



MODUL PELATIHAN FARMAKOVIGILANS

TINGKAT DASAR



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY
2022

MODUL PELATIHAN

FARMAKOVIGILANS TINGKAT DASAR

**Badan Pengawas Obat dan Makanan
Japan International Cooperation Agency**

2022

MODUL PELATIHAN FARMAKOVIDILANS TINGKAT DASAR

Tim Penyusun:

Pengarah : Dra. Mayagustina Andarini, Apt, M.Sc.

Penanggung Jawab : Dra. Tri Asti Isnariani, Apt, M.Pharm

Tim Ahli : Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt

dr. Ahmad Hidayat, Grad, Dipl. Safety Sci., M.Sc.PH.

Kontributor:

Badan POM

1. Dra. Ega Febrina, Apt
2. Dra. Fachdiana Fidia, Apt., M.Si
3. Megrina Dian Agustin., S.Si., Apt
4. Wilia Indarwanti., S.Farm., Apt
5. Reni Setiawaty., SKM., M.Epid
6. Miyanto, S.Farm., Apt
7. Suci Kurniawati, S.K.M
8. Siti Winarsih, S.Farm., Apt.
9. Nuning Indani, S.Si, Apt

Japan International Cooperation Agency (JICA)

1. Mr. Yoshihiko Sano, M.Sc.PH., M.Sc.
2. Mr. Isamu Kuboki
3. Desny Putri Sunjaya, S.K.M
4. Vininda Gelissa Buwono, S.I.Kom.

**Badan Pengawas Obat dan Makanan
Japan International Cooperation Agency
2022**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya “**Modul Pelatihan Farmakovigilans Tingkat Dasar, Menengah dan Lanjutan**” dapat terselesaikan dengan kontribusi berbagai pihak.

Pengawasan keamanan obat beredar dilakukan melalui serangkaian aktivitas farmakovigilans. Tujuan farmakovigilans untuk meningkatkan keselamatan dan keamanan pasien yang berhubungan dalam pengobatan yang diterima dari kemungkinan kejadian yang tidak diinginkan (KTD)/efek samping obat (ESO) yang dilaksanakan melalui rangkaian aktivitas pendekstrian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping obat atau masalah lain terkait penggunaan obat.

Dalam rangka menunjang pelaksanaan aktivitas farmakovigilans, kompetensi tenaga kesehatan, karyawan industri farmasi yang berperan sebagai pelapor maupun yang bertugas di unit farmakovigilans, petugas Badan POM dan Unit Pelaksana Teknis (UPT) Badan POM, pengajar serta peneliti perlu ditingkatkan secara berkesinambungan melalui pelatihan yang terstruktur, untuk itu diperlukan modul pelatihan secara berjenjang.

Badan POM bekerja sama dengan JICA (*Japan International Cooperation Agency*) dalam proyek “Ensuring Drug and Food Safety” mengembangkan modul pelatihan farmakovigilans yang terbagi menjadi modul pelatihan tingkat dasar, tingkat menengah dan tingkat lanjutan. Sasaran pembelajaran pada Modul Pelatihan Dasar Farmakovigilans adalah tenaga kesehatan yang berinteraksi langsung dengan pasien yang mengalami KTD/ESO, karyawan industri farmasi yang berperan dalam menerima dan melaporkan KTD/ESO, serta Petugas Badan POM dan UPT BPOM, dengan persyaratan belum pernah mengikuti pelatihan farmakovigilans. Modul pelatihan farmakovigilans tingkat dasar ini menyajikan 4 topik mengenai Pengertian dan Pentingnya Farmakovigilans, Memahami KTD/ESO, Regulasi terkait Pelaporan KTD/ESO serta Cara Pelaporan KTD/ESO. Semua tahapan kegiatan dalam pelatihan ini tertuang dalam silabus yang terdapat pada awal modul dan setiap topik disajikan bentuk materi, studi kasus, dan pengayaan.

