



**DRUG for PATIENT  
SAFETY**

No. ISSN: 0852-6184

## EDITORIAL

Volume 33, No. 1  
Edisi Juni, 2015

Sejawat Profesional Kesehatan yang kami hormati,

Pada pertengahan tahun 2015 ini, kembali kami memberikan informasi-informasi keamanan terbaru yang kami harap dapat bermanfaat bagi Sejawat Profesional Kesehatan. Informasi pertama yang kami sajikan adalah mengenai *update* keamanan obat mengandung ketoconazole formulasi oral dan obat mengandung diklofenak untuk formulasi sistemik. Rekomendasi hasil rapat untuk kedua obat tersebut adalah perubahan pada informasi produk dalam rangka kehati-hatian penggunaan kedua obat tersebut, informasi selengkapnya dapat disimak pada halaman kedua dan ketiga buletin ini.

Selanjutnya kami menyajikan 4 *safety alerts* yaitu mengenai risiko hepatotoksisitas pada penggunaan antidepresan agomelatine (Valdoxan®), reaksi hipersensitivitas pada penggunaan media kontras Ultravist® (Iopromide), Urografin® (Sodium Diatrizoate dan Meglumine Diatrizoate), risiko kardiovaskular pada penggunaan ibuprofen dosis tinggi, dan terakhir adalah terkait adanya kasus fatal dan mengancam jiwa pada penggunaan kodein sebagai penghilang rasa nyeri setelah operasi *tonsillectomy* atau *adenoidectomy* pada anak – anak berusia 2 - 5 tahun dengan *obstructive sleep apnoea*.

Kami juga menyajikan data laporan efek samping obat di Indonesia pada tahun 2014 yang secara umum meliputi *trend* peningkatan pelaporan efek samping obat di Indonesia dari tahun 2010 - 2014, profil pelaporan berdasarkan jenis efek samping dan golongan obat yang banyak menimbulkan efek samping pada tahun 2014. Secara khusus, juga diulas mengenai profil pelaporan efek samping obat program AIDs, Tuberkulosis dan Malaria (ATM) dari tahun 2012-2015 dan juga jenis-jenis efek samping yang sering dilaporkan untuk obat ATM. Beberapa kasus efek samping khususnya obat ATM juga kami deskripsikan dalam buletin ini.

Sebagai penutup kami memberikan ulasan dan foto pemberian penghargaan kepada RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung atas partisipasi aktif dalam mendukung program Farmakovigilans di Indonesia.

Salam  
Redaksi

### DAFTAR ISI

- **Update Informasi Aspek Keamanan Obat:**
  1. Pembatasan Penggunaan Ketoconazole (Oral) Terkait Dengan Risiko *Liver Injury*
  2. Pembatasan Dosis dan Kontraindikasi Diklofenak Terkait Dengan Risiko Kardiovaskular 2-3
- **Safety Alert: Informasi Untuk Dokter Agomelatine dan Risiko Hepatotoksisitas 4**
- **Safety Alert: Informasi Untuk Dokter Reaksi Hipersensitivitas pada Penggunaan Ultravist® (Iopromide), Urografin® (Sodium Diatrizoate dan Meglumine Diatrizoate) 5**
- **Safety Alert: Informasi Untuk Dokter Ibuprofen Dosis Tinggi dan Risiko Kardiovaskular 6**
- **Safety Alert: Informasi Untuk Dokter Kodein dan Risiko Fatal pada Anak Dengan *Obstructive Sleep Apnoea* Setelah Operasi *Tonsillectomy* atau *Adenoidectomy* 7**
- **Data Laporan Efek Samping Obat di Indonesia Tahun 2014 8-10**
- **Deskripsi Kasus ESO 10**
- **Kegiatan Farmakovigilans: Pemberian Penghargaan Kepada RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Atas Partisipasi Aktif Dalam Mendukung Program Farmakovigilans di Indonesia 11**



## Update Informasi Aspek Keamanan Obat: Pembatasan Penggunaan Ketoconazole (Oral) Terkait Dengan Risiko *Liver Injury*

Ketoconazole merupakan suatu derivat imidazole-dioxolan sintetis yang memiliki aktivitas antimikotik poten terhadap *dermathophyte*, ragi. Ketoconazole bekerja dengan menghambat "cytochrom P 450" jamur, dengan mengganggu sintesa ergosterol yang merupakan komponen penting dari membran sel jamur.

Informasi keamanan tentang ketoconazole oral pernah dimuat pada Buletin Berita MESO Volume 31 No. 2 Edisi November 2013 lalu, yang disebutkan bahwa berdasarkan kajian penilaian risiko ketoconazole oral dari data yang ada oleh *Committee on Medicinal Products for Human Use* (CHMP) disimpulkan bahwa kerusakan hati (*liver injury*) lebih tinggi terjadi pada penggunaan ketoconazole oral dibandingkan dengan anti jamur lain dan *European Medicines Agency* (EMA) merekomendasikan pembekuan (*suspend*) izin edar ketoconazole oral. Badan otoritas di negara lain juga telah melakukan tindak lanjut regulatori terkait keamanan penggunaan ketoconazole oral tersebut seperti US-FDA Amerika dan *Health Canada* dengan melakukan *update* informasi produk, sedangkan TGA-Australia melakukan hampir serupa dengan EMA, yaitu *deregistration* (pembatalan registrasi dan suplai) obat yang mengandung ketoconazole oral.

Menindaklanjuti isu keamanan tersebut, Badan POM melakukan Pengkajian Aspek Keamanan Obat secara komprehensif terkait risiko *liver injury* akibat penggunaan ketoconazole (oral) pada tanggal 26 Maret 2015. Pengkajian dilakukan terhadap data keamanan yang diperoleh dari 2 studi kohort yang dipublikasi di *British Journal of Clinical Pharmacology* dan data lain yang relevan. Kedua studi kohort tersebut di atas bertujuan untuk melihat risiko *liver injury* akut dan faktor risiko *liver injury* pada pasien yang menggunakan obat anti jamur oral dan menyimpulkan bahwa:

- Risiko *liver injury* paling tinggi terjadi pada penggunaan ketoconazole (oral) dibandingkan anti jamur oral lain.
- Risiko *liver injury* meningkat pada pasien dengan lama pengobatan lebih dari 1 bulan.
- Risiko *liver injury* meningkat pada pasien dengan usia di atas 60 tahun.

Berdasarkan kesimpulan dari hasil pengkajian direkomendasikan untuk melakukan perbaikan penandaan/informasi produk dengan pembatasan indikasi dan lama penggunaan serta penambahan *boxed warnings* untuk semua produk obat yang mengandung ketoconazole (oral) untuk meminimalkan risiko *liver Injury*. Pada saat ini Badan POM sedang melakukan *update* informasi keamanan tersebut dan selanjutnya akan meminta Industri Farmasi untuk memperbaiki informasi produknya dalam rangka meminimalkan risiko efek samping tersebut.

