lain (Stafford, 2008).

Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP), FDA mengatur pembuatan, pelabelan, dan promosi suatu obat. Akan tetapi FDA tidak mengatur penggunaan obat yang diresepkan oleh Dokter (AAP, 2014). AAP merekomendasikan, bahwasanya FDA, Institut Nasional Kesehatan, dan pembuat kebijakan lainnya harus giat untuk mengeksplorasi kesempatan dalam memberikan fasilitas dan mendorong penelitian untuk uji pengobatan khusus untuk anak-anak secara ilmiah (AAP, 2017).

4. Alasan Penggunaan Obat *Off-label* pada Pediatrik

Salah satu alasan penggunaan obat *off-label* adalah tidak tersedianya obat yang standar, berlisensi, efektif, dan aman. Pilihan terapeutik untuk penyakit tertentu atau kondisi anak-anak dan tidak adanya informasi pediatrik pada label obat tersebut. Alasan lainnya termasuk kegagalan terapi standar, tidak tersedianya alternatif sediaan lain untuk usia kelompok tertentu. Kurangnya uji klinis pada kelompok usia khusus seperti neonatus, wanita hamil, bayi, dan lansia (Mir & Geer, 2016).

Terdapat juga beberapa alasan sehingga obat *off-label* diberikan yakni, obat dari kelas yang sama dianggap memiliki efek yang sama pada penyakit tertentu (misalnya, penggunaan statin untuk pencegahan primer yang hanya dipelajari untuk pencegahan sekunder). Alasan lainnya, ekspansi ke kondisi yang berbeda berbagi hubungan fisiologis (penggunaan obat metformin antidiabetes untuk mengobati sindrom ovarium polikistik) dan ekstensi untuk kondisi yang gejalanya tumpang tindih dengan indikasi yang disetujui, dengan keyakinan bahwa pengobatan *off-label* akan sama efektifnya (gabapentin untuk sindrom nyeri non-neuropatik) (Carneiro & Costa, 2013).

5. Contoh Penggunaan Obat *Off-label*

Populasi pasien pediatrik sering menjadi kriteria eksklusi pada studi obat klinis, sehingga contoh obat *off-label* pada pediatrik banyak ditemukan. Sebagai contoh, morfin tidak pernah menerima indikasi FDA untuk pengobatan nyeri pada anak-anak, namun digunakan secara luas untuk indikasi ini pada pasien anak-anak yang dirawat di rumah sakit. Sebagai tambahan, banyak bronkodilator inhalasi, antimikroba, antikonvulsan, dan penghambat pompa proton sering digunakan pada populasi anak-anak tanpa persetujuan FDA yang resmi. Berikut merupakan beberapa contoh penggunaan obat *off-label* yang dikutip dari *Mayo Foundation for Medical Education and Research* (2012) :

Tabel 1. Contoh penggunaan obat *off-label*

Jenis Obat	Penggunaan <i>Off-label</i>
Diphenhydramine	Kemoterapi terkait emesis, insomnia
Propofol	Hipertensi Intrakranial
Albuterol	Hiperkalemia
Magnesium Sulfat	Persalinan premature
Amoxicilin (dosis tinggi)	Otitis Media pada anak
Atenolol	Hipertensi pada anak
Morfin	Nyeri pada anak
Sildenafil	Hipertensi pulmonal pada anak-anak
Fluoksetin	Gangguan kepribadian borderline, neuropati diabetes, fibromyalgia, hot flashes, ejakulasi dini
Trazodone	Insomnia pada pasien lanjut usia

B. Pediatrik

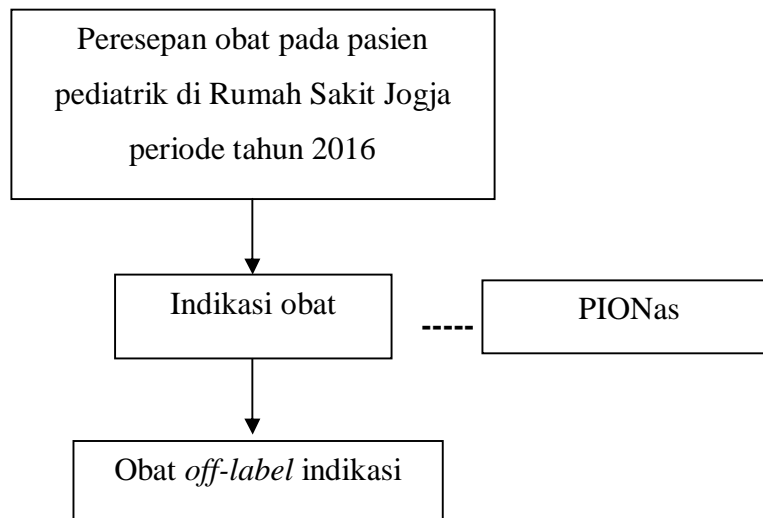
Terdapat beberapa istilah yang mengatur batasan makna pediatrik. Pediatrik berasal dari bahasa Yunani yaitu *pedos* yang artinya anak dan *iatrica* yang artinya pengobatan anak. Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP), pediatrik adalah spesialisasi ilmu kedokteran yang berkaitan dengan fisik, mental dan sosial kesehatan anak sejak lahir sampai dewasa muda. Pediatrik juga merupakan disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengaruh biologis, sosial, lingkungan dan dampak penyakit pada perkembangan anak.

Beberapa penyakit memerlukan penanganan khusus pada pasien pediatrik untuk menentukan dosis obat. Perkembangan penanganan klinik penyakit untuk pasien pediatrik sangat berarti. Ada banyak prinsip farmakoterapi yang harus

dipertimbangan dalam penanganan pasien pediatrik. Terdapat beberapa istilah yang berhubungan dengan pediatrik, diantaranya adalah :

1. Pediatrik : anak yang berusia lebih muda dari 18 tahun
2. Prematur : bayi yang dilahirkan sebelum berusia 37 minggu
3. Neonatus : usia 1 hari sampai 1 bulan
4. Bayi : usia 1 bulan sampai 2 tahun
5. Anak : usia 2 tahun sampai 12 tahun
6. Remaja : usia 12 tahun sampai 18 tahun (DITJEN BINFAR, 2009)

C. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

D. Keterangan Empirik

Penelitian ini akan menghasilkan prevalensi tentang pereseapan obat *off-label* indikasi pada pasien pediatrik rawat inap di Rumah Sakit Jogja