Kami berharap modul pelatihan ini dapat bermanfaat dalam membantu meningkatkan kompetensi petugas dalam melakukan aktivitas farmakovigilans. Kami menyadari bahwa panduan ini masih belum sempurna. Masukan, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diperlukan untuk penyempurnaan panduan ini. Akhir kata, kami menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada *Japan International Cooperation Agency (JICA)*, Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt dan dr. Ahmad Hidayat, Grad, Dipl. Safety Sci., M.Sc.PH. sebagai *short-term experts*, tim Farmakovigilans serta semua pihak yang berkontribusi dalam penyusunan modul ini.

Jakarta, Februari 2022
Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika,
Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Dra. Mayaguetina Andarini, Apt, M.Sc.

MODUL PELATIHAN FARMAKOVIGILANS TINGKAT DASAR

KATA PENGANTAR

Japan International Cooperation Agency (JICA) telah membantu beberapa negara melalui berbagai program dalam sektor kesehatan seperti dukungan JICA kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (Badan POM) melalui *Project for Ensuring Drug and Food Safety*.

Badan POM memiliki mandat untuk memastikan bahwa obat yang beredar memenuhi persyaratan aman, khasiat dan mutu. Secara komprehensif, Badan POM melakukan pengawasan dari tahap *pre-market* hingga *post-market* dengan menerapkan sistem farmakovigilans (PV) untuk mendeteksi, menilai, menjelaskan dan mencegah efek samping dan masalah terkait obat lainnya.

Dalam mendukung implementasi PV di Indonesia, JICA bekerja sama dengan Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Eksport Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif (Ditwas. KMEI ONPPZA) Badan POM telah sukses menyelenggarakan workshop PV untuk industri farmasi pada Februari/Maret 2020, Balai POM pada Juli 2020, dan tenaga kesehatan pada Agustus 2020, berdasarkan tiga modul PV yang telah dikembangkan antara lain Modul Farmakovigilans Dasar, Modul Farmakovigilans untuk Industri Farmasi dan Modul Farmakovigilans untuk Tenaga Profesional Kesehatan.

Saat workshop 2020, peserta mengajukan pemintaan pada Badan POM dan JICA untuk mempersiapkan materi pembelajaran PV berjenjang untuk memperdalam pemahaman mereka. Modul berjenjang tersebut diharapkan dapat membantu praktisi PV dalam meningkatkan kompetensi PV mereka seperti kualitas dan kuantitas pelaporan kejadian yang tidak diinginkan (KTD)/efek samping obat (ESO) secara terus menerus, sehingga mampu memperkuat aktivitas PV di fasilitas kesehatan dan industri farmasi. Berdasarkan hal tersebut, JICA, Badan POM, serta dua *short-term experts* yaitu Prof. Dr. Zullies Ikawati dan dr. Ahmad Hidayat telah melakukan *gap analysis* dan mengembangkan "**Modul Pelatihan Farmakovigilans Tingkat Dasar, Menengah dan Lanjutan**".

Modul-modul ini dapat digunakan oleh Badan POM, Unit Pelaksana Teknis (UPT) BPOM dan praktisi PV lainnya dari industri farmasi, tenaga kesehatan, dan juga ilmuwan/peneliti, yang memiliki latar belakang dan implementasi PV yang berbeda dalam kegiatannya.

Kami berharap semua *stakeholders* yang terlibat dalam kegiatan PV di Indonesia dapat memperdalam pemahamannya tentang semua informasi dalam modul-modul ini serta meningkatkan kemampuan mereka dalam memastikan aspek keamanan obat yang beredar di Indonesia. Untuk lebih memahami modul-modul ini, diharapkan pelatihan terkait dapat diberikan kepada semua praktisi PV di Indonesia.

Jakarta, Februari 2022



Yoshihiko Sano, M.Sc.PH, M.Sc.

