

## Penggunaan Obat *Off-Label* dan *Unlicensed* pada Bayi dan Neonatus di Bangsal Anak

### The use of *Off-Label* and *Unlicensed* Medications in Babies and Neonates in Paediatric Ward

Zakky Choliso<sup>\*</sup>, Siti Alfiatur Rohmah

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A Yani Pabelan Kartasura Surakarta

\*E-mail: [zakky.cholisoh@ums.ac.id](mailto:zakky.cholisoh@ums.ac.id)

Received: 5 Mei 2020; Accepted: 7 Juni 2020; Published: 30 Juni 2020

#### Abstrak

Peresepan yang tidak sesuai dengan informasi obat dan izin edarnya disebut sebagai penggunaan *obat off label*. Pemberian *obat off label* dan *unlicensed*, masih banyak ditemukan dalam praktek klinis. Hal tersebut dikarenakan kurangnya uji klinis dan penelitian pada populasi bayi dan neonatus. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tingkat penggunaan dan deskripsi *evidence* *obat off-label* dan *unlicensed* pada bayi dan neonatus yang dirawat inap di salah satu rumah sakit umum di Jawa Tengah. Pengambilan data dilakukan pada rekam medis bayi dan neonates yang dirawat inap. Data merupakan semua obat yang diresepkan selama setahun. Data dianalisis berdasarkan definisi *off-label* indikasi, *off-label* usia, *off-label* dosis, *off-label* rute pemberian, dan *unlicensed* dengan sumber monografi resmi. Obat *off-label* yang paling banyak digunakan kemudian dianalisis tingkat kekuatannya berdasarkan jurnal ilmiah. Jumlah total pemberian obat yang diidentifikasi dalam penelitian ini adalah 2.576 yang diperoleh dari 139 pasien bayi dan neonates. Hasil evaluasi menunjukkan terdapat 393 (15,26%) pemberian *obat off-label* dan 69 (2,69%) pemberian *obat unlicensed*. Proporsi masing-masing jenis *off-label* dari semua pemberian obat tersebut adalah, 42 (1,63%) pemberian *obat* masuk dalam kategori *off-label* indikasi, 351 (13,63%) pemberian *obat* masuk dalam kategori *off-label* usia, tidak ditemukan *off-label* dosis (0%) dan *off-label* rute pemberian (0%). Obat yang paling banyak diresepkan secara *off-label* adalah salbutamol (3,11%) yang belum atau tidak memiliki *evidence*, asam valproat (2,14%) yang memiliki *high level of evidence* untuk tidak digunakan pada bayi dan neonatus, dan ondansetron (1,26%) yang memiliki *evidence* tingkat *high evidence* untuk digunakan pada kondisi gastroenteritis, selain karena hal-hal yang tercantum dalam *marketing authorization*-nya.

**Kata Kunci:** *off-label*, *unlicensed*, bayi, neonatus, rawat inap

#### Abstract

The prescription of medications outside the listed marketing authorizations (MA) is considered *off-label*. This practice is still frequently occurs in clinical practice. One of the reasons is because the lack of clinical trials and research in babies and neonates. This study was conducted to evaluate the *off-label* and *unlicensed* medications, their level of use and further describe the level of evidence of the commonly prescribed *off-label* and *unlicensed* medication in this population. Medications prescription and administration to hospitalised babies and neonates were recorded. Medication record data in a year were collected. Medication-licensing status of all drugs administered was determined according to marketing authorization information from monograph. The data then were categorised as *off-label* and *unlicensed* if the indication, dosage regimens, age category, and route of administration were not listed in the market authorization of the products. Furthermore the administrations of the most commonly used *off-label* medications were reviewed based on published journal articles to determine their level of evidence. Total medications administered during a year were 2,576 which were obtained from 139 patients. Of all, 15.25% (393) and 2.69% (69) medications administered were categorised as *off-label* and *unlicensed* respectively. *Off-label* of dosage regimens and route of administration were not identified, but 1.63% (42) medications were used for indications that were not listed in the (MA), and 13.63% (351) were prescribed out of age category of the listed marketing authorization. *Off-label* drug that often prescribed are salbutamol which had no evidence to support its use; valproic acid which had high level of evidence against its use on baby

and neonates; and ondancetron which had high level of evidence to be used outside its marketing authorization.

**Keywords:** *off-label, unlicensed, infants, neonates, inpatient*

## PENDAHULUAN

Menurut *Food Drug Administration* (FDA), obat *off-label* merupakan obat yang digunakan untuk penyakit atau kondisi medis tertentu, dengan dosis dan cara pemberian yang berbeda dari label yang telah disetujui (*market authorization/MA*). FDA tidak menjamin keamanan dari obat yang peredarannya disetujui untuk penggunaan obat yang tidak disetujui. Umumnya tenaga kesehatan meresepkan obat untuk penggunaan yang tidak disetujui di MA dengan beberapa alasan. Salah satu alasan tersebut adalah tidak tersedianya obat yang telah disetujui untuk mengobati penyakit atau kondisi tertentu. Penggunaan obat *off-label* berhubungan dengan meningkatnya risiko efek samping obat dan reaksi obat merugikan. Pada populasi anak, penggunaan obat *off-label* dapat disebabkan oleh kurang lengkapnya data farmakokinetik dan farmakodinamik serta sulitnya melakukan uji klinis dan penelitian obat pada populasi tersebut (Setyaningrum *et al.*, 2017).

Obat yang tidak berlisensi (*unlicensed*) merupakan obat-obatan yang digunakan untuk terapi namun tidak memiliki lisensi yang resmi. Tujuan dari proses lisensi yang resmi adalah untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas dari suatu obat (Di Paolo *et al.*, 2006). *Unlicensed* merupakan obat yang digunakan tetapi tidak memiliki lisensi sesuai dengan otorisasi pemasaran atau MA (*marketing authorization*) (Mason *et al.*, 2012).

Penelitian mengenai penggunaan obat *off-label* dan *unlicensed* pada bayi dan neonatus di Indonesia masih jarang dilakukan. Penelitian di RSUD Ulin Banjarmasin menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* yaitu 100% (357 pasien) mendapatkan obat *off-label* dengan kejadian tertinggi pada obat antibiotik yaitu sebesar 91,9% (552 obat)

(Kartinah *et al.*, 2014). Data penelitian yang dilakukan di negara lain juga menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* dan *unlicensed* pada bayi dan neonatus. Menurut penelitian yang dilakukan di bangsal anak di sebuah rumah sakit di Jerman, terdapat 553 (31%) pemberian obat *off-label* dari total 1.812 obat yang diresepkan. Lima kelompok obat tertinggi yang paling sering digunakan secara *off label* adalah golongan obat kardiovaskular (60%), anti-infeksi (42%), obat sistem pernafasan (30%), obat saluran pencernaan (25%), dan analgesik serta antipiretik (3%) (Hsien *et. al.*, 2008). Penelitian lain, di NICU (*Neonatal Intensive Care Units*), bangsal umum anak, dan bangsal bedah anak sebuah rumah sakit di Finlandia diidentifikasi terdapat 71 (66%) pasien yang mendapatkan obat *off-label*, dan 36 (33%) pasien mendapatkan obat *unlicensed*. Sejumlah 226 (36%) obat diberikan secara *off-label* dan 82 (13%) obat diberikan secara *unlicensed* (Lindell-Osuagwu *et al.*, 2009).

Keputusan penulis resep untuk memberikan obat *off-label* kepada pasien juga didasarkan atas data klinis dan ilmiah bersumber pada prinsip *evidence based medicine* (EBM). Prinsip EBM memberikan keyakinan bagi para dokter untuk memberikan obat *off-label* tersebut pada kondisi tertentu.

Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian untuk mendeskripsikan dan mengidentifikasi tingkat penggunaan obat *off-label* dan *unlicensed* pada pasien bayi dan neonates rawat inap di salah satu rumah sakit umum di Jawa Tengah. Pada penelitian ini juga dievaluasi tingkat *evidence* penggunaan obat *off-label* sehingga dapat diketahui gambaran tingkat kekuatan *evidence* tentang manfaat dan risiko penggunaan tersebut.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Data dari rekam

medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu: bayi (umur 1-12 bulan) dan neonatus (umur 1-30 hari) yang dirawat inap di salah satu rumah sakit umum di Jawa Tengah. Data diambil dari bulan Januari hingga Desember 2017 secara retrospektif. Penelitian ini memenuhi kaidah etik berdasarkan surat *ethical clearance* nomor 1632/B.1/KEPK-FKUMS/XI/2018.

### **Obat off-label**

Obat *off-label* didefinisikan menurut FDA, yaitu obat yang digunakan untuk penyakit atau kondisi medis tertentu, dengan dosis dan cara pemberian yang berbeda dari label yang telah disetujui dalam *market authorization* atau ijin edarnya.

Pemberian obat secara *off-label* dalam penelitian ini dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan penelitian Casañ *et al.*, (2016) yaitu:

- Off-label* indikasi yaitu indikasi yang digunakan tidak tercantum pada spesifikasi produk dan indikasi yang digunakan berbeda dengan indikasi yang tercantum pada spesifikasi produk.
- Off-label* usia yaitu indikasi obat tersebut tidak diperuntukkan untuk usia bayi dan neonatus.
- Off-label* dosis yaitu jika obat yang diberikan tidak masuk dosis lazim.
- Off-label* rute pemberian yaitu jika obat yang diberikan melalui cara yang tidak sesuai dengan spesifikasi produk.

### **Obat unlicensed**

Obat *unlicensed* didefinisikan berdasarkan penelitian Donovan *et al.*, (2015) yaitu obat yang dalam pemberiannya mengalami modifikasi bentuk sediaan, obat dengan formulasi khusus, dan obat baru yang sudah sering digunakan namun tidak melewati proses perizinan (Donovan *et al.*, 2015).

### **Klasifikasi tingkat *evidence* penggunaan obat off-label**

Klasifikasi tingkat *evidence* ditetapkan sesuai dengan penelitian yang dilakukan Casañ *et. al* (2016) berdasarkan piramida *level of evidence* sebagai berikut:

- High level of evidence*, meliputi *meta-analysis*, *randomized controlled trial* (RCT), dan *systematic review*.
- Moderate level of evidence*, meliputi *controlled clinical trial (not randomized)*, *cohort* atau *case studies (high quality control dan multicenter)*.
- Low level of evidence*, meliputi *cohort* atau *cases study* dan *controls, multiple series* yang dibandingkan dari waktu ke waktu.
- Very low level of evidence*, meliputi serangkaian kasus dan pendapat dari para ahli.

### **Analisis data**

Obat-obatan yang diresepkan dan diberikan kepada pasien bayi dan neonatus rawat inap di salah satu rumah sakit umum di Jawa Tengah diidentifikasi dan dikelompokkan menjadi empat kategori obat *off-label* (*off-label* indikasi, usia, dosis, dan rute pemberian) serta obat *unlicensed* dengan mengacu pada beberapa monografi obat di antaranya Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) tahun 2020, *British National Formulary* (BNF) *for Children* tahun 2017, *Drug Information Handbook* tahun 2007, *Informasi Spesialite Obat Indonesia* (ISO) tahun 2018, dan *Monthly Index of Medical Specialties* (MIMS) tahun 2018.

Obat-obat *off-label* dan *unlicensed* ini kemudian dianalisis tingkat *evidence*-nya dengan mencari *evidence* penggunaan obat *off-label* tersebut melalui PubMed (<http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Terdapat 139 pasien bayi dan neonates yang dirawat inap selama tahun 2017 dengan total pemberian obat sejumlah 2.576. Pasien laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan (58,27% vs 41,73%). Lebih dari separuh pasien (60,43%) berumur 0-6 bulan (Tabel 1). Pneumonia merupakan diagnosis terbanyak (43,17%) (Tabel 2).

Identifikasi jenis obat yang diberikan kepada pasien menunjukkan bahwa obat yang paling sering diberikan kepada pasien adalah golongan antibiotik sistemik sebanyak 1.068 pemberian (41,46%). Obat lain yang banyak

**Tabel 1. Karakteristik demografi pasien bayi dan neonatus di instalasi rawat inap rumah sakit umum di Jawa Tengah tahun 2017**

No.	Karakteristik Pasien	Jumlah n (%)
<b>1</b>	<b>Jenis Kelamin</b>	
	Laki-laki	81 (58,27%)
	Perempuan	58 (41,73%)
<b>2</b>	<b>Usia</b>	
	0-6 bulan	84 (60,43%)
	6.1-12 bulan	55 (39,57%)

**Tabel 1. Klasifikasi 5 diagnosis terbesar berdasarkan ICD 10 (n=139 pasien) pasien bayi dan neonatus di instalasi rawat inap rumah sakit umum di Jawa Tengah tahun 2017**

Kode ICD	Diagnosis	Jumlah
J16	Pneumonia	60
K59.1	Diare	26
N39.0	Infeksi Saluran Kemih (ISK)	12
R56.0	Kejang demam	10
D50	Anemia defisiensi besi	7

diresepkan pada pasien bayi dan neonatus pada penelitian ini adalah golongan analgesik dan antipiretik sejumlah 381 pemberian (14,79%). Gambaran penggunaan obat ini parallel dengan deskripsi prevalensi tertinggi penyakit yang diderita pasien, yaitu penyakit infeksi saluran pernafasan, diare, dan infeksi saluran kemih. Tingkat penggunaan obat *off-label* yang teridentifikasi yaitu sebanyak 393 pemberian (15,26%), sedangkan obat yang diberikan secara *unlicensed* adalah 69 pemberian (2,69%).

Hasil evaluasi 393 pemberian obat *off-label*, terdapat kategori obat *off-label* usia sebanyak 351 pemberian (13,63%). Obat yang termasuk *off-label* usia adalah obat yang dalam *market authorization*-nya tidak diperuntukkan untuk usia bayi dan neonatus (Casañ *et al.*, 2016). Obat yang termasuk ke dalam *off-label* usia dan sering diresepkan untuk pasien bayi dan neonatus yaitu salbutamol (80 pemberian obat). Dalam salah satu monografi obat dari Inggris, disebutkan bahwa salbutamol secara peroral tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 3 tahun dan secara intravena tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 12 tahun *British Medical*

*Association* dan *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*, 2017). IONI (2020) mencantumkan bahwa kemanfaatan salbutamol untuk anak usia <18 bulan masih diragukan. Obat *off-label* usia lain yang cukup banyak diresepkan adalah asam valproat (55 pemberian obat). Beberapa monografi obat, salah satunya dari Amerika Serikat menyebutkan bahwa asam valproat tidak dianjurkan diberikan pada anak kurang dari 10 tahun (*American Pharmacist Association*, 2009; *British Medical Association* dan *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*, 2017). IONI (2020) tidak menyebutkan spesifikasi usia penggunaan asam valproat.

Sebanyak 42 (1,63%) pasien diberikan obat dengan *off-label* indikasi. Pemberian obat dikategorikan *off-label* indikasi jika obat yang diresepkan di luar indikasi yang tercantum pada spesifikasi produk (Casañ *et al.*, 2016). Tabel 4 menunjukkan bahwa obat yang paling banyak diresepkan dengan *off-label* indikasi adalah ondansetron sebanyak 1,13% dari seluruh obat yang diresepkan. Menurut beberapa monografi obat, ondansetron diindikasikan untuk mual dan muntah yang disebabkan kemoterapi dan radiasi serta

**Tabel 3. Jumlah dan persentase pemberian obat *off-label* dan *unlicensed* (n= 2.576 pemberian obat) pasien bayi dan neonatus di instalasi rawat inap rumah sakit umum di Jawa Tengah tahun 2017**

Kategori obat <i>off-label</i> dan <i>unlicensed</i>		Pemberian n(%)
<i>Off-label</i>	Penggunaan obat di luar indikasi resmi yang telah ditetapkan	42 (1,63%)
	Penggunaan obat yang dikontraindikasikan untuk bayi dan neonatus	50 (1,94%)
	Penggunaan obat yang tidak dianjurkan untuk bayi dan neonatus	301 (11,68%)
	Penggunaan obat di luar dosis rekomendasi (besaran)	0 (0%)
	Penggunaan obat di luar dosis rekomendasi (frekuensi)	0 (0%)
	Pemberian obat di luar rute yang ditetapkan	0 (0%)
<i>Unlicensed</i>	Modifikasi bentuk sediaan	69 (2,69%)
	Penggunaan formulasi khusus dari produk obat berlisensi	0 (0%)
	Obat baru yang diproduksi di bawah lisensi produk	0 (0%)

**Tabel 4. Daftar lima besar obat dengan jumlah dan persentase kategori obat *off-label* dan *unlicensed* (n=2.576 pemberian) pasien bayi dan neonatus di instalasi rawat inap rumah sakit umum di Jawa Tengah tahun 2017**

Kategori	Obat	Pemberian	Persentase
<i>Off-label</i> indikasi	Ondansetron	29	1,13
	Seftriakson	5	0,19
	Nistatin	4	0,16
	Isoniazid	4	0,16
<i>Off-label</i> usia	Salbutamol	80	3,11
	Asam valproat	55	2,14
	Gancyclovir	33	1,28
	Azitromisin	19	0,74
	Cetirizine	18	0,7
<i>Unlicensed</i>	Triamsinolon	16	0,62
	Salbutamol	15	0,58
	Piracetam	8	0,31
	Zidovudin	8	0,31
	Trifed® (Pseudoefedrin HCl, Tripolidin HCl)	8	0,31

pengecahan mual muntah setelah operasi. Berdasarkan evaluasi data rekam medis, ondansetron yang diresepkan untuk pasien pada penelitian ini adalah untuk mengobati mual dan muntah yang tidak disebabkan oleh kemoterapi, radiasi, dan operasi (American Pharmacist Association, 2009; British Medical Association dan Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017; IONI, 2020)

Tidak ada *off-label* dosis dan rute pemberian pada obat-obat yang diresepkan

untuk pasien bayi dan neonatus dalam penelitian ini. Detail data obat *off-label* dan frekuensinya disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Jika obat yang diberikan kepada pasien mengalami modifikasi bentuk sediaan, obat dengan formulasi khusus, atau pasien diberikan obat baru yang sudah sering digunakan namun tidak melewati proses perizinan badan yang berwenang (Badan Pengawas Obat dan Makanan) maka obat yang diberikan tersebut masuk dalam kategori

obat *unlicensed* atau obat yang tidak berlisensi (Donovan *et al.*, 2015). Hasil evaluasi rekam medis dalam penelitian ini mengidentifikasi 69 pemberian obat (2,69%) mengalami modifikasi bentuk sediaan, tetapi tidak teridentifikasi pemberian obat yang masuk ke dalam dua kategori *unlicensed* lainnya.

Obat yang paling banyak diresepkan dengan diubah bentuk sediaan aslinya adalah triamsinolon (16 pemberian obat) dan salbutamol (15 pemberian obat). Kedua obat tersebut biasanya dikombinasikan atau diberikan bersama dalam bentuk pulveres (serbuk puyer). Perubahan bentuk sediaan ini dimaksudkan untuk mempermudah pasien bayi dan neonatus untuk menggunakan obat, namun hal ini menjadikan obat tersebut diberikan diluar lisensi yang resmi (bentuk obat asli).

Walaupun tidak ada konsensus yang mewajibkan pasien menandatangani *informed consent* apabila diresepkan obat *off-label*, tetapi penulis resep tetap harus mengikuti prinsip *evidence based medicine* yang berdasarkan penelitian komprehensif, mementingkan manfaat dalam mencapai *outcomes* terapi, serta kenyamanan pasien dalam memilihkan obat *off-label* untuk diberikan kepada pasien (Mithani, 2012).

Tabel 4 menunjukkan tiga obat yang paling sering diresepkan secara *off-label* yaitu salbutamol (3,11%), asam valproat (2,14%), dan ondansetron (1,26%). Untuk meningkatkan keamanan dan keefektifan pengobatan, semakin tinggi *level of evidence* dari penggunaan obat *off-label*, akan semakin baik kemanfaatannya untuk masyarakat (Psooy, 2014). Dengan adanya *evidence* maka obat yang diresepkan akan mempunyai dasar ilmiah yang kuat. Metode analisis obat *off-label* dalam penelitian ini yang dilakukan melalui PubMed disajikan secara detail pada tabel 5.

Hasil pencarian *evidence* melalui PubMed dengan beberapa kata kunci yang tercantum pada Tabel 5 tidak menemukan adanya penelitian tentang pemberian salbutamol secara peroral untuk pasien dengan usia <3 tahun dan secara intravena untuk pasien dengan usia <12 tahun. Sehingga merujuk pada hasil pencarian *evidence* di PubMed, dapat disimpulkan bahwa pemberian salbutamol pada pasien populasi bayi dan neonatus belum atau tidak memiliki *evidence*.

Asam valproat termasuk ke dalam kategori *off-label* usia karena diberikan pada anak dengan usia kurang dari 10 tahun.

**Tabel 5. Evaluasi *level of evidence* melalui PubMed pada penggunaan obat *off-label* yang paling banyak diresepkan untuk pasien bayi dan neonatus di instalasi rawat inap rumah sakit umum di Jawa Tengah tahun 2017**

Obat	Tingkat <i>evidence</i>	Kata kunci
Salbutamol	Belum dapat ditentukan karena tidak ditemukan <i>evidence</i> yang mendukung penggunaannya pada populasi bayi dan neonatus	<i>Albuterol AND Infants AND Oral</i> <i>Albuterol AND Infants AND Intravenous</i> <i>Albuterol AND Neonates AND Oral</i> <i>Albuterol AND Neonates AND Intravenous</i> <i>Albuterol AND Children AND Oral</i> <i>Albuterol AND Children AND Intravenous</i>
Asam valproat	<i>High level of evidence</i> untuk tidak digunakan pada bayi dan neonatus	<i>Valproic acid AND Infants AND Safety</i>
Ondansetron	<i>High level of evidence</i> untuk digunakan di luar <i>market authorization</i> -nya, terutama pada mual muntah karena gastroenteritis	<i>Ondansetron AND Pediatric AND Vomiting</i>

Sebuah penelitian *systematic review* yang dilakukan di Kanada menunjukkan bahwa data farmakokinetik tentang penggunaan asam valproat pada neonatus masih terbatas (With *et al.*, 2012). Tingkat *evidence* dari penelitian ini adalah *high evidence* (Casañ *et al.*, 2016). Sehingga data disimpulkan dengan kuat bahwa pemberian asam valproat pada bayi dan neonatus tidak mempunyai *evidence* yang mendukung.

Ondansetron diindikasikan untuk mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi dan radiasi serta pencegahan mual muntah setelah operasi. Penelitian *Randomized Controlled Trial* yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa penggunaan ondansetron pada pasien gastroenteritis dengan dosis tunggal dapat mengurangi muntah pada pasien dan dapat mengurangi kebutuhan untuk rehidrasi (Marchetti *et al.*, 2016). Tingkat *evidence* dari penelitian ini adalah *high evidence* (Casañ *et al.*, 2016). Namun dalam penelitian ini hanya 18 peresepan ondansetron yang diberikan pada pasien dengan diagnosa diare.

Pemberian obat secara *off-label* pada populasi bayi dan neonates akan menyebabkan berkurangnya efikasi dan keamanan obat. Penelitian Pandolfini dan Binati (2005) menunjukkan bahwa prevalensi pemberian obat *off-label* pada populasi anak-anak adalah sekitar 9-33%, termasuk dalam penelitian ini, tingkat penggunaan obat *off-label* adalah 15,26%. Paldofini dan Binati

(2005) juga menunjukkan bahwa obat *off-label* yang sering diresepkan adalah parasetamol, cisapride, salbutamol, dan amoxicillin. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa, salbutamol juga diresepkan secara *off-label* dalam jumlah yang cukup tinggi 80 pemberian obat (3,11%).

Keterbatasan penelitian ini adalah penggunaan monografi yang tidak selalu *update*, contohnya, walaupun IONI diakses pada tahun 2020, tetapi data dalam websitenya di-*update* tahun 2015.

## KESIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat 393 (15,26%) pemberian obat *off-label* dan 69 (2,69%) pemberian obat *unlicensed*. Proporsi masing-masing jenis *off-label* dari semua pemberian obat tersebut adalah: 42 (1,63%) pemberian obat masuk dalam kategori *off-label* indikasi, 351 (13,63%) pemberian obat masuk dalam kategori *off-label* usia, tidak ditemukan *off-label* dosis (0%) dan *off-label* rute pemberian (0%). Obat yang paling banyak diresepkan secara *off-label* adalah salbutamol (3,11%) yang belum atau tidak memiliki *evidence*, asam valproat (2,14%) yang memiliki *high level of evidence* untuk tidak digunakan pada bayi dan neonatus, dan ondansetron (1,26%) yang memiliki *evidence* tingkat *high evidence* untuk digunakan pada kondisi gastroenteritis, selain karena hal-hal yang tercantum dalam *marketing authorization*-nya.

## Daftar Pustaka

- American Pharmacist Association, 2009. Drug information handbook a comprehensive resource for all clinicals and healthcare professionals 17th edition, Lexicomp. USA.
- ATC–Anatomical Therapeutic chemical classification. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Diakses: 11 Januari 2019.
- BPOM RI, 2015. Departemen Kesehatan RI, Informasi obat nasional Indonesia, Jakarta: Departemen Kesehatan RI. <http://pionas.pom.go.id/ioni>. Diakses: 1 Mei 2020.
- British Medical Association dan Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2017. British national formulary: BNF for children. BMJ Group and Pharmaceutical Press.

- Casañ, V.A., Carmona, J.M., Molina, O.G., De Palencia, E.M.A.F., Alvarez M.J.B., De La Rubia, N.M.A., and Garcia, D.RJ., 2016. Off label prescription of drugs at hospital. *Farmacia hospitalaria*, 40(2), pp.63–78.
- Di Paolo, E.R., Stoetter, H., Cotting, J., Frey, P., Gehri, M., Beck-Popovic, M., Tolsa, J.F., Fanconi, S., and Pannatier, A., 2006. Unlicensed and off label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Medical Weekly*, 136(13–14), pp.218–222.
- Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., and Posey L.M., 2017. *Pharmacotherapy approach*, 10th edition. New York : Mc. Graw Hill Medical.
- Donovan, G., Parkin, L., & Wilkes, S., 2015. Special unlicensed medicines: what we do and do not know about them. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 65(641), e861–e863. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X688033>
- FDA - Food Drug Administration, 2018. Understanding unapproved use of approved drugs “off label” <https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/ucm20041767.htm>. Diakses: 19 Juli 2018.
- Hsien, L., Breddemann, A., Frobel A.K., Heusch, A., Schmidt, K.G., dan Läer, S., 2008, Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharmacy World and Science*, 30(5), pp.497–502.
- ICD – International classification of diseases version10. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>. Diakses: 12 Januari 2019.
- Kartinah, N., Dasupantini, S., dan Intannia, D., 2014. Penggunaan obat off-label pada pasien neonatus rawat inap RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Desember 2013, *Jurnal Pharmascience*, 1(1), pp.23–27.
- Marchetti, F., Bonati, M., Maestro, A., Zanon, D., Rovere, F., Arrighini, A., Barbi, E., Bertolani, P., Biban, P., Da Dalt, L., Guala, A., Mazzoni, E., Pazzaglia, A., Perri, P.F., Reale, A., Renna, S., Urbino, A.F., Valletta, E., Vitale, A., Zangardi, T., Clavenna, A., Ronfani, L., 2016, SONDO (Study ondansetron vs domperidone) investigators. oral ondansetron versus domperidone for acute gastroenteritis in pediatric emergency departments: multicenter double blind randomized controlled trial. *PLoS One*, Nov 23;11(11):e0165441.
- Mason, J., Pirmohamed, M., dan Nunn, T., 2012. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children : a narrative review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (1), 21–28.
- MIMS – The Monthly Index of Medical Specialities. <https://www.mims.com/>. Diakses: 29 Desember 2018.
- Mithani, Z., 2012, Informed consent for off-label use of prescription medications. *Virtual*

Mentor, 14:576–581

Pandolfini, C., and Bonati, M., 2005. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*, 164:552–558

Pharm, L.L., Korhonen, M.J., Saano, S., Pharm, M.H., Naaranlahti, T., dan Kokki, H., 2009. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature, *J Clin Pharm Ther*, 34(3):277-87.

Psooy, K., 2014, Clinical outcome data for off-label medications: the more the better. *Can Urol Assoc J*, 8:124

Pratiwi, A., Khairinnisa, M.A., Alfian, S.D., Priyadi, A., Pradipta, I.S., dan Abdullah, R., 2013. The prescription of off label drugs towards 0-2 years old pediatric patients in community pharmacy in Bandung city. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 2(2), pp 39-51

Setyaningrum, N., Gredynadita, V., dan Gartina, S., 2017. Penggunaan obat off-label pada anak di apotek kota Yogyakarta. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(2), 30-35.

Tulloch, J.K., Carr, R.R., Ensom, M.H.H., 2012. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 17(1), pp 31-44