Sebagai informasi, produk inovator ketocoazole oral yaitu Nizoral® tablet sudah tidak beredar di Indonesia karena pemilik ijin edar telah mengembalikan nomor izin edar secara sukarela (*voluntary*) kepada Badan POM, namun produk obat *copy* ketoconazole (oral) masih beredar. (rd)

### Daftar Pustaka:

1. Garcia Rodriguez et. all. *A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs*. Br J Clin Pharmacol 1999, 48: 847-852.
2. Wei Yu Kao, et al. *Risk of oral antifungal agent-induced liver injury in Taiwanese*. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013, 77:1 (180-189).
3. EMA. *Suspension of Marketing authorizations for oral Ketoconazole*. 11 October 2013.
4. US FDA. *Drug safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) Oral Tablets Due to Potentially*
5. *Health Canada. Ketoconazole-Risk of Potentially Fatal Liver Toxicity-for Public*. 19 Juni 2013.
6. TGA. *Oral Ketoconazole (Nizoral) 200 mg tablets*. 10 Oktober 2013.
7. HSA. *Safety Advisory on Oral Ketoconazole*. 29 Agustus 2014.
8. Data Badan POM RI

**Sudahkah Sejawat  
Kesehatan  
berpartisipasi  
melaporkan efek  
samping obat?**





## Update Informasi Aspek Keamanan Obat: Pembatasan Dosis dan Kontraindikasi Diklofenak Terkait Dengan Risiko Kardiovaskular

Diklofenak merupakan kelompok non-steroid yang bersifat anti-reumatik, anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin. Diklofenak terdapat dalam bentuk garam natrium dan kalium. Di Indonesia, diklofenak beredar dalam bentuk sediaan sistemik (tablet, kapsul, suppositoria, dan injeksi) dan topikal dalam berbagai nama dagang dan generik.

Pada Buletin Berita MESO Volume 31 No. 1 Edisi Juni 2013 lalu, telah dimuat informasi keamanan tentang penggunaan obat anti inflamasi non steroid (AINS), disampaikan bahwa berdasarkan kajian awal *European Medicines Agency* (EMA) dari data (farmakovigilans) yang diperoleh sejak tahun 2005 khususnya untuk diklofenak diperoleh hasil yang menunjukkan sedikit peningkatan risiko *heart attack*, *stroke* dan *thromboembolic event* lain yang lebih tinggi pada penggunaan diklofenak dibandingkan penggunaan AINS non-selektif lainnya dan risiko sebanding dengan AINS selektif COX-2 inhibitor.

EMA terus melakukan penilaian lebih lanjut keamanan obat AINS yang dilakukan oleh *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dan pada tanggal 14 Juni 2013 PRAC menyimpulkan bahwa:

- Manfaat penggunaan diklofenak masih lebih besar dibandingkan dengan risikonya, namun PRAC merekomendasikan agar peringatan pada penggunaan inhibitor COX-2 untuk meminimalkan risiko *arterial thromboembolic* juga diterapkan pada diklofenak.
- Efek diklofenak pada jantung dan sistem peredaran darah ketika diberikan secara sistemik (seperti kapsul, tablet dan injeksi) menyerupai inhibitor COX-2 khususnya bila digunakan pada dosis tinggi (150 mg per hari) dan dalam jangka lama.

Rekomendasi PRAC telah disetujui *European Commission* (EC) pada tanggal 25 September 2013.

Terkait isu keamanan diklofenak tersebut, beberapa badan otoritas di negara lain seperti MHRA-Inggris, TGA (*Therapeutic Goods Administration*)-Australia, dan *Health Canada*-Canada telah melakukan tindak lanjut regulatori berupa *update* informasi produk.

Badan POM juga telah menindaklanjuti isu keamanan tersebut dengan melaksanakan Rapat Pengkajian Aspek Keamanan Obat secara komprehensif dengan

melibatkan Tim Ahli, terkait peningkatan risiko kardiovaskular pada penggunaan diklofenak dalam bentuk sediaan sistemik pada tanggal 26 Maret 2015. Pengkajian dilakukan terhadap data keamanan yang diperoleh dari studi PLoS yang dipublikasikan pada tahun 2013. Studi tersebut bertujuan untuk melihat tingkat keamanan penggunaan obat AINS terkait risiko kardiovaskular. Selain itu kajian keamanan dilakukan terhadap data yang diperoleh dari badan otoritas negara lain, studi lainnya, laporan ESO dan data lain yang relevan. Dalam rapat pembahasan pengkajian di atas disimpulkan bahwa:

- Diklofenak (formulasi sistemik) meningkatkan risiko kardiovaskular secara konsisten dan risikonya sebanding dengan rofecoxib yang diketahui memiliki toksisitas terhadap jantung.
- Diklofenak dan rofecoxib terkait dengan peningkatan risiko *cardiovascular death* dan *coronary death* pada pasien yang pernah mengalami *miocard infark* (MI) sebelumnya. Diklofenak memiliki hubungan *dose dependent relationship* terkait dengan risiko kardiovaskular.

Berdasarkan kesimpulan dari hasil pengkajian direkomendasikan untuk melakukan perbaikan penandaan/informasi produk pada bagian posologi dan kontraindikasi pada produk obat yang mengandung diklofenak (formulasi sistemik). Badan POM saat ini sedang melakukan *update* informasi keamanan tersebut dan selanjutnya akan meminta industri farmasi pemilik izin edar produk yang mengandung diklofenak sistemik untuk memperbaiki informasinya, sebagai langkah untuk meminimalkan risiko efek samping tersebut. (rd)

### Daftar Pustaka:

1. Mc Gettigan P and Henry D. PLoS Med. *Use of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs that Elevate cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines List in Low-, Middle-, and High-Income Countries*. 2013. Vol 10 (2): e100138.
2. EMA. *Assessment Report for Diklofenak Containing Medicinal Products (Systemic Formulations)*. 25 September 2013.
3. MHRA. *Drug safety Update: Diclofenac: new contraindications and warnings after a Europe-wide review of cardiovascular safety*. 11 Juni 2013.
4. TGA *Safety Advisory: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and diclofenac reviews*. 7 Oktober 2013.
5. Data Badan POM RI



## Safety Alert

### Informasi Untuk Dokter

### Agomelatine dan Risiko Hepatotoksisitas



Agomelatine (Valdoxan®) adalah obat antidepresan yang telah disetujui beredar di Indonesia sejak tahun 2010 dengan indikasi pengobatan depresi mayor pada orang dewasa.