Chief Officer of the JICA Project for Ensuring Drug and Food Safety

Daftar Isi

Kata Pengantar	i
Daftar isi	iii
Daftar Singkatan	iv
Pengantar Modul.....	vi
Panduan Penilaian.....	vii
Silabus Pelatihan Dasar Farmakovigilans.....	viii
Topik 1	
PENGERTIAN DAN PENTINGNYA FARMAKOVIGILANS	1
Topik 2	
MEMAHAMI KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/EFEK SAMPING OBAT	23
Topik 3	
REGULASI TERKAIT PELAPORAN KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/ EFEK SAMPING OBAT	29
Topik 4	
CARA PELAPORAN KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/EFEK SAMPING OBAT.....	45
Daftar Referensi	67

Daftar Singkatan

ADE	Adverse Drug Event
ADR	Adverse Drugs Reaction
AE	Adverse Events
ALT	Aspartate aminotransferase
AST	Alanine aminotransferase
BPOM	Badan Pengawas Obat dan Makanan
CIOMS	The Council for International of Medical Sciences
ESO	Efek Samping Obat
Fasyankes	Fasilitas Pelayanan Kesehatan
ICSR	Individual Case Safety Report
JICA	Japan International Cooperation Agency
KFT	Komite Farmasi dan Terapi
KMEI ONAPZZA	Keamanan, Mutu, dan Eksport Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif
KTD	Kejadian Tidak Diinginkan
MESO	Monitoring Efek Samping Obat
NPC	National Pharmacovigilance Center
PIDM	Program for International Drug Monitoring
Perka Badan POM RI	Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
PKPO	Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat

PMK	Peraturan Menteri Kesehatan
PPA	Profesional Pemberi Asuhan
Puskesmas	Pusat Kesehatan Masyarakat
PV	Pharmacovigilance
RS	Rumah Sakit
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SNARS	Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit
SPO	Standar Prosedur dan Operasi
UMC	Uppsala Monitoring Center
Unit PV	Unit Farmakovigilans
UPT BPOM	Unit Pelaksana Teknis Badan Pengawas Obat dan Makanan
WHO	World Health Organization

PENGANTAR MODUL

1. Sasaran pembelajar Modul Pelatihan Farmakovigilans Tingkat Dasar adalah
 - a. tenaga kesehatan yang berinteraksi langsung dengan pasien yang mengalami KTD/ESO
 - b. karyawan industri farmasi yang berperan dalam menerima dan melaporkan KTD/ESO
 - c. Petugas Badan POM dan UPT BPOM yang belum pernah mengikuti pelatihan farmakovigilans
2. Modul Pelatihan Farmakovigilans Tingkat Dasar terdiri dari 4 topik, yang akan diberikan dalam 1 (satu) hari pelatihan
3. Setiap topik akan diberikan dalam bentuk tatap muka, daring ataupun e-learning dengan waktu pembelajaran sesuai dengan yang tercantum pada silabus. Total waktu pembelajaran untuk ke empat topik adalah 360 menit.
4. Asesmen/penilaian akan dilakukan sebelum dan sesudah mengikuti modul pelatihan
5. Peserta akan dapat sertifikat per modul setelah lulus asesmen
6. Setiap topik modul farmakovigilans terdiri dari
 - a. Teori
 - b. Studi kasus
 - c. Pengayaan

PANDUAN PENILAIAN

Konteks Penilaian

1. Penilaian dilakukan pada aspek pengetahuan dan sikap kerja dalam melaksanakan unit kompetensi ini.
2. Penilaian dapat dilakukan penggerjaan soal dalam bentuk *multiple choice questions (MCQ)*, sebanyak 20 soal
3. Kriteria kelulusan adalah jika nilai 70 dari skor 100

