

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obat *on-label***

*On-label* adalah penggunaan obat yang telah memiliki izin penjualan berkaitan dengan indikasi, rute pemberian, dosis, usia, dan kontraindikasi. Lembaga berwenang tersebut seperti *Food Drug Administration* (FDA) atau Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Obat yang mendapatkan izin penjualan ini telah diuji keamanan, efikasi dan kualitasnya (Purba,2007).

#### **B. Obat *off-label***

##### **1. Definisi *off-label***

*Off-label* adalah penggunaan obat di luar ketentuan dari izin penjualan atau MA (*marketing authorisation*) atau berkaitan dengan dosis, kelompok usia, rute pemberian, indikasi yang berbeda atau kontraindikasi yang disetujui oleh lembaga berwenang. Lembaga berwenang itu apabila di Amerika adalah *Food and Drug Administration (FDA)*, sedangkan di Indonesia adalah Badan POM (Purba,2007).

##### **2. Kategori *off-label***

Suatu obat dikategorikan penggunaannya *off-label* apabila obat tersebut diluar persetujuan lembaga berwenang seperti BPOM atau FDA dalam beberapa hal, diantaranya :

###### **a. Kategori indikasi**

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* indikasi apabila penggunaannya tidak sesuai dengan khasiat yang telah tercantum dalam

*leaflet* yang telah disetujui. Contohnya obat trimeprazine yang digunakan untuk pengobatan urtikari, pruritus dan pra obat bius. Tetapi digunakan juga sebagai obat penenang pada anak dengan pneumonia (Conroy *et al.*,2000).

**Tabel 2. Obat *Off-label* Kategori Indikasi Pada Anak**

<b>Nama Obat</b>	<b>Indikasi Pada Literatur</b>	<b><i>Off-label</i> Indikasi</b>
Misoprostol	Mengobati <i>ulcus gaster</i>	Obstetrik dan ginekologi
Domperidon	Mengobati mual, muntah	Pengobatan ISPA
Dinoproston	Sebagai <i>oxytocic</i>	Digunakan pada pasien jantung anak untuk mempertahankan <i>patient ductus arteriosus</i>
<i>Immunoglobulin</i>	<i>Idiopathic trombocytopenic purpura</i> dan <i>hypogamaglobulinemia</i>	Digunakan untuk pengobatan penyakit kawasaki dan epilepsi

Sumber: (Ariarti,2015; Desrini,2016; Purba,2007)

#### b. Kategori dosis

Dosis menjadi hal penting dalam pengobatan, terutama untuk pengobatan anak karena memiliki profil farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda. Dikatakan obat *off-label* dosis apabila dosis tidak sesuai dengan yang telah disetujui. Contohnya Tobramycin digunakan satu kali sehari pada neonatus, yang seharusnya obat tersebut digunakan dua kali sehari (Conroy, *et al*,2000).

**Tabel 3. Obat *Off-label* Kategori Dosis Pada Anak**

<b>Nama obat</b>	<b>Indikasi pada literatur</b>	<b><i>Off-label</i> dosis</b>
Salbutamol nebulizer	Pada orang dewasa dosis 40 mg sehari	Pada anak dosis diberikan sampai dengan 6- mg sehari
Dalivit tetes multivitamin	Pada bayi kurang dari satu tahun dosis 0,3 ml sehari	Pada pasien <i>cystic fibrosis</i> diberikan 1 ml
Asam Ursodeoksilat	8-10mg/kgBB dalam 2-3 dosis terbagi. Dosis perhari untuk anak hingga 2 tahun dengan BB rata-rata 12kg yaitu 120mg	Diberikan 2 kali sehari sehingga dosis yang diterima 500mg/hari (1 kapsul)
<i>Fluticasone</i>	Maksimum dosis 100 µg dua kali sehari	250 µg dua kali sehari pada usia 4 tahun.

Sumber: (Conroy,2000; Pratiwi,2013; Purba,2007)

### c. Kategori usia

Obat dikategorikan *off-label* usia apabila penggunaannya diluar rentang usia yang telah disetujui. Contohnya adalah pada penggunaan obat salbutamol sering digunakan untuk anak dibawah usia dua tahun. Padahal obat tersebut tidak diizinkan untuk anak dibawah usia dua tahun (Ariati, *et al.*,2015).

**Tabel 4. Obat *Off-label* Kategori Usia Pada Anak**

<b>Nama Obat</b>	<b><i>Off-label</i> Usia</b>
Diazepam larutan rektal	Tidak digunakan pada anak kurang dari satu tahun
Fluticasone inhalers	Tidak digunakan pada anak kurang dari empat tahun
<i>Amiloride</i>	Tidak direkomendasikan untuk anak

Sumber: (Purba,2007).

d. Kategori rute pemberian obat

Rute pemberian obat termasuk kedalam kategori obat *off-label* apabila penggunaannya tidak sesuai dengan yang telah disetujui. Biasanya pada anak sering sekali terjadi rute pemberian yang tidak sesuai dengan seharusnya. Contohnya pada penggunaan 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 (Purba,2007).

**Tabel 5. Obat Off-label Kategori Cara Pemberian Pada Anak**

<b>Nama Obat</b>	<b>Rute pemberian pada literatur</b>	<b>Off-label cara pemberian</b>
<i>Adrenaline</i> suntik	Intramuskular	Nebulizer untuk mengobati <i>croup</i>
<i>Potassium Chloride</i> 15%	Intravena	Oral sebagai suplemen kalium
<i>Lorazepam</i>	Intravena	Rektal untuk mengobati <i>epilepticus</i>

Sumber: (Purba,2007)

e. Kategori kontraindikasi

Kategori kontraindikasi termasuk kedalam obat *off-label* apabila obat tersebut kontraindikasi jika diberikan pada anak. Contohnya aspirin tidak boleh digunakan pada anak karena dapat menyebabkan sindrom *Reyes*. Namun demikian, aspirin digunakan sebagai antiplatelet (Purba,2007).

**Tabel 6. Obat Off-label Kategori Kontraindikasi Pada Anak**

<b>Nama Obat</b>	<b>Off-label Kontraindikasi</b>
Doksisiklin	Tidak dianjurkan pada anak yang terinfeksi ritekisia
Ciprofloksasin	Tidak direkomendasikan pada anak sebab terkait <i>arthopaty</i> pada sendi penahan bobot badan pada hewan tidak cukup umur

Sumber: (Pratiwi,2013; Purba,2007)

f. Risiko penggunaan obat *off-label*

Obat memang menguntungkan dalam pengobatan penyakit, tetapi obat juga bisa jadi merugikan dan memiliki risiko dalam penggunaannya. Terutama apabila obat tersebut belum terdaftar dan tidak memiliki izin dari lembaga yang berwenang seperti dalam penggunaan obat *off-label*. Penggunaan obat *off-label* memiliki efek samping yang lebih tinggi dari obat-obat yang telah memiliki izin. Hal ini karena obat-obat *off-label* belum terdokumentasi FDA dalam studi *review* ilmiah dalam segi keamanan dan efektivitasnya. Misalnya dalam penggunaan obat *off-label* kategori kontraindikasi, obat dosisiklin digunakan untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang rentan. Tetapi pada anak dengan usia dibawah delapan tahun tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan efek samping berupa perubahan permanen pada warna gigi, hipoplaksia, iritasi lambung, dan sindrom *steven-Johnson* (Pratiwi, *et al.*,2013).

**C. Anak**

**1. Definisi Anak**

Anak adalah seseorang yang terbentuk sejak masa konsepsi sampai akhir masa remaja. Definisi umur anak dalam Undang-Undang pemilu No. 10 tahun 2008 (pasal 19, ayat 1) hingga berusia 17 tahun (Fadlyana dan Larasaty,2009). Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2002 tentang Perlindungan Anak, pasal 1, ayat 1, anak adalah seseorang yang belum berusia 18 tahun (InfoDATINKEMENKESRI,2014).

## 2. Prinsip pengobatan pada anak

Bayi dan anak merupakan periode pertumbuhan dan perkembangan yang sangat pesat sehingga penggunaan obat untuk anak merupakan hal khusus terkait dengan sistem enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme, perbedaan laju perkembangan organ dan ekskresi obat. Banyaknya penggunaan obat pada bayi dan anak yang belum diteliti mengakibatkan kurangnya informasi yang menyebabkan timbulnya kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki. Seperti *grey baby* sindrom akibat dari penggunaan kloramfenikol dosis berlebih, *phocomelia* akibat pemberian thalidomid dan kernicterus akibat dari pemberian sulfonamida (DEPKES RI.,2009).

Hal penting yang harus diperhatikan untuk pediatri adalah dosis yang optimal, regimen dosis dan luas permukaan tubuh. Selain itu beberapa hal harus diperhatikan juga dalam terapi obat pediatri seperti banyak obat-obat yang diresepkan untuk bayi dan anak tidak ada dalam bentuk sediaan yang dikehendaki. Maka, banyak obat-obat untuk anak diresepkan dalam bentuk obat racikan. Selain itu, kepatuhan penggunaan obat pada anak menjadi hal rumit bagi orang tua dan perawat terutama dalam penggunaan oral.

Menurut buku “pedoman pelayanan kefarmasian untuk pasien pediatri”, terapi obat pada pediatri berbeda dengan orang dewasa karena perbedaan statistik. Perbedaan ini akan mempengaruhi farmakokinetik dan

a. Absorpsi

Pada bayi dan anak sekresi asam lambung belum sebanyak pada dewasa, sehingga asam lambung menjadi alkalis. Hal tersebut mengakibatkan absorpsi obat bersifat asam lemah seperti fenobarbital dan fenitoin akan menurun. Sebaliknya apabila obat bersifat basa lemah seperti penisilin dan eritromisin akan meningkatkan absorpsi. Pada bayi waktu pengosongan lambungnya yaitu 6-8 jam. Oleh karena itu perlu diperhatikan pada pemberian obat yang di absorpsi di lambung.

b. Distribusi

Pada bayi dan anak proses distribusi berbeda dengan dewasa. Volume cairan ekstraseluler pada bayi lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa. Volume tersebut akan menurun dengan bertambahnya usia. Besarnya volume cairan ekstra sel dan total air tubuh akan menyebabkan volume distribusi dan obat-obat yang larut dalam air akan meningkat sehingga perlu dilakukan penurunan dosis mg/kg BB.

c. Metabolisme

Sistem enzim di hati pada bayi belum sempurna, terutama pada proses oksidasi dan glukoronidase, sebaliknya pada jalur konjugasi dengan asam sulfat berlangsung sempurna. Hati

merupakan organ terpenting untuk memetabolisme senyawa obat menjadi bentuk metabolit aktifnya.

Bayi belum mampu melakukan metabolisme senyawa menjadi bentuk metabolitnya. Sehingga, pada beberapa obat perlu dosis yang lebih besar agar tercapai konsentrasi plasma terapeutiknya.

d. Eliminasi

Pada neonatus, kecepatan filtrasi glomeruler dan fungsi tubuli masih imatur. Pada umumnya obat dan metabolitnya dieliminasi melalui ginjal. Kecepatan filtrasi pada neonatus adalah 0,6-0,8 mL/menit per 1,73m<sup>2</sup> . dan pada bayi adalah 2-4 mL/liter per 1,73 m<sup>2</sup>.

**D. *Anatomical Therapeutical Chemical (ATC)***

Metode *Anatomical Therapeutical Chemical (ATC)* merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran penggunaan obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat. Sistem ini pertama kali dikembangkan di negara-negara Skandinavia dan dengan cepat dikembangkan pula hampir seluruh negara Eropa. Pada tahun 1996 WHO menyatakan sistem ATC sebagai standar pengukuran internasional untuk studi pengobatan obat, sekaligus menetapkan WHO *Collaborating Center for Drug Statistic Methodology* untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC (WHO,2011).

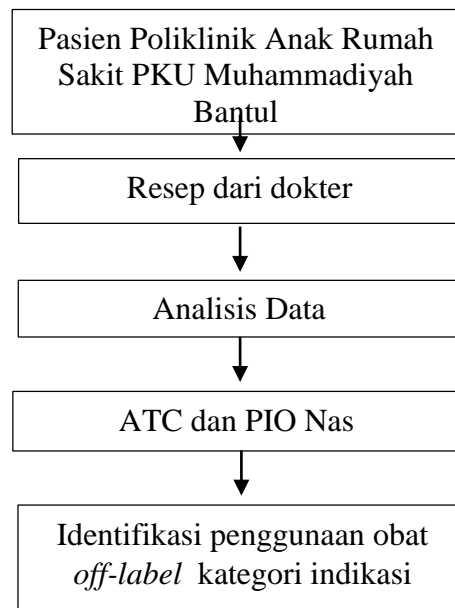


Dalam sistem klasifikasi ATC menurut WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* juga menjelaskan, zat aktif dibagi menjadi kelompok-kelompok yang berbeda sesuai dengan organ atau sistem di mana bertindak sebagai zat aktif, terapi, farmakologi dan sifat kimia. Obat diklasifikasikan dalam kelompok dilima tingkat yang berbeda. Obat dibagi menjadi empat belas kelompok utama (level 1), dengan / subkelompok terapi farmakologis (level 2). Tingkat 3 dan 4 adalah kimia / farmakologi / terapi subkelompok dan tingkat 5 adalah zat kimia. 2, 3 dan 4 tingkat sering digunakan untuk mengidentifikasi subkelompok farmakologi saat yang dianggap lebih tepat daripada subkelompok terapeutik atau kimia (WHO,2011).

#### **E. Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas)**

PIO Nas Badan POM merupakan rujukan layanan informasi dalam semua aspek penggunaan obat di Indonesia. PIO Nas menyediakan akses informasi terstandar (*Approved Label*) dari obat yang telah disetujui oleh Badan POM. PIO Nas melakukan analisa atau kajian literatur ilmiah dari berbagai sumber informasi sehingga dihasilkan informasi dan layanan konsultasi yang tepat. PIO Nas dikelola oleh tenaga profesional layanan informasi obat dan makanan, dengan didukung oleh jejaring kerja dan dilengkapi perpustakaan Badan POM (PIO Nas.,2015).

## F. Kerangka Konsep



**Gambar 1.** Kerangka Konsep

## G. Keterangan Empirik

Hasil penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui prevalensi penggunaan obat *off-label* indikasi pada pasien di Poliklinik Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul periode Januari – Oktober tahun 2016, obat digolongkan berdasarkan ATC dan PIO Nas sebagai informasi obat.