Pada tanggal 26 September 2014, EMA (*European Medicines Agency*) telah selesai melakukan kajian keamanan terhadap produk obat mengandung agomelatine dan menyimpulkan bahwa manfaat yang diperoleh masih lebih besar dibandingkan risikonya. EMA juga merekomendasikan tindakan lebih lanjut yang harus dilakukan untuk meminimalkan risiko toksisitas liver. Peringatan dalam informasi produk juga akan diperkuat dengan menekankan bahwa tes fungsi liver harus dilakukan pada pasien sebelum memulai pengobatan dan juga secara teratur selama pengobatan. Jika hasil tes menunjukkan kerusakan liver (peningkatan enzim liver transaminase dalam darah menjadi lebih dari 3 kali batas normal atas), dokter sebaiknya tidak memulai terapi menggunakan agomelatine atau menghentikan terapi pada mereka yang sudah/sedang meminum obat ini.

Terkait hal tersebut di atas kepada profesional kesehatan direkomendasikan hal-hal sebagai berikut:

- Tes fungsi liver dasar sebaiknya dilakukan pada semua pasien dan sebaiknya obat ini jangan digunakan pada pasien yang diketahui level transaminasanya lebih dari 3x batas normal atas.
- Fungsi liver harus dipantau secara teratur selama pengobatan pada minggu ke 3, 6, 12, 24 dan secara teratur setelahnya.
- Pengobatan harus segera dihentikan jika terjadi peningkatan serum transaminase lebih dari 3x batas normal atas, atau jika pasien menunjukkan tanda dan gejala kerusakan liver potensial.
- Pasien sebaiknya diberikan informasi mengenai gejala kerusakan liver potensial dan pentingnya memonitor fungsi liver, selain itu juga pasien sebaiknya disarankan untuk segera menghentikan penggunaan agomelatine dan mencari pertolongan medis apabila timbul gejala kerusakan liver.

Badan POM RI menyampaikan informasi ini kepada profesional kesehatan untuk meningkatkan kehati-hatian dan sebagai pertimbangan dalam persepan produk obat mengandung agomelatine.

Badan POM RI sebagai Pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional menghimbau agar profesional kesehatan melaporkan apabila ditemui adanya ESO dengan menggunakan Form-Kuning MESO atau dapat melaporkan secara *online* melalui *subsiste* <http://e-meso.pom.go.id> ke Badan POM RI. Data laporan ESO tersebut sangat dibutuhkan untuk mengawal keamanan produk yang beredar di Indonesia, sehingga dapat dilakukan evaluasi, dan diberikan informasi keamanan obat kepada pasien berdasarkan data populasi di Indonesia.

Badan POM RI akan secara terus menerus melakukan pemantauan aspek keamanan obat, dalam rangka memberikan perlindungan yang optimal kepada masyarakat, dan sebagai upaya jaminan keamanan produk obat yang beredar di Indonesia. (wl)

#### Daftar Pustaka:

1. EMA. *EMA confirms positive benefit-risk for antidepressant Valdoxan/Thymanax (agomelatine)*. 26 September 2014.
2. MHRA. *Drug Safety Update: Agomelatine (Valdoxan/Thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver A1 failure – updated warnings and monitoring guidance*. 3 Oktober 2012
3. MHRA. *Direct Healthcare Professional Communication on the risk of hepatotoxicity with agomelatine (Valdoxan)*. 10 Oktober 2012.
4. MHRA. *Agomelatine (Valdoxan): monitor liver function and do not use in people with high transaminase levels (> 3x ULN) or ≥ 75 years*. 14 Oktober 2013.
5. Data Badan POM RI



*Medicines are supposed to save lives  
Dying from a disease is sometimes unavoidable;  
Dying from a medicine is unacceptable.  
( Lepakhin V. Geneva 2005 )*



### Safety Alert

#### Informasi Untuk Dokter

### Reaksi Hipersensitivitas pada Penggunaan Ultravist® (Iopromide), Urografin® (Sodium Diatrizoate dan Meglumine Diatrizoate)



Otoritas kesehatan Mesir baru-baru ini menginstruksikan Bayer untuk mendistribusikan Informasi Untuk Dokter (DDL) produk Ultravist® (Iopromide), Urografin® (Sodium Diatrizoate dan Meglumine Diatrizoate) kepada profesional kesehatan karena ada laporan kasus hipersensitivitas yang fatal. DDL bertujuan untuk memperingatkan kembali tentang reaksi hipersensitivitas dan penanganan bila terjadi reaksi hipersensitivitas.

Tidak ada isu terkait kualitas dan informasi produk di Mesir, reaksi hipersensitivitas dan manifestasinya juga telah tercantum pada informasi produk.

Berikut rekomendasi kepada profesional kesehatan terkait risiko reaksi hipersensitivitas pada penggunaan media kontras:

- Uji sensitivitas dengan menggunakan media kontras dosis kecil tidak disarankan karena tidak memiliki nilai prediktif. Lebih jauh lagi, uji sensitivitas itu sendiri kadang – kadang mengarah pada reaksi hipersensitivitas yang serius dan bahkan fatal.
- Sebelum media kontras diinjeksikan, pasien agar ditanya terlebih dahulu tentang riwayat alergi (seperti alergi makanan laut, demam, gatal-gatal), sensitivitas terhadap iodine atau media radiografis dan asma bronkial. Kejadian efek samping terhadap media kontras dilaporkan lebih tinggi pada pasien dengan kondisi tersebut di atas dan dapat dipertimbangkan pramedikasi dengan menggunakan glukokortikoid. Walaupun demikian, media kontras dan *prophylactic agents* seharusnya tidak diberikan secara bersamaan.
- Reaksi hipersensitivitas dapat semakin memburuk pada pasien yang mendapat pengobatan *betablocker* terutama dengan adanya asma bronkial. Pasien yang mengalami reaksi tersebut ketika menggunakan *betablocker* dapat menjadi resisten terhadap efek pengobatan *beta agonist*.
- Jika terjadi reaksi hipersensitivitas, pemberian media kontras harus segera dihentikan. Terlepas dari jumlah dan cara pemberian, gejala alergi ringan yang terjadi dapat merupakan tanda awal

reaksi anafilaksis serius yang membutuhkan pengobatan. Dengan alasan ini, media kontras yang mengandung Iodium hanya dapat digunakan di lingkungan medis dimana tersedia fasilitas untuk penanganan kondisi darurat / *emergency*, misalnya tersedia peralatan dan obat-obatan yang diperlukan, dokter dengan pengalaman medis yang memadai, serta didampingi staf medis yang terlatih, sehingga memungkinkan untuk melakukan tindakan darurat / *emergency* kepada pasien untuk menangani reaksi serius, dan mempertahankan akses langsung terhadap obat dan *surgical kit* yang diperlukan. Pasien harus diobservasi selama kurang lebih ½ jam setelah pemberian dihentikan karena berdasarkan pengalaman sebagian besar kejadian serius terjadi pada periode waktu ini.

#### Pramedikasi

Dilakukan dengan menggunakan kortikosteroid tunggal atau kombinasi dengan antihistamin pada pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas sedang atau berat terhadap media kontras.

Media kontras Ultravist telah beredar di Indonesia sejak tahun 1993 dan Urografin sejak tahun 1994. Informasi mengenai reaksi hipersensitivitas dan penanganannya telah tercantum pada informasi produk.

Badan POM sebagai Pusat MESO / Farmakovigilans Nasional telah menerima sebuah laporan ESO *loss of consciousness* yang fatal. Sehubungan dengan hal tersebut, diperingatkan kembali agar sejawat kesehatan mempertimbangan kejadian reaksi hipersensitivitas untuk keamanan pasien. Bila sejawat menemukan ESO tersebut, kami menghimbau agar segera melaporkan ke Badan POM RI dengan menggunakan Form-Kuning MESO atau melakukan pelaporan secara *online* (<http://e-meso.pom.go.id>). Dengan adanya data laporan ESO yang mencukupi, memungkinkan Badan POM untuk melakukan kajian keamanan produk ini sesuai dengan kondisi penggunaan dan berbasis populasi Indonesia. (wl)

#### Daftar Pustaka:

1. WHO *Pharmaceuticals Newsletter* No. 1 tahun 2015.
2. Data Badan POM RI



## Safety Alert

### Informasi Untuk Dokter

### Ibuprofen Dosis Tinggi dan Risiko Kardiovaskular

Ibuprofen adalah golongan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase*. Di Indonesia, produk obat mengandung ibuprofen beredar dalam berbagai nama dagang dan generik dengan berbagai kekuatan. Ibuprofen 200 mg digunakan untuk meringankan nyeri ringan sampai sedang, ibuprofen 400 mg digunakan untuk meringankan gejala – gejala rematik tulang, sendi dan non sendi, meringankan gejala – gejala akibat trauma otot dan tulang/sendi, meringankan nyeri ringan sampai sedang, dan ibuprofen 600 mg digunakan untuk pengobatan gejala – gejala *Rheumatoid Arthritis*, *Osteoarthritis* dan *Juvenile Rheumatoid Arthritis*.

Pada tanggal 13 April 2015 diinformasikan bahwa *European Medicines Agency-Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (EMA-PRAC) telah menyelesaikan *review* risiko kardiovaskular pada penggunaan ibuprofen oral dosis tinggi (2400 mg per hari atau lebih) dan PRAC menyimpulkan:

- Manfaat ibuprofen masih lebih besar dibandingkan dengan risikonya namun PRAC tetap merekomendasikan dilakukan *update* saran penggunaan ibuprofen dosis tinggi untuk meminimalkan risiko kardiovaskular.
- Penggunaan ibuprofen hingga dosis 1200 mg per hari tidak menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular.
- Ibuprofen dosis tinggi tidak boleh diberikan pada pasien yang mengalami kondisi jantung dan peredaran darah yang serius, seperti gagal jantung, penyakit jantung, masalah peredaran darah, atau pada pasien dengan riwayat serangan jantung atau stroke.

Dokter harus menilai faktor risiko pasien terkait dengan kondisi jantung dan peredaran darah sebelum memulai terapi jangka panjang menggunakan ibuprofen, khususnya bila diperlukan dosis tinggi. Faktor risiko untuk kondisi ini meliputi merokok, tekanan darah tinggi, diabetes, dan kolesterol darah yang tinggi.

Pada tanggal 22 Mei 2015, EMA menyampaikan bahwa *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) telah menyetujui berdasarkan konsensus, *update* saran penggunaan ibuprofen dosis tinggi dan perubahan informasi produk mengandung ibuprofen dosis tinggi tersebut akan dilaksanakan oleh negara - negara ang-

gota EMA sesuai dengan jadwal yang disetujui. Informasi Untuk Dokter mengenai dimulainya *review* oleh EMA telah disampaikan kepada rekan sejawat kesehatan dan telah di *upload* di subsite <http://e-meso.pom.go.id>.

Pada tanggal 23 April 2015 *Health Canada* juga menginformasikan *Summary Safety Review* ibuprofen oral dosis tinggi dengan kesimpulan yang sama seperti yang disampaikan EMA. *Health Canada* melakukan tindak lanjut berupa *update* informasi produk ibuprofen dosis tinggi sebagai berikut:

- Ibuprofen oral dosis tinggi (2400 mg per hari atau lebih) telah diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko serangan jantung dan stroke, khususnya pada pasien yang memiliki riwayat atau faktor risiko untuk penyakit jantung atau stroke.
- Risiko ini meningkat seiring dengan peningkatan dosis dan durasi penggunaan.
- Ibuprofen oral dosis 2400 mg per hari tidak boleh digunakan pada pasien dengan *ischemic heart disease*, *cerebrovascular disease*, *congestive heart failure* atau pasien dengan faktor risiko penyakit jantung.

Pada saat ini Badan POM sedang melakukan *update* informasi produk dengan menambahkan informasi penggunaan ibuprofen dosis tinggi (2400 mg per hari atau lebih) untuk meminimalkan risiko kardiovaskular sesuai dengan informasi yang disampaikan oleh EMA. Badan POM RI menyampaikan informasi ini kepada profesi kesehatan untuk meningkatkan kehati-hatian dan sebagai pertimbangan dalam persepan produk obat mengandung ibuprofen, khususnya dosis tinggi. Badan POM RI sebagai Pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional menghimbau agar profesional kesehatan melaporkan apabila ditemui adanya ESO dengan menggunakan Form-Kuning MESO atau dapat melaporkan secara *online* melalui subsite <http://e-meso.pom.go.id> ke Badan POM RI. (wl)

#### Daftar Pustaka:

1. EMA. *European Medicines Agency starts review of ibuprofen medicines*. 13 Juni 2014.
2. EMA. *PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen*. 13 April 2015
3. Health Canada. *Summary Safety review – Prescription Oral Ibuprofen (Non Steroidal Antiinflammatory Drug) – Risk of Serious Heart and Stroke Adverse Event at High Doses*. 23 April 2015.
4. Data Badan POM RI



## Safety Alert

### Informasi Untuk Dokter

## Kodein dan Risiko Fatal pada Anak Dengan *Obstructive Sleep Apnoea*

Pada publikasi *Pediatric Journal* tanggal 9 April 2012 yang berjudul “*More Codeine Fatalities after Tonsillectomy in North America Children*” dilaporkan terjadi 2 kasus fatal dan 1 kasus yang mengancam jiwa pada penggunaan kodein sebagai penghilang rasa nyeri setelah operasi *tonsillectomy* atau *adenoidectomy* pada anak – anak berusia 2 - 5 tahun dengan *obstructive sleep apnoea*. Dua anak yang meninggal memiliki genetik *ultra-rapid metabolizers*.

Kodein dimetabolisme menjadi morfin di *liver* oleh enzim sitokrom P4502D6 (CYP2D6). Terdapat variasi genetik enzim sitokrom P4502D6 (CYP2D6) yang dikenal dengan *ultra-rapid metabolizers* (CYP2D6 UM). Orang dengan *ultra-rapid metabolizers* dapat meningkatkan metabolisme kodein menjadi morfin dibanding normal walaupun menerima kodein pada range dosis terapi. Kadar morfin yang tinggi dalam darah ini dapat menimbulkan depresi pernapasan bahkan kematian.

Terkait masalah keamanan tersebut, US FDA telah melakukan kajian keamanan penggunaan kodein dan pada tanggal 20 Februari 2013 memperingatkan bahwa kodein sebagai penghilang rasa nyeri dikontraindikasikan pada anak dengan *obstructive sleep apnoea* setelah operasi *tonsillectomy* atau *adenoidectomy*.

Pada bulan Juni 2013 EMA (Uni Eropa) juga menyampaikan hasil kajian keamanan penggunaan kodein sebagai penghilang rasa nyeri pada anak – anak dan untuk meminimalkan risiko hanya diberikan pada anak – anak bila diperoleh manfaat lebih besar dari risikonya dan merekomendasikan:

- Kodein hanya digunakan untuk mengobati nyeri moderat akut (*short lived*) pada anak – anak yang berusia 12 tahun atau lebih, dan hanya jika tidak dapat diobati menggunakan analgetik lainnya seperti parasetamol atau ibuprofen, karena adanya risiko depresi pernapasan pada penggunaan kodein.
- Kodein sebaiknya tidak digunakan sama sekali pada anak – anak (usia di bawah 18 tahun) dengan *obstructive sleep apnoea* yang menjalani operasi pengangkatan amandel atau adenoid karena pasien ini rentan mengalami masalah pernapasan.

- Informasi untuk pasien sebaiknya berisi peringatan bahwa anak – anak dengan kondisi terkait dengan masalah pernapasan sebaiknya tidak menggunakan kodein.



Selain itu, karena risiko efek samping kodein juga dapat terjadi pada orang dewasa, maka kodein sebaiknya tidak digunakan pada pasien *ultra-rapid metabolizers* (usia berapapun) dan juga ibu menyusui karena kodein dapat masuk ke bayi melalui air susu ibu.

Hingga saat ini Badan POM RI sebagai Pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional belum pernah menerima laporan kasus efek samping berupa depresi pernapasan yang mengancam jiwa atau kematian pada anak – anak dengan *obstructive sleep apnoea* akibat penggunaan kodein setelah operasi *tonsillectomy* atau *adenoidectomy*.

Badan POM RI menyampaikan informasi ini kepada profesi kesehatan untuk meningkatkan kehati-hatian dan sebagai pertimbangan dalam peresepan kodein. Badan POM RI sebagai Pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional menghimbau agar profesional kesehatan melaporkan ESO dengan menggunakan Form-Kuning MESO atau dapat melaporkan secara *online* melalui *subsiste* <http://e-meso.pom.go.id> ke Badan POM RI sehingga dengan adanya data yang mencukupi, keamanan produk yang beredar di Indonesia dapat di evaluasi, dan dapat diberikan informasi obat kepada pasien berdasarkan data populasi di Indonesia. (w1)

#### Daftar Pustaka:

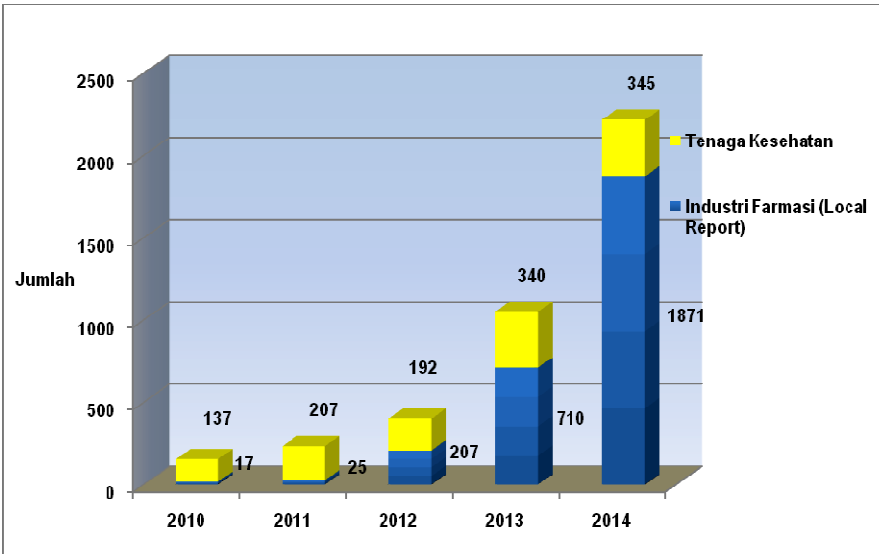
1. *Pediatric Journal*. *More Codeine Fatalities after Tonsillectomy in North America Children*. 9 April 2012.
2. US FDA. *FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy*. 20 Februari 2013.
3. EMA. *PRAC recommends restricting the use of codeine when used for pain relief in children*. 14 Juni 2013.
4. EMA. *Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation*. 28 Juni 2013.
5. Data Badan POM RI



## Data Laporan Efek Samping Obat di Indonesia Tahun 2014

### Trend Pelaporan Efek Samping Obat (ESO) di Indonesia Tahun 2010 - 2014

Dalam lingkup pengawasan obat pasca pemasaran, pemantauan aspek keamanan obat merupakan kegiatan yang strategis dalam rangka menjamin keamanan obat (*ensuring drug safety*). Kegiatan ini pada gilirannya berdampak terhadap jaminan keamanan pasien (*ensuring patient safety*) sebagai pengguna akhir obat. Pelaporan ESO yang diterima oleh Badan POM hingga saat ini berasal dari Tenaga Kesehatan (Nakes) dan Industri Farmasi (IF) dengan jumlah laporan yang cenderung meningkat setiap tahunnya. Jumlah laporan yang telah diterima dari tahun 2010 hingga 2014 dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



**Trend Pelaporan ESO 2010-2014**

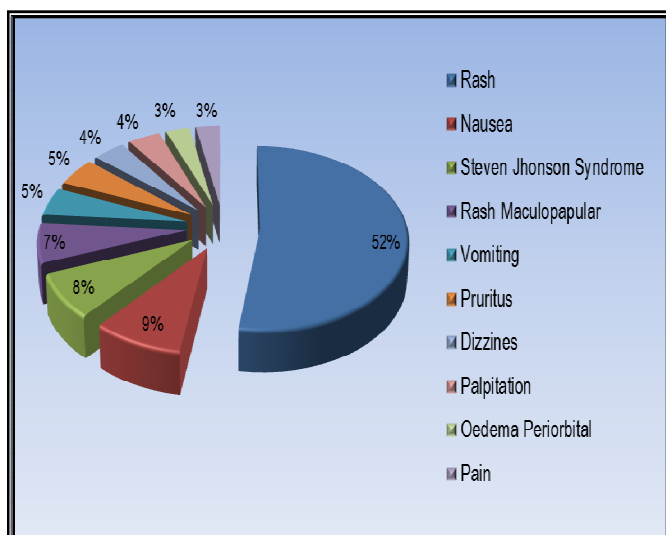
Dari grafik di samping terlihat bahwa jumlah laporan ESO dari tenaga kesehatan (Nakes) dan Industri Farmasi (IF) setiap tahun mengalami kenaikan yang signifikan (2010–2014). Hal ini disebabkan karena sejak diterbitkannya Peraturan Kepala Badan POM RI Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi, kegiatan Farmakovigilans semakin banyak diselenggarakan seperti *Workshop Program Farmakovigilans* kepada tenaga kesehatan di Rumah Sakit, Sosialisasi Pedoman Teknis

Farmakovigilans dan Tools bagi Industri Farmasi, Program Farmakovigilans untuk Obat Program AIDS, Tuberkulosis, Malaria (ATM) serta Training Farmakovigilans untuk Industri Farmasi.

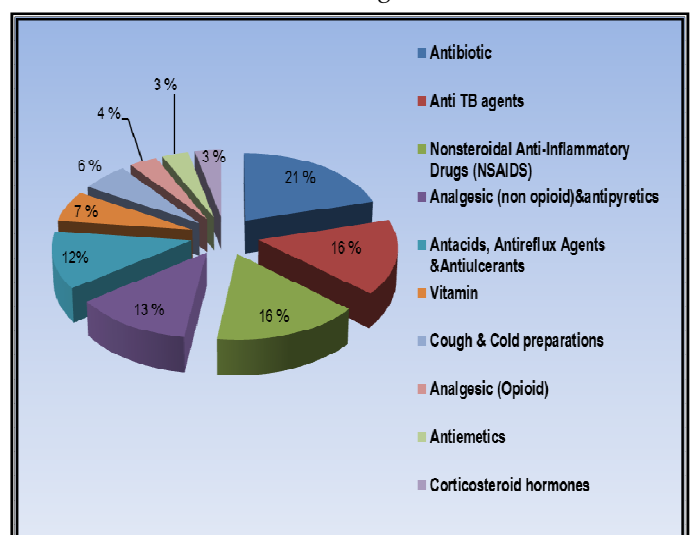
### Profil Pelaporan Efek Samping Obat Tahun 2014

Hingga saat ini Badan POM telah menerima laporan ESO dari Tenaga Kesehatan (Nakes) dan Industri farmasi (IF). Laporan dari Nakes tahun 2014 sejumlah 345 dan 1871 laporan *local report* dari IF, dari laporan tersebut dapat dilihat grafik profil 10 besar jenis ESO yang dilaporkan serta profil golongan obat yang diduga menimbulkan ESO pada tahun 2014 di bawah ini.

Grafik 10 Besar Jenis Efek Samping Obat Yang dilaporkan Tahun 2014



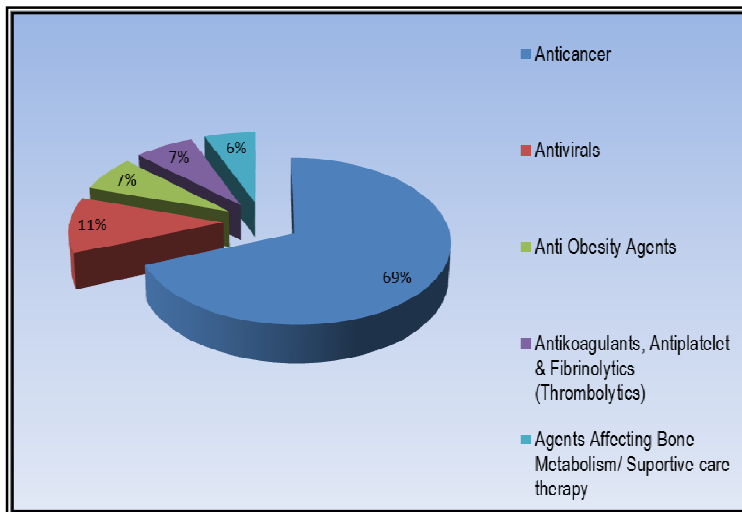
Grafik 10 Besar Golongan Obat Yang Diduga Menimbulkan ESO dari Tenaga Kesehatan Tahun 2014



## Data Laporan Efek Samping Obat di Indonesia Tahun 2014



Berdasarkan grafik tersebut, laporan ESO yang diterima oleh Badan POM tampak sangat bervariasi, namun ESO yang sering dilaporkan pada tahun 2014 adalah *Rash* (kulit merah-merah dan gatal, bentol-bentol) 52%, *Nausea* (mual) 9%, *Stevens-Johnson Syndrome* 8%. Sisanya adalah *Rash Maculopapular* 7%, *Vomiting* 5%, *Pruritus* 5%, *Dizziness* 4%, *Palpitation* 4%, *Oedema Periorbital* 3% dan *Pain* 3%. Sepuluh (10) golongan obat yang paling sering dilaporkan ke Badan POM selama tahun 2014 yang diduga menimbulkan Efek Samping Obat (ESO) adalah *Antibiotic* (21%), *Anti TB Agents* (16%), *Nonsteroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDS)* (16%), *Analgesic (non opoid) & Antipyretics* (13%), *Vitamin* (7%), *Cough & Cold Preparations* (6%), *Analgesic (opoid)* (4%), *Antiemetics* (3%) dan *Corticosteroid hormones* (3%).



**Grafik Golongan Obat Yang Diduga Menimbulkan ESO dari Industri Farmasi Tahun 2014**

Dari grafik disamping menunjukkan bahwa golongan obat yang diduga menimbulkan ESO dari Industri Farmasi selama tahun 2014 sebagian besar masuk ke dalam golongan *Anticancer* (69%), kemudian *Antivirals* (11%) selanjutnya *Antiobesity Agent* (7%), *Antikoagulants, Antiplatelet & Fibrinolytics* (7%) serta *Agents Affecting Bone Metabolism/ Supportive care therapy* (6%). (rs)

### PROFIL LAPORAN EFEK SAMPING OBAT PROGRAM AIDS, TUBERKULOSIS DAN MALARIA

Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT Badan POM RI sebagai pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional melakukan evaluasi terhadap jumlah laporan Efek Samping Obat AIDS, Tuberkulosis, dan Malaria (ATM) dengan melihat jumlah laporan Efek Samping Obat Program ATM sebelum dan sesudah diselenggarakan Training Pedoman Penyelenggaraan Farmakovigilans Obat Program ATM pada tanggal 3-5 November 2014. Jumlah laporan obat ATM sebelum dan sesudah training dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Obat	Jumlah Laporan Efek Samping Obat ATM Sebelum Training		Jumlah Laporan Efek Samping Obat ATM Setelah Training	
	Tahun 2012	Tahun 2013	Tahun 2014	Januari-Maret 2015
<b>AIDS</b>	6	26	12	6
<b>Tuberkulosis</b>	15	5	55	47
<b>Malaria</b>	1	7	0	0
<b>Total</b>	22	38	67	53

## Data Laporan Efek Samping Obat di Indonesia Tahun 2014

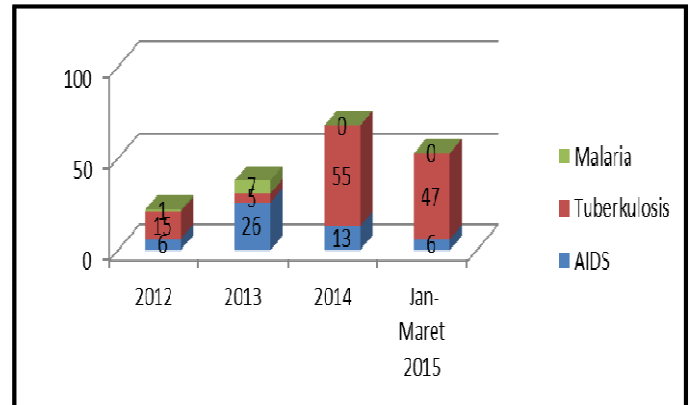
### TREND LAPORAN EFEK SAMPING OBAT PROGRAM AIDS, TUBERKULOSIS DAN MALARIA (ATM)

Dari grafik *Trend* Laporan Efek Samping Obat ATM pada tahun 2012-Maret 2015 disamping ini dapat kita simpulkan bahwa Training Pedoman Penyelenggaraan Farmakovigilans Obat Program ATM pada tahun 2014 memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pelaporan Obat Program ATM.

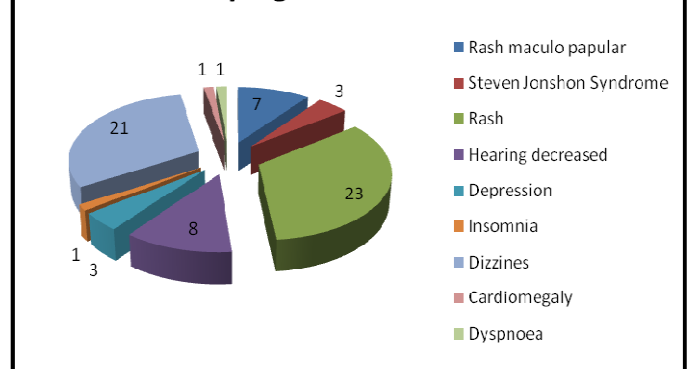
Adapun jenis efek samping obat ATM yang dilaporkan pada tahun 2014 untuk Obat Tuberkulosis adalah makula eritema; erupsi makulopapular; *rash* sebanyak 17 laporan; *Stevens-Johnson Syndrome* sebanyak 3 laporan; gangguan pendengaran sebanyak 8 laporan; konjungtiva anemis, sklera ikterus, kardiomegali, ronkhi halus sebanyak 1 laporan; kaku otot, depresi berat, gejala psikotik mood, hipokalemia sebanyak 3 laporan; insomnia, anemia sebanyak 1 laporan; sesak nafas sebanyak 1 laporan; pusing, mual, muntah sebanyak 21 laporan. Sedangkan untuk Obat AIDS adalah *rash*; morbiliformir, makula eritema; *drug eruption* sebanyak 13 laporan. Data efek samping tersebut dapat dilihat pada grafik efek samping obat ATM di samping ini.

Sumber: Data Badan POM RI

#### Trend Laporan ESO Obat ATM Januari 2012–Maret 2015



#### Efek Samping obat ATM tahun 2014



### Deskripsi 2 (Dua) Kasus Efek Samping Obat ATM

#### Kasus 1:

Seorang pasien wanita usia 45 tahun dengan berat badan 65 kg, pada tanggal 19 Oktober 2013 dilaporkan mengalami efek samping obat berupa erupsi makulopapular/DRESS (*Drugs Reactions with Eosinophilis and Systemic Symptoms*) setelah sebulan menerima pengobatan Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol untuk pengobatan TB paru kategori 1. Obat yang dicurigai sebagai penyebab ESO adalah Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol. Setelah pemberian obat dihentikan dan diberi Metil Prednisolon 62,5 mg per hari dan Ceti-rizin 10 mg sehari sekali, untuk mengatasi efek samping obat, kondisi pasien membaik, meskipun belum sempurna. Pasien tersebut tidak mempunyai riwayat alergi. Hasil evaluasi Tim Pengkaji MESO menyimpulkan hubungan kausal antara obat yang dicurigai dengan manifestasi ESO adalah *certain*.

#### Kasus 2:

Seorang pasien laki-laki berusia 25 tahun pada tanggal 3 Desember 2013 dilaporkan mengalami efek samping obat berupa *Stevens-Johnson Syndrome* setelah dua bulan menerima pengobatan Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol untuk pengobatan TB paru kategori 1 yaitu pada tanggal 1 September 2013 sampai dengan 30 November 2013. Obat yang dicurigai sebagai penyebab ESO adalah Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol. Pada tanggal 12 Desember 2013 dilaporkan pasien sembuh. Pasien tersebut tidak mempunyai riwayat alergi. Hasil evaluasi Tim Pengkaji MESO menyimpulkan hubungan kausal antara yang dicurigai dengan manifestasi ESO adalah *possible*. (sc)

Sumber: Data Badan POM RI

## Kegiatan Farmakovigilans: Pemberian Penghargaan Kepada RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Atas Partisipasi Aktif Dalam Mendukung Program Farmakovigilans di Indonesia



Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) mempunyai tanggung jawab dalam menjamin obat dan makanan yang beredar aman, bermanfaat dan bermutu. Hal ini sejalan dengan visi Badan POM yaitu Obat dan Makanan aman, meningkatkan kesehatan masyarakat dan daya saing bangsa.

Untuk meningkatkan kesehatan masyarakat, Badan POM secara terus-menerus melakukan pengawasan obat baik sejak pre-market hingga post-market. Pengawasan post-market antara lain dilakukan dengan pemantauan aspek keamanan dalam rangka mendukung terjaminnya keselamatan pasien (*patient safety*).

Pemantauan aspek keamanan obat dilakukan dengan pemantauan dan pelaporan efek samping obat (ESO), oleh Industri Farmasi sebagai pemegang izin edar suatu produk dan juga tenaga kesehatan sebagai petugas kesehatan yang secara langsung berhubungan dengan pasien.

Untuk meningkatkan *awareness* petugas kesehatan dalam melakukan pemantauan dan pelaporan ESO, Badan POM terus berupaya melakukan sosialisasi atau *workshop* kepada petugas kesehatan. Selain itu Badan POM telah mengembangkan aplikasi pelaporan ESO secara *online* melalui *subsitus* <http://e-meso.pom.go.id>. Pada *subsitus* tersebut juga terdapat informasi keamanan obat dan beberapa kegiatan yang dilakukan oleh Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT khususnya Subdit Surveilans dan Analisis Risiko Produk Terapeutik dan PKRT, yang menangani program farmakovigilans di Indonesia.

Atas upaya yang dilakukan tersebut, telah diperoleh peningkatan laporan ESO dari tenaga kesehatan. Salah satu rumah sakit (RS) yang berpartisipasi aktif

dalam pelaporan efek samping obat (ESO) untuk mendukung program farmakovigilans di Indonesia adalah RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Pada tanggal 3 Februari 2015 yang lalu, Badan POM mengundang RSUP Dr. Hasan Sadikin untuk memperoleh penghargaan sebagai bentuk apresiasi Badan POM atas partisipasi aktif RSUP Dr. Hasan Sadikin tersebut. Penerimaan penghargaan oleh dr. Ayi Djembarsari, MARS sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Pemberian penghargaan tersebut merupakan pertama kalinya dilakukan dan ke depan pemberian penghargaan akan terus dilakukan kepada *stakeholder* yang secara konsisten mendukung dan berpartisipasi aktif dalam farmakovigilans.

Kami sangat berharap peran aktif seluruh tenaga kesehatan semakin meningkat dalam pemantauan dan pelaporan ESO, karena partisipasi aktif dari sejawat tenaga kesehatan akan sangat membantu Badan POM untuk mengetahui profil keamanan obat beredar dan sebagai pertimbangan dalam mengambil keputusan tindak lanjut regulatori terhadap suatu obat demi jaminan keamanan pasien. (mda)





**BADAN POM RI**

#### DEWAN REDAKSI BULETIN BERITA

Drs. Tengku Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm.; Drs. Arustiyono, Apt.; MPH; Dra. Nurma Hidayati, M.Epid; Dr. Suharti K.S., SpFK; Prof. Dr. Armen Muchtar, SpFK; Prof. Dr. Hedi Rosmiati, SpFK; Dr. Nafrialdi, SpPD, SpFK; Siti Asfijah Abdollah, SSI, Apt, MMedSc; Dra. Warta Br. Ginting, Apt; Megrina Dian Agustin, SSI., Apt; Rahma Dewi Handari, SSI, Apt; Reni Setiawaty, S.KM., M.Epid; Suci Yunita Sari, S.Farm., Apt.; Wilia Indarwanti, S.Farm., Apt.; Rufni; Sugianto.

#### ALAMAT REDAKSI BULETIN BERITA

Pusat MESO/Farmakovigilans Nasional  
Direktorat Pengawasan Distribusi Produk  
Terapetik & PKRT  
Badan Pengawas Obat dan Makanan RI  
Jl. Percetakan Negara No. 23 Kotak Pos  
No. 143 JAKARTA 10560  
Telp : (021) 4245459; 4244755 ext. 111,  
(021) 4244691 ext. 1072  
Fax : (021) 4243605; 42883485  
e-mail :  
pv-center@pom.go.id  
Subsite:  
<http://e-meso.pom.go.id>

## ETIKA DALAM FARMAKOVIGILANS

Jika kita mengetahui sesuatu yang dapat membahayakan kesehatan orang lain yang tidak mengetahuinya, dan kita tidak memberitahukannya adalah tidak etis.

*(To know something that is harmful to another person, who does not know, and not telling, is unethical)*

#### APA YANG PERLU DILAPORKAN ?

Setiap kejadian yang dicurigai sebagai efek samping akibat obat perlu dilaporkan, baik obat yang digunakan dalam praktik klinik sehari-hari, termasuk obat program, vaksin, dan obat baru. Laporan tidak harus didasarkan atas kepastian seratus persen adanya hubungan kausal antara efek samping dengan obat. Bila Saudara menemukan reaksi yang masih diragukan hubungannya dengan obat yang digunakan, adalah lebih baik dilaporkan daripada tidak sama sekali.

#### REAKSI-REAKSI APA YANG SEYOGYANYA DILAPORKAN ?

- Setiap reaksi efek samping yang dicurigai akibat obat. Terutama efek samping yang selama ini tidak pernah/belum pernah dihubungkan dengan obat yang bersangkutan.
- Setiap reaksi efek samping yang dicurigai akibat interaksi obat.
- Setiap reaksi efek samping serius yang:
  - ♣ Menyebabkan kematian
  - ♣ Mengancam jiwa
  - ♣ Kecacatan permanen
  - ♣ Memerlukan perawatan di rumah sakit
  - ♣ Perpanjangan waktu perawatan di rumah sakit
  - ♣ Kelainan kongenital dan atau kejadian/medis lainnya.
- Setiap reaksi ketergantungan  
Sebagai contoh klasik adalah yang berkaitan dengan obat golongan opiat; walaupun demikian berbagai obat lain dapat menimbulkan reaksi ketergantungan fisik dan atau psikis
- *Lack of efficacy* (obat dicurigai tidak berfungsi)/sub-standar/palsu

#### APA PERANAN LAPORAN EFEK SAMPING OBAT (ESO)

Setiap laporan ESO yang diterima dievaluasi oleh Badan POM RI sebagai Pusat MESO /Farmakovigilans Nasional untuk menentukan hubungan kausal produk obat yang dicurigai dengan efek samping yang dilaporkan, menggunakan kriteria yang telah ditetapkan.

Indonesia telah tercatat sebagai negara anggota dalam kegiatan WHO-UMC *Collaborating Centre for International Drug Monitoring*. Untuk itu laporan ESO di Indonesia yang diterima oleh Pusat MESO/Farmakovigilans Nasional dari Saudara, akan dikirim ke "Pusat Monitoring Efek Samping Obat Internasional" (WHO-UMC *Collaborating Centre*), di Uppsala, Swedia. Data ESO dari seluruh dunia yang dikirimkan termasuk dari Indonesia, selanjutnya akan masuk dalam data base Pusat MESO/Farmakovigilans Internasional. *Drug Regulatory Authorities* (DRAs) dari negara-negara anggota saling bertukar informasi berkaitan *drug safety* melalui portal *Vigimed* pada website WHO-UMC.

Laporan ESO yang telah dievaluasi, akan di umpan-balikan ke Sejawat dalam bentuk deskripsi *trend* laporan tiap tahunnya. Apabila ada signal dari hasil evaluasi laporan ESO, hal ini akan menjadi input bagi proses *risk-benefit assessment* dan dapat dilakukan pengkajian lebih lanjut secara komprehensif, dan dapat diambil langkah tindak lanjut regulatori yang tepat. Pusat MESO/Farmakovigilans Nasional sangat mengharapkan dan menghargai peran aktif dalam kegiatan MESO dengan cara mengirimkan laporan efek samping obat yang Saudara jumpai.