Persyaratan kompetensi: tidak ada

Kemampuan yang harus dimiliki sebelumnya : tidak ada

SILABUS PELATIHAN FARMAKOVIGILANS TINGKAT DASAR

Unit Kompetensi : Memahami pentingnya Farmakovigilans dan

Pelaporan KTD/ESO

Perkiraan Waktu : 360 menit

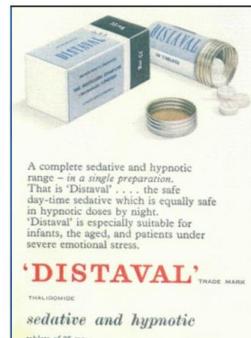
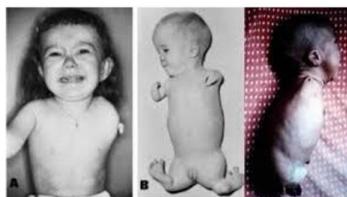
Elemen Kompetensi	Indikator	Penilaian	Bentuk dan Metode Pembelajaran	Beban Waktu Pembelajaran	Media/Obyek Pembelajaran	Referensi	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(10)	(11)
PENGERTIAN DAN PENTINGNYA FARMAKOVIGILANS	Peserta mengetahui tentang pengertian, latar belakang, tujuan, ruang lingkup farmakovigilans	MCQ	10	Tutorial, Studi kasus, dan Diskusi	90 menit	Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 18, 25
	Peserta mengenal berbagai terminologi standar dan definisi yang digunakan dalam pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam sistem farmakovigilans	MCQ	5			Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	
	Peserta memahami pentingnya farmakovigilans	MCQ	10			Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	
MEMAHAMI KTD/ESO	Peserta mengetahui tentang pengertian Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dan Efek Samping Obat (ESO)	MCQ	15	Tutorial, Studi kasus, dan Diskusi	60 menit	Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	1, 5, 10, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 25
	Peserta mengetahui perlunya pelaporan KTD/ESO	MCQ	10			Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer,	

Elemen Kompetensi	Indikator	Penilaian			Bentuk dan Metode Pembelajaran	Beban Waktu Pembelajaran	Media/Obyek Pembelajaran	Referensi
		Teknik	Bobot (%)	(4)				
REGULASI TERKAIT PELAPORAN KTDIESO	Peserta mengetahui tentang regulasi yang digunakan sebagai landasan hukum terkait pelaporan kejadian Tidak Dinginkan (KTD) dan Efek Samping Obat (ESO)	MCQ	15		Tutorial, Studi kasus, dan Diskusi	90 menit	Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	13, 14, 15, 20, 21, 22
CARA PELAPORAN KTDIESO	Peserta mengetahui peran dan tanggungjawab tenaga kesehatan dalam melaporkan KTDIESO	MCQ	10				Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	
CARA PELAPORAN KTDIESO	Peserta mendapatkan gambaran macam KTDIESO yang dapat dijumpai di lapangan dan perlu dilaporkan	MCQ	10		Tutorial, Studi kasus, dan Praktek pelaporan KTDIESO, Diskusi	120 menit	Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	11, 14, 19, 24, 25
CARA PELAPORAN KTDIESO	Peserta mengetahui alur dan cara melaporkan KTDIESO	MCQ	10				Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	
CARA PELAPORAN KTDIESO	Peserta termotivasi untuk melaporkan KTDIESO	MCQ	5				Presentasi PPT, Laptop, LCD viewer, Screen	

Topik 1 :
PENGERTIAN DAN
KEPENTINGAN
FARMAKOVIGILANS

Sejarah yang Mengawali Farmakovigilans

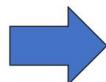
- Tragedy Thalidomide pada tahun 1950an
- Kecacatan janin yang disebut "phocomelia" terjadi pada bayi yang dilahirkan pada periode itu, terjadi kecacatan pada anggota badan, seperti kura-kura



Salah satu brand obat yang mengandung thalidomide

- Awal 1950-an, perusahaan Grünenthal di Jerman mengembangkan obat baru yang dimaksudkan untuk digunakan sebagai obat penenang bagi manusia, yaitu **thalidomide**.
- Pada saat Thalidomide dipasarkan, obat itu diiklankan dapat mengobati berbagai kondisi lain seperti pilek, mual flu, dan (yang sangat penting) mual di pagi hari pada wanita hamil.
- Pada bulan Juli 1956, Thalidomide dilisensikan untuk dijual bebas tanpa perlu resep dokter.
- Tahun 1957, 14 perusahaan farmasi yang berbeda tertarik untuk membeli lisensi dari Chemie Grünenthal untuk memproduksi dan menjual produk yang sama di 46 negara di seluruh dunia di bawah setidaknya 37 merk yang berbeda

Apa yang Terjadi ?



Tahun 1960-an banyak bayi lahir cacat



Distaval (thalidomide) Produksi Chemie Grünenthal GmbH's British counterpart, 1958–1962 (Source: Science Museum Group Collection)

“Distaval can be given with complete safety to pregnant women and nursing mothers without adverse effect on mother or child.”

Informasi saat itu tentang obat ini



Thalidomide survivors Darren Mansell and Louise Medus (Image: SWNS)

- Selama uji coba yang hanya dilakukan pada hewan, obat itu dianggap 90% tidak berbahaya bagi manusia.
- Salah satu contoh obat yang cukup banyak digunakan saat itu adalah Divastal, di mana salah satu informasi yang beredar saat itu menyatakan bahwa obat tersebut aman bagi wanita hamil dan menyusui
- Namun kemudian dijumpai bahwa bayi-bayi yang lahir pada periode tahun tersebut (1960an) banyak yang mengalami kecacatan yang disebut “**phocomelia**”, di mana terjadi abnormalitas terutama pada anggota badan
- Beberapa diantara mereka ada yang kecacatannya cukup berat hingga tidak bertahan hidup, tetapi sebagian yang lain ada yang bisa bertahan sampai dewasa, dan tentunya tidak mudah hidup dengan kecacatan demikian

Perlu waktu 5 Tahun

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

W. G. McBRIDE.

* * * In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Artikel McBride di Jurnal Lancet tahun 1961 yang pertama kali mengungkap dugaan efek thalidomide dengan kecacatan bayi lahir pada saat itu

- Pada awalnya (tahun 1960) ada sejumlah kecil kasus kelahiran cacat dan petugas medis menyalahkan banyak hal, tetapi tidak satupun dari mereka yang benar-benar melihat thalidomide sebagai penyebab potensial.
- Pada tahun 1961, jumlah anak yang lahir dengan kelainan tersebut meningkat dan Dokter mulai mengamati konsumsi ibu hamil yang mempengaruhi anak mereka.
- Ternyata semua wanita itu memiliki perilaku yang sama, mereka semua mengkonsumsi thalidomide selama kehamilan mereka.
- Dr McBride adalah yang pertama kali mengungkap dugaannya terkait dengan hubungan konsumsi thalidomide dengan kejadian abnormalitas bayi yang lahir pada masa itu, dan dimuat di **Jurnal Lancet**
- Dibutuhkan waktu **5 tahun** sampai dunia benar-benar mencapai kesimpulan bahwa thalidomide adalah penyebabnya, dan ini karena thalidomide dapat menyebabkan malformasi dan komplikasi yang bervariasi pada bayi yang dilahirkan.

Lesson learned

- **Apa pelajaran yang dapat diperoleh dari tragedy Thalidomide ?**
 - Ada risiko yang **tidak terdeteksi** ketika produk obat disetujui untuk dipasarkan
- **Mengapa risiko tersebut tidak terdeteksi pada saat obat diuji klinik ?**
 - Thalidomide tidak pernah diujikan pada wanita hamil
 - Durasi uji klinik mungkin tidak cukup panjang untuk mengamati efek samping yang tertunda
 - Populasi uji klinik terbatas pada kriteria tertentu (usia, jenis kelamin, status kehamilan/menyusui, dll), sehingga tidak bisa mendeteksi efek samping yang mungkin terjadi pada populasi di luar kriteria subyek uji klinik

- Perlu diketahui bahwa pelaksanaan suatu uji klinik harus mengacu pada **Good Clinical Practice** dengan desain uji yang sahih. Uji klinik umumnya dilakukan pada **jumlah subyek terbatas** sesuai dengan hitungan jumlah subyek yang disyaratkan.
- Subyek yang dilibatkan adalah mereka yang memenuhi **kriteria inklusi dan eksklusi tertentu** untuk meningkatkan validitas internal suatu uji klinik dengan meminimalkan sebanyak mungkin faktor perancu.
- Karena aspek etika, suatu uji klinik umumnya menggunakan kriteria usia dewasa, suatu rentang usia yang risikonya paling rendah, kecuali jika obat ujinya digunakan untuk populasi dengan usia khusus misalnya anak-anak atau lanjut usia.
- Parameter efikasi dan keamanan obat uji diamati selama uji klinik pada subyek uji dalam durasi waktu yang terbatas, sesuai dengan indikasi obat ujinya. Dengan demikian, sangat mungkin bahwa suatu kejadian yang tidak diinginkan (KTD) dari suatu obat belum terdeteksi pada saat uji klinik Fase 1 sampai 3. Apalagi jika KTD tersebut termasuk yang jarang terjadi.
- Demikian juga, jika obat setelah dipasarkan digunakan pada pasien dengan usia di luar rentang usia subyek uji klinik atau pada populasi di luar kriteria inklusi, maka boleh jadi ada KTD yang tidak terdeteksi pada uji klinik, namun muncul setelah digunakan pada subyek lanjut usia atau pada wanita hamil.

Uji Klinik pada Manusia



- Penemuan dan pengembangan obat baru diawali dari suatu penelitian awal secara preklinik yang melibatkan uji in vitro dan in vivo, yang umumnya menggunakan hewan coba, baik utk efikasi maupun keamanan/toksitas.
- Jika kandidat obat lolos pada uji preklinik, maka dapat diteruskan untuk diujikan pada manusia, yang dimulai dengan Uji Klinik fase 1 untuk memastikan keamanan pemakaian pada manusia. Jika dipastikan aman melalui Uji Klinik fase 1, maka kandidat obat dapat diteruskan untuk Uji Klinik fase 2.
- Uji Klinik fase 2 dilakukan pada populasi sesuai dengan indikasi penyakitnya, dan dilakukan untuk optimalisasi dosis yang dapat memberikan efek optimal pada manusia, dan sekaligus dilihat keamanannya pada pasien. Jumlah subyeknya umumnya masih terbatas 90-300 orang.
- Jika hasil pada Uji Klinik fase 2 dapat memastikan efikasi dan keamanan pada dosis tertentu, maka dapat dilanjutkan dengan Uji Klinik fase 3, yang dapat dibandingkan dengan obat standar atau placebo untuk konfirmasi efeknya, dengan jumlah subyek uji yang lebih besar (skala ribuan hingga puluhan ribu orang).

Uji Klinik vs Praktek Klinik ?

Parameter	Uji Klinik (RCT)	Praktek klinik
Jumlah subyek	Puluhan, ratusan, atau ribuan (jika skala multinasional)	Ratusan ribu sampai Jutaan
Lama penggunaan obat dan pengamatan	Relatif pendek, minggu – bulan, jarang yang tahunan	Minggu hingga tahunan (utk penyakit kronis)
Kriteria populasi	Lebih homogen, dibatasi oleh kriteria tertentu (usia, jenis kelamin, komorbiditas, dll)	Heterogen, mungkin melibatkan semua populasi
Dosis	Tertentu	Bervariasi
Pengobatan lain	Dibatasi, umumnya dihindarkan	Mungkin menggunakan obat-obat lain, polifarmasi
Kejadian KTD	Diawasi dan dicatat, dan dilakukan penanganan selama uji klinik	Tidak selalu diawasi, terutama KTD yang jarang terjadi

- Dapat dilihat dari tabel di atas bahwa kondisi pada uji klinik suatu obat tidak sama dengan kondisi pada saat obat tersebut telah digunakan pada masyarakat luas.
- Pada kenyataannya, obat setelah dipasarkan tidak hanya digunakan pada orang yang sesuai dengan kriteria uji klinik, tetapi dengan kriteria populasi yang sangat heterogen.
- Karena itulah sangat penting dilakukan pengawasan keamanan pasca pemasaran, yaitu setelah obat dipasarkan
- Uji klinik pasca pemasaran sering disebut **uji klinik fase 4**, atau *Post Marketing Surveillance*, yang merupakan bagian dari kegiatan Farmakovigilans.

Lesson learned

- Dapatkah hal ini terjadi lagi pada produk obat lain ?
 - Ya, bisa saja terjadi jika tidak ada aktivitas pemantauan yang tepat terhadap keamanan obat
 - Banyak obat yang ditarik dari peredaran setelah dipasarkan karena adanya laporan terkait dengan efek samping obat. Apa contohnya?

- Kejadian tragedi thalidomide tidak mustahil dapat terjadi lagi dengan obat-obat lain jika tidak ada system yang terbangun untuk pengawasan obat pasca pemasaran.
- Karena itulah kemudian pada tahun 1968, WHO mendirikan suatu program yaitu **Program for International Drug Monitoring (PIDM)** yang menyediakan forum bagi negara anggota WHO untuk berkolaborasi dalam pemantauan keamanan obat, dan terutama untuk mengidentifikasi dan menganalisis sinyal reaksi obat merugikan yang baru ditemukan, yang berasal dari data yang dikirimkan ke database global WHO tentang **individual case safety report (ICSR)** oleh negara-negara anggota.
- Dari adanya tragedy thalidomide tersebut itulah kemudian dikembangkan system Farmakovigilans yang terus berkembang hingga sekarang.

Contoh Obat yang Ditarik dari Peredaran Setelah Ada Laporan KTD/ESO

Nama Obat	Indikasi	Efek Samping	Tahun Persetujuan Edar	Tahun Penarikan
Accutane/ Isotretinoin	Jerawat	Meningkatkan resiko kecacatan pada janin, Keguguran dan kelahiran bayi prematur bila dikonsumsi oleh ibu hamil, Inflammatory Bowel Disease, Keinginan Bunuh Diri	1982	2009
Rimonaban	Anti-obesitas	Depresi Berat	2006	2009
Terfenadin	Anti-alergi	Efek toksik pada ritme jantung	1985	1997
Baycol/ Cerivastatin	Penurun Kadar Kolesterol Darah	Rhabdomiolisis yang dapat berkembang ke kegagalan ginjal, 52 orang dilaporkan meninggal, ditambah 12 orang meninggal ketika dikonsumsi bersama dengan Lopid	1998	2001
Meridia/ Sibutramin	Penekan Nafsu Makan	Meningkatkan resiko gangguan kardiovaskuler dan stroke	1997	2010

Nama Obat	Indikasi	Efek Samping	Tahun Persetujuan Edar	Tahun Penarikan
Rezulin/ Troglitazon	Antidiabetes dan antiinflamasi	Sekitar 60 orang meninggal, 90 orang mengalami kegagalan fungsi hepatic, dan sebanyak 3500 orang mengalami efek samping lainnya yang berat	1997	2000
Serzone/ Nefazodon	Antidepresi	Kegagalan fungsi hepatic yang beresiko dilakukan tidak transplantasi dan dapat menyebakan kematian	1994	2007
Vioxx/Rofecoxib	Penghilang Nyeri	Meningkatkan resiko serangan jantung dan stroke, diduga kuat sebagai penyebab sekitar 27785 orang mengalami kematian akibat serangan jantung atau berhentinya fungsi organ jantung	1999	2004

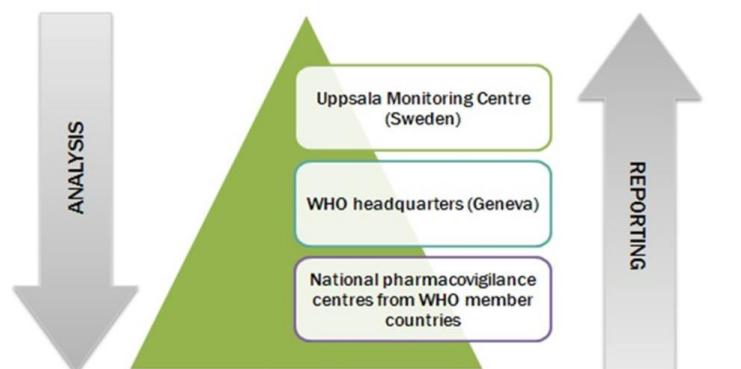
Contoh obat-obat yang ditarik dari peredaran setelah mendapatkan ijin edar adalah bukti yang menunjukkan pentingnya melakukan pemantauan pasca pemasaran untuk menjamin keselamatan manusia dalam penggunaan obat.

DEFINISI FARMAKOVIGILANS

Pharmacon (bhs Yunani) = Obat
Vigilare (bhs Latin) =to keep awake /waspada

Ilmu dan kegiatan berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman dan pencegahan efek samping atau masalah terkait obat lainnya.

- Definisi Farmakovigilans dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans Dasar BPOM dan JICA tahun 2020, halaman 10.
- Di banyak negara, dibentuk **Pusat Farmakovigilans Nasional**, yakni lembaga yang diakui pemerintah (masuk dalam sistem yang terintegrasi) di dalam suatu negara yang memiliki keahlian klinis dan ilmiah dalam mengumpulkan, menggabungkan, menganalisis dan memberikan saran terhadap semua informasi yang berkaitan dengan keamanan obat.
- Di Indonesia, bertindak sebagai Pusat Farmakovigilans Nasional adalah BPOM, tepatnya dikoordinasi oleh **Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif (KMEI ONAPPZA)**. Pusat farmakovigilans nasional ini mengumpulkan informasi tentang kejadian tidak diinginkan (KTD) suatu obat atau vaksin, menggunakan metodologi yang sudah standar.
- Pada Juni 2021, 145 negara telah bergabung dengan program ini, dan lebih dari 26 anggota asosiasi sedang menunggu kesesuaian antara format pelaporan nasional dan internasional.



Skema WHO Program for International Drug Monitoring

- **WHO Program for International Drug Monitoring (PIDM)**, yang saat ini dikoordinasikan melalui **Uppsala Monitoring Center (UMC)** di Swedia, telah menyusun suatu sistem internasional untuk mendeteksi reaksi samping obat yang sebelumnya tidak diketahui.
- BPOM bertanggung jawab untuk melaporkan reaksi samping obat khususnya yang jarang atau sinyal baru, yang sebelumnya tidak diketahui atau tidak terdokumentasi dengan baik, kepada UMC sehingga mereka bisa memantauanya dalam skala global
- Informasi terkait Uppsala Monitoring Center dapat diakses pada website : <https://who-umc.org/>



Program ini terdiri dari 3 bagian jejaring :

1. Pusat Farmakovigilans nasional (*National Pharmacovigilance Center/NPC*) dari negara-negara anggota WHO bertanggung jawab atas laporan kasus yang dikirim ke database WHO ICSR (dikelola oleh **Uppsala Monitoring Center** (UMC) di Swedia);
2. Uppsala Monitoring Center (UMC) membawahi program WHO antara lain:
 - a. mengumpulkan, menilai dan mengkomunikasikan informasi dari negara-negara anggota tentang manfaat, bahaya, efektivitas dan risiko obat-obatan
 - b. berkolaborasi dengan negara-negara anggota dalam pengembangan dan praktik farmakovigilans
 - c. memperingatkan badan otoritas obat di negara anggota tentang potensi masalah keamanan obat melalui proses peringatan/sinyal WHO
3. Kantor pusat WHO di Jenewa, Swiss bertanggung jawab atas masalah kebijakan.

Farmakovigilans : RUANG LINGKUP

- Ruang lingkup yang menjadi perhatian dalam farmakovigilans meliputi:
 - Obat
 - Produk biologi (produk darah, vaksin, produk rekombinan biosimilar)
 - Obat herbal
 - Obat tradisional dan suplemen kesehatan
 - Alat kesehatan

Catatan: Kegiatan farmakovigilans pada modul ini dibatasi untuk **obat** dan **produk biologi (termasuk vaksin)**

Farmakovigilans : Permasalahan yang berkaitan

- Ruang lingkup permasalahan yang berkaitan dengan ilmu farmakovigilans meliputi:
 1. Obat substandar dan obat palsu.
 2. Kesalahan pengobatan (medication error)
 3. Laporan tentang kurangnya khasiat obat (lack of efficacy)
 4. Penggunaan obat dengan indikasi yang tidak disetujui sehingga laporan kasus keracunan akut dan kronis tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat
 5. Penilaian angka kematian akibat penggunaan obat
 6. Penyalahgunaan obat
 7. Interaksi dengan obat lain dan makanan

Ruang lingkup dan permasalahan yang berkaitan dengan Farmakovigilans dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans Dasar BