

Review: Off-Label Drug Uses of Histamine 2 Receptor Antagonist

Review: Penggunaan *Off-Label* Obat Golongan Antagonis Reseptor Histamin 2

Indah Pitaloka Sari¹⁾*, Ellin Febrina²⁾

¹⁾Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia.

²⁾Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia.

* Author e-mail: indah17012@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Histamine 2 (H2) receptor antagonist drugs have been widely used for a wide range of indications, including for use as off-label drugs. Even though it can potentially increase the risk of adverse drug reactions, under certain conditions, using off-label drugs is the only option for medical personnel. This review aims to provide an overview of the widespread off-label use of H2 receptor antagonists, including ranitidine, cimetidine, famotidine, and nizatidine. The results of this review are expected to be used as evaluation material by the government, drug manufacturers, and health practitioners. The method used in this review is a study of literature obtained through several services, such as PubMed®, ScienceDirect®, and Google Scholar. The results of this review show that using off-label H2 receptor antagonist drugs is a curative and preventive effort to overcome several diseases, namely off-label in the categories of patient age, dosage, and indications.

Keywords: *Off-label; Age; Dosage; Indication; H2 Receptor Antagonist*

ABSTRAK

Saat ini obat golongan antagonis reseptor histamin 2 (H2) telah banyak digunakan untuk indikasi yang cukup luas termasuk untuk penggunaan sebagai obat *off-label*. Walaupun berpotensi meningkatkan risiko reaksi obat yang merugikan, pada kondisi tertentu penggunaan obat *off-label* menjadi satu-satunya pilihan bagi tenaga medis. *Review* ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang seberapa luas penggunaan *off-label* obat golongan antagonis reseptor H2 yang meliputi ranitidin, simetidin, famotidin, dan nizatidin. Hasil *review* ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi bagi pemerintah, produsen obat, maupun praktisi kesehatan. Metode yang digunakan dalam *review* ini adalah studi terhadap literatur yang diperoleh melalui beberapa layanan seperti PubMed®, ScienceDirect®, dan Google Scholar. Hasil *review* ini menunjukkan penggunaan *off-label* obat golongan antagonis reseptor H2 adalah sebagai upaya kuratif dan preventif untuk mengatasi beberapa penyakit yaitu *off-label* dalam kategori usia pasien, dosis, dan indikasi.

Kata kunci: *Off-label; Usia; Dosis; Indikasi; Antagonis Reseptor H2*

PENDAHULUAN

Obat *off-label* merupakan obat yang

diresepkan atau diberikan untuk penggunaan di luar ketentuan yang disetujui oleh lembaga pengawas obat dan makanan seperti *Food Drug and Administration* (FDA) (Jung *et al.*, 2014). Ketentuan tersebut meliputi dosis, usia, indikasi, kontraindikasi, dan rute pemberian (Tuloli, Rasdianah, & Datau, 2022). Obat *off-label* telah digunakan dalam berbagai bidang klinis seperti psikiatri, pediatri, dan unit perawatan intensif (Zheng, Yang, & Wu, 2017).

Salah satu obat yang digunakan sebagai obat *off-label* adalah obat-obat yang termasuk ke dalam golongan antagonis reseptor H₂. Antagonis reseptor H₂ adalah agen penekan asam lambung yang digunakan untuk mengobati penyakit refluks gastroesofagus (GERD) tanpa komplikasi, tukak lambung atau duodenum, hipersekresi lambung, dan *heartburn* atau gangguan pencernaan dalam jangka waktu pendek. Antagonis reseptor H₂ bekerja dengan menurunkan sekresi asam lambung melalui pengikatan dengan reseptor H₂ yang ada di sel parietal lambung sehingga menghambat pengikatan dan aktivitas ligan endogen histamin. Sebagai obat *off-label*, antagonis reseptor H₂ digunakan untuk profilaksis tukak stres, perdarahan gastrointestinal, urtikaria, dan sebagainya (Nugent, Falkson, & Terrell, 2022). Obat yang termasuk ke dalam golongan antagonis reseptor H₂ adalah ranitidin, simetidin, famotidin, dan nizatidin (Troxler & Harding, 2014).

Ranitidin adalah salah satu obat golongan antagonis reseptor H₂ yang digunakan untuk mengobati penyakit tukak lambung, tukak duodenum, esophagitis erosif, kondisi hipersekresi asam lambung, penyakit refluks gastroesofageal (GERD), dan *heartburn*. Ranitidin tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, sirup oral, dan larutan injeksi (Morgan & Ahlawat, 2022). Obat golongan antagonis reseptor H₂ lainnya yaitu simetidin, merupakan pereda asam lambung yang digunakan untuk pengobatan tukak lambung dan tukak duodenum dalam jangka waktu pendek. Simetidin dapat menurunkan volume sekresi asam lambung dari berbagai rangsangan baik yang berasal dari makanan, histamin, kafein, ataupun insulin. Simetidin tersedia dalam bentuk tablet dan larutan yang diberikan secara intravena (Pino & Azer, 2022). Sama halnya seperti ranitidin dan simetidin, famotidin digunakan dalam pengobatan kondisi gastrointestinal terkait asam dengan mekanisme yang serupa. Famotidin tersedia di pasaran dalam bentuk larutan

intravena, suspensi oral, dan tablet dengan kekuatan 10 mg, 20 mg, dan 40 mg (Nguyen, Dersnah, & Ahlawat, 2022). Obat lainnya yang termasuk ke dalam golongan antagonis reseptor H₂ adalah nizatidin. Nizatidin banyak digunakan untuk pengobatan penyakit tukak lambung, tukak duodenum, GERD, dan pencegahan tukak stres. Nizatidin tersedia dengan resep dalam kapsul 150 dan 300 mg dalam bentuk oral dan parenteral (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018).

Penggunaan obat *off-label* sering dikaitkan dengan risiko reaksi obat yang merugikan, namun dalam kondisi tertentu, obat *off-label* dapat menjadi satu-satunya pilihan yang tersedia untuk perawatan pasien. Oleh karena itu, *review* artikel ini dibuat untuk memberikan gambaran seberapa luas penggunaan *off-label* penggunaan obat golongan antagonis reseptor H₂ sehingga diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi pemerintah, produsen obat, maupun institusi penyedia pelayanan kesehatan dalam membuat kebijakan terkait penggunaan *off-label* obat golongan H₂ ini.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam *review* ini adalah studi terhadap literatur yang diperoleh melalui beberapa layanan seperti PubMed®, ScienceDirect®, dan Google Scholar. Penelusuran penggunaan *off-label* obat antagonis reseptor H₂ terkait usia pasien, dosis, dan indikasi dilakukan menggunakan kata kunci berupa “*off label*”, “*H₂ receptor antagonist*”, “*off label uses of ranitidine*”, “*off label uses of cimetidine*”, “*off label uses of famotidine*”, dan “*off label uses of nizatidine*”. Pustaka yang didapat yaitu sebanyak 614 artikel, namun hanya 33 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada artikel *review* ini merupakan artikel yang dipublikasikan pada tahun 2011-2022 dengan kata kunci yang dimaksud. Pustaka lain yang didapat yaitu 2 buku dan 5 *website*.

HASIL

Penggunaan *Off-Label* Obat Antagonis Reseptor H₂ dalam Kategori Usia.

Ranitidin oral tidak dilisensikan untuk anak usia kurang dari 3 tahun dan ranitidin parenteral tidak dilisensikan untuk diberikan pada anak kurang dari enam bulan (Hawwa *et al.*, 2013).

Namun, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa 2,4% peresepan ranitidin ditujukan untuk mengatasi penyakit refluks gastroesofagus (GERD) pada anak-anak dengan usia kurang dari enam bulan dengan menghambat sekresi asam, mengurangi volume dan kandungan asam serta sekresi pepsin (Ferreira, Ibiapina, Machado, & Fagundes, 2012; Piñeiro Pérez et al., 2021; Sucasas Alonso et al., 2019).

Penggunaan Off-Label Obat Antagonis Reseptor H2 dalam Kategori Dosis.

Penelitian yang dilakukan oleh Syahrina pada tahun 2014 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada pasien dengan usia 26-45 tahun menunjukkan adanya dosis yang berlebih pada penggunaan ranitidin untuk mengobati tukak lambung. Pada penelitian ini, diberikan dosis sehari tiga kali 150 mg untuk mengobati tukak lambung, sedangkan pada umumnya ranitidin diberikan sehari dua kali 150 mg (Syahrina, 2014).

Penggunaan Off-Label Obat Antagonis Reseptor H2 dalam Kategori Indikasi.

Pengobatan *Verruca vulgaris*

Ranitidin dan simetidin sering kali digunakan sebagai terapi *off-label* untuk *Verruca vulgaris* atau dikenal dengan kutil. Ranitidin 150 mg/hari digunakan selama 4 minggu dan menjadi alternatif dalam pengobatan kutil, terlebih bagi pasien anak yang sudah diobati dengan nitrogen cair selama lebih dari dua bulan namun tanpa hasil (Wu & Chang, 2016). Sementara itu simetidin digunakan dengan dosis 30 sampai 40 mg/kg/hari pada anak dan famotidin 20 mg/hari digunakan sebagai pengobatan untuk kutil (Das et al., 2018; Nguyen et al., 2022)

Ranitidin, simetidin, dan famotidin digunakan untuk mengobati kutil didasari atas terdapatnya lima belas persen reseptor histamin di kulit adalah reseptor H2 dan sel mast kulit manusia yang menyimpan histamin juga mengekspresikan reseptor H2. Mekanismenya yaitu melalui efek imunomodulator yang dimiliki antagonis reseptor H2 dapat menghambat limfosit T, meningkatkan aktivitas *killer cell* alami (Wu & Chang, 2016). Selain itu, antagonis reseptor H2 akan merangsang sel Th1 untuk memproduksi interleukin (IL)-2, IL-12, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan interferon (IFN)- γ ; ekspresinya

berkorelasi dengan peningkatan imunitas seluler dan remisi kutil (Alsultany & Alshibly, 2014).

Pengobatan Urtikaria

Histamin merupakan salah satu mediator yang menyebabkan urtikaria. Kombinasi antagonis reseptor H1 dan H2 lebih efektif dalam mengobati urtikaria dengan tingkat kekambuhan yang lebih rendah. Penggunaan klorfeniramin maleat 4 mg yang dikombinasikan dengan simetidin 200 mg setiap 8 jam dalam sehari mampu mengatasi urtikaria (Alsamarai, Hasan, & Alobaidi, 2012). Selain itu, setirizin 10 mg yang diberikan bersama dengan ranitidin 300 mg selama 30 hari dianggap lebih efektif dibandingkan hanya dengan setirizin saja (Guevara-Gutierrez, Bonilla-Lopez, Hernández-Arana, & Tlacuilo-Parra, 2015). Kerja antagonis reseptor histamin dalam mengobati urtikaria yaitu penurunan tingkat aktivasi tonik reseptor melalui pengikatan dengan reseptor H sehingga dapat memblokir pelepasan histamin dan mengurangi atau bahkan mencegah gejala urtikaria terjadi (Fedorowicz, van Zuuren, & Hu, 2012).

Pengobatan Perilaku Hiperseksual pada Pasien Gangguan Kejiwaan

Hiperseksualitas merupakan kondisi yang relatif umum yang terjadi pada anak-anak maupun remaja dengan gangguan kejiwaan. Hal tersebut dapat terkait dengan keterbelakangan mental, gangguan bipolar, pelecehan seksual, dan lain-lain. Simetidin menjadi alternatif terapi untuk pengobatan hiperseksualitas pada anak, remaja, bahkan hingga lansia dengan gangguan kejiwaan (Pires, Junior, & Dalgalarondo, 2013). Simetidin menunjukkan efek antiandrogenik (De Giorgi & Series, 2016) yaitu melalui pengikatan pada reseptor androgen sehingga efek samping yang memungkinkan terjadi adalah penurunan atau hilangnya libido, disfungsi ereksi, atau ginekomastia (Wolverton, 2013).

Pencegah Kenaikan Berat Badan pada Pengguna Antipsikotik

Pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik seperti olanzapin dan klozapin umumnya mengalami kenaikan berat badan. Peningkatan berat badan ini dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, dan kematian. Antagonis reseptor H2 dalam beberapa penelitian digunakan

dalam pencegahan kenaikan berat badan bersama dengan sistem serotonergik, noradrenergik, dan histaminergik (Gu *et al.*, 2018).

Terdapat sebuah studi yang menunjukkan bahwa nizatidin 300 mg per hari atau 150 mg sehari dua kali dapat mengurangi penambahan berat badan pada pasien skizofrenia yang menggunakan olanzapin (Rado, Keim, & Dowrd, 2013). Antagonis reseptor H₂, simetidin, dilaporkan dapat menurunkan berat badan pada subyek sehat yang kelebihan berat badan dan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang kelebihan berat badan. Hal tersebut dibuktikan dalam uji praklinik pada hewan pengerat, bahwa antagonis reseptor H₂ dapat menurunkan berat badan yang dimediasi dengan peningkatan kolesistokinin yang berdampak pada umpan balik sistem saraf pusat lambung (Mehta & Ram, 2016). Selain itu, reseptor H₂ merupakan mediator yang memungkinkan berpengaruh pada perilaku makan dan pengaturan berat badan (Gu *et al.*, 2018).

Kanker

Simetidin memiliki aktivitas antitumor terhadap berbagai jenis kanker. Beberapa peneliti menyatakan bahwa pasien kanker yang diobati dengan simetidin 800 mg per hari memiliki respon yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati dengan simetidin (Kubecova, Kolostova, Pinterova, Kacprzak, & Bobek, 2011). Secara umum simetidin mencegah histamin mengikat reseptor H₂, menghambat pertumbuhan tumor, dan tindakan antagonis selektif, yang mengurangi metastasis kanker (Ibrahim, El-Aal, Reda, Achy, & Shahine, 2022). Produksi histamin lokal dapat membentuk pola ekspresi sitokin yang abnormal melalui reseptor H₂, yang dapat menyebabkan penekanan imunitas tumor. Selain itu, penggunaan simetidin untuk pasien kanker dimediasi oleh penghambatan adhesi sel tumor, antiangiogenesis, dan aktivasi sistem kekebalan tubuh (Kubecova *et al.*, 2011). Pada kanker hepatoma, simetidin dapat menghambat ekspresi E-selektin pada permukaan sel endotel dan menghambat pertumbuhan karsinoma hepatoseluler dengan menurunkan angiogenesis (Borentain *et al.*, 2016). Pada kanker kolorektal, simetidin mendorong pertumbuhan sel limfosit di lingkungan peritumoral dengan meningkatkan respons imun antitumor, menekan metastasis,

mengurangi VEGF menjadi antiangiogenik dan meningkatkan produksi sitokin seperti TNF-alpha, IL-10, dan IL-15 (Losurdo *et al.*, 2016).

Terapi Tambahan Covid-19

Covid-19 terjadi karena terdapat sindrom pelepasan sitokin pro-inflamasi (badai sitokin). Antihistamin merupakan golongan obat yang aman dan efektif dalam mengurangi peradangan dan pelepasan sitokin. Pada pasien covid-19, kombinasi antagonis reseptor H₁ dan antagonis reseptor H₂ dianggap dapat menurunkan badai sitokin paru yang dimediasi histamin. Salah satu alternatifnya adalah famotidin 20 mg dua kali sehari atau 40 mg/hari dengan setirizin 10 mg dua kali sehari (Hogan *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Mather dkk. pada 2020 lalu, melaporkan bahwa famotidin dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis termasuk penurunan angka kematian di rumah sakit pada pasien covid-19 (Mather, Seip, & McKay, 2020). Famotidin dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan mengaktifkan refleksi inflamasi, saraf vagus yang terintegrasi otak, yang menghambat peradangan melalui transduksi sinyal *alfa 7 acetylcholine receptor* ($\alpha 7$ nAChR) sehingga dapat mencegah badai sitokin (Yang *et al.*, 2022).

Pramedikasi Penggunaan Paklitaksel

Paklitaksel merupakan salah satu obat antikanker yang paling banyak digunakan di dunia karena efektivitasnya dalam mengobati berbagai kanker seperti kanker payudara, paru-paru, rahim, kepala dan leher, dan kerongkongan. Namun karena sifat hidrofobiknya, paklitaksel harus diemulsikan dalam Cremophor-EL dan polisorbitat 80, yang seringkali menyebabkan reaksi hipersensitivitas dengan mengaktifkan tiga mekanisme, yaitu degranulasi sel mast yang dimediasi IgE atau hipersensitivitas tipe I, degranulasi sel mast idiosinkratik yang dimediasi non-IgE dan aktivasi komplemen (Chantharakhit *et al.*, 2022; Cox *et al.*, 2021). Untuk mencegah reaksi alergi akibat penggunaan paklitaksel maka diberikan pramedikasi berupa deksametason, difenhidramin, dan antagonis reseptor H₂ (Barroso-Sousa *et al.*, 2021).

Informasi produk paklitaksel menyatakan simetidin atau ranitidin dapat digunakan sebagai pramedikasi penggunaan paklitaksel (Ryan, Snoswell, & Carrington, 2022). Pemberian simetidin 300 mg iv, ranitidin 50 mg iv atau

ranitidin 150 mg peroral (p.o.), dan famotidin 20 mg iv atau p.o. diberikan 30-60 menit sebelum penggunaan paklitaksel dapat mencegah terjadinya reaksi hipersensitivitas paklitaksel (Barroso-Sousa et al., 2021).

Penggunaan antagonis reseptor H₂ dapat mencegah sekresi asam lambung ketika diaktivasi melalui IgE (Cox et al., 2021).

Profilaksis Tukak Stres

Ranitidin, famotidin, dan simetidin banyak diresepkan sebagai profilaksis tukak stres pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (Batubara, Ritarwan, & Rambe, 2018; Nguyen et al., 2022). Meskipun rejimen antagonis reseptor H₂ yang disetujui FDA untuk profilaksis tukak stres hanya simetidin iv, Namun beberapa rumah sakit menambahkan ranitidin atau famotidin dalam profilaksis tukak stres (Barletta et al., 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Mahdayana dkk., ranitidin yang diberikan sebagai profilaksis tukak stres pada pasien bedah digestif yaitu 50 mg setiap 6-12 jam secara intravena atau 150 mg sehari dua kali per oral (Mahdayana, Sudjatmiko, Sumarno, & Padolo, 2020).

KESIMPULAN

Penggunaan antagonis reseptor H₂, meliputi ranitidin, simetidin, famotidin, dan nizatidin, sebagai obat *off-label* cukup luas. Ranitidin dijadikan sebagai obat *off-label* dalam kategori usia pasien, dosis, dan indikasi. Obat lainnya seperti famotidin, simetidin, dan nizatidin digunakan sebagai obat *off-label* dengan kategori indikasi meliputi terapi untuk *Verruca vulgaris*, terapi bagi perilaku hiperseksual pada pasien gangguan jiwa, serta terapi tambahan untuk urtikaria, covid-19, kanker kolorektal, dan kanker hepatoma. Selain itu, digunakan sebagai pencegahan kenaikan berat badan pasien yang mengkonsumsi antipsikotik, pramedikasi penggunaan paklitaksel, dan profilaksis tukak stres.

REFERENSI

Alsamarai, A. M., Hasan, A. A., & Alobaidi, A. H. (2012). Evaluation of different combined regimens in the treatment of cholinergic urticaria. *World Allergy Organization Journal*, 5(8), 88–93. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e31825a72fc>

- Alsultany, H. A., & Alshibly, I. K. (2014). Immunomodulating Activity of Cimetidine in Iraqi Children and Adolescents with Common Warts Hussein. *Medical Journal of Babylon*, 11(3), 547–556.
- Barletta, J. F., Lat, I., Micek, S. T., Cohen, H., Olsen, K. M., & Haas, C. E. (2015). Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(4), 217–225. <https://doi.org/10.1177/0885066613516574>
- Barroso-Sousa, R., Vaz-Luis, I., Di Meglio, A., Hu, J., Li, T., Rees, R., Lin, N. U. (2021). Prospective Study Testing a Simplified Paclitaxel Premedication Regimen in Patients with Early Breast Cancer. *Oncologist*, 26(11), 927–933. <https://doi.org/10.1002/onco.13960>
- Batubara, C. A., Ritarwan, K., & Rambe, A. S. (2018). Effectiveness differences of ranitidine and omeprazole in prevention of stress ulcer and its effect on pneumonia occurrence and outcome of acute stroke patients. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1). <https://doi.org/10.1088/17551315/125/1/012205>
- Borentain, P., Carmona, S., Mathieu, S., Jouve, E., El-Battari, A., & Gérolami, R. (2016). Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(4), 847–856. <https://doi.org/10.1007/s002800163006-x>
- Chantharakhit, C., Ruchakorn, T., Mungkorakaew, S., Amorntrakoon, P., Tassanamethee, S., Theeratrakul, P., & Sujaritvanichpong, N. (2022). Efficacy of Premedication Protocol without Ranitidine for Taxane Regimen: A Multicenter Non-Randomized Historical Controlled Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(4), 1331–1336. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.4.1331>
- Cox, J. M., van Doorn, L., Malmberg, R., Oomen-de Hoop, E., Bosch, T. M., van den Bemt, P. M. L. A., ... van Leeuwen, R. W. F. (2021). The added value of H₂ antagonists in premedication regimens during paclitaxel treatment. *British Journal of Cancer*, 124(10), 1647–1652. <https://doi.org/10.1038/>

/s41416-021-01313-0

- Das, B. B., Anton, K., Soares, N., Riojas, S., Mcdermott, J., Knox, L., ... Puente, B. N. (2018). Cimetidine: A Safe Treatment Option for Cutaneous Warts in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Medical Sciences*, 6(2), 30. <https://doi.org/10.3390/medsci60-20030>
- De Giorgi, R., & Series, H. (2016). Treatment of Inappropriate Sexual Behavior in Dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(9). <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0425-2>
- Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J., & Hu, N. (2012). Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008596.pub2>
- Ferreira, L. de A., Ibiapina, C. da C., Machado, M. G. P., & Fagundes, E. D. T. (2012). High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 58(1), 82–87. [https://doi.org/10.1016/s22554823\(12\)70159-5](https://doi.org/10.1016/s22554823(12)70159-5)
- Gu, X. J., Chen, R., Sun, C. H., Zheng, W., Yang, X. H., Wang, S. Bin, ... Xiang, Y. T. (2018). Effect of adjunctive ranitidine for antipsychotic-induced weight gain: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Journal of International Medical Research*, 46(1), 22–32. <https://doi.org/10.1177/0300060517716783>
- Guevara-Gutierrez, E., Bonilla-Lopez, S., Hernández-Arana, S., & Tlacuilo-Parra, A. (2015). Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(6), 548–550. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1025031>
- Hawwa, A. F., Westwood, P. M., Collier, P. S., Millership, J. S., Yakkundi, S., Thurley, G., Mcelnay, J. C. (2013). Prophylactic ranitidine treatment in critically ill children - a population pharmacokinetic study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(5), 1265–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04473.x>
- Hogan, R. B., Hogan, R. B., Cannon, T., Rappai, M., Studdard, J., Paul, D., & Dooley, T. P. (2020). Dual-histamine receptor blockade with cetirizine famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 63(June), 101942. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.01942>
- Ibrahim, S. S. A., El-Aal, S. A. A., Reda, A. M., Achy, S. El, & Shahine, Y. (2022). Anti-neoplastic action of Cimetidine/Vitamin C on histamine and the PI3K/AKT/mTOR pathway in Ehrlich breast cancer. *Scientific Reports*, 12(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15551-6>
- Jung, K., LePendou, P., Chen, W. S., Iyer, S. V., Readhead, B., Dudley, J. T., & Shah, N. H. (2014). Automated detection of off-label drug use. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089324>
- Kubecova, M., Kolostova, K., Pinterova, D., Kacprzak, G., & Bobek, V. (2011). Cimetidine: An anticancer drug? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(5), 439–444. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.02.004>
- Losurdo, G., Principi, M., Girardi, B., Pricci, M., Barone, M., Ierardi, E., & Di Leo, A. (2016). Histamine and Histaminergic Receptors in Colorectal Cancer: From Basic Science to Evidence-based Medicine. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(1), 15–20. <https://doi.org/10.2174/1871520616666160321115349>
- Mahdayana, I. D., Sudjatmiko, S., Sumarno, S., & Padolo, E. (2020). Studi Penggunaan Profilaksis Stress Ulcer pada Pasien Bedah Digestif di RSUD dr.Soetomo Surabaya. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 005(02), 73–78. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2020.005.02.1>
- Mather, J. F., Seip, R. L., & McKay, R. G. (2020). Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients with COVID-19. *American Journal of Gastroenterology*, 115(10), 1617–1623. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000832>
- Mehta, V. S., & Ram, D. (2016). Efficacy of ranitidine in olanzapine-induced weight gain: a dose–response study. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(6), 522–527. <https://doi.org/10.1111/eip.12205>
- Morgan, K. A., & Ahlawat, R. (2022). Ranitidine.

- Diambil 21 November 2022, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532989/>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2018). Nizatidine. Diambil 21 November 2022, dari LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548387/>
- Nguyen, K., Dersnah, G. D., & Ahlawat, R. (2022). Famotidine. Diambil 21 November 2022, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534778/>
- Nugent, C. C., Falkson, S. R., & Terrell, J. M. (2022). H2 Blockers. Diambil 21 November 2022, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/>
- Piñero Pérez, R., Núñez Cuadros, E., Rodríguez Marrodán, B., Escrig Fernández, R., Gil Lemus, M. Á., Manzano Blanco, S., & Calvo, C. (2021). Off-label pediatric medicines in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 94(3), 188.e1-188.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.12.008>
- Pino, M. A., & Azer, S. A. (2022). Cimetidine. Diambil 21 November 2022, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544255/>
- Pires, J., Junior, A. S., & Dalgalarondo, P. (2013). 1568. Cimetidine prescription for inappropriate sexual behaviors in child and adolescent psychiatry. *European Psychiatry*, 28, 1. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(13\)76572-6](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(13)76572-6)
- Rado, J. T., Keim, K. S., & Dowrd, S. M. (2013). Management of Antipsychotic-Induced Weight Gain: Part II. *Psychopharm*, 48(7), 49–56.
- Ryan, M., Snoswell, C., & Carrington, C. (2022). Is the use of ranitidine required as a pre-medication to prevent hypersensitivity reactions to paclitaxel? *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 52(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/jppr.1768>
- Sucasas Alonso, A., Avila-Alvarez, A., Combarro Eiriz, M., Martínez Roca, C., Yáñez Gómez, P., Codias López, A., Pértiga Díaz, S. (2019). Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 91(4), 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.12.005>
- Syahrina, N. A. (2014). *Identifikasi Penggunaan Obat Off-Label Pada Pasien Dewasa Rawat Inap di Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari-Desember Tahun 2014* (Universitas Muhammadiyah Yogyakarta). Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta. Diambil dari <http://repository.umy.ac.id/bitstream/handle/123456789/7275/12>. Naskah Publikasi. pdf?sequence=12#
- Troxler, R. B., & Harding, S. M. (2014). Chapter 11 - Sleep and Gastroesophageal Reflux. In S. H. Sheldon, R. Ferber, M. H. Kryger, & D. B. T.-P. and P. of P. S. M. (Second E. Gozal (Ed.), *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine* (Second Ed, hal. 83–90). Philadelphia: W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0318-0.00011-5>
- Tuloli, T. S., Rasdianah, N., & Datau, M. (2022). Gambaran Penggunaan Obat Off-Label Pada Pasien Pediatrik Rawat Inap Di Rumah Sakit. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(2), 130–142. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i2.11449>
- Wolverton, S. E. (2013). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy* (3rd Ed.). Indiana: Elsevier Health Sciences.
- Wu, C. Y., & Chang, C. H. (2016). Treating recalcitrant verruca vulgaris in a pediatric patient with H2 blocker: An easy alternative approach. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(5), 380–381. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.06.011>
- Yang, H., George, S. J., Thompson, D. A., Silverman, H. A., Tsaava, T., Tynan, A., ... Tracey, K. J. (2022). Famotidine activates the vagus nerve inflammatory reflex to attenuate cytokine storm. *Molecular Medicine*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00483-8>
- Zheng, Z., Yang, M., & Wu, J. (2017). Ethical off-label drug-use: Need for a rethink? *Indian Pediatrics*, 54(6), 447–450. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1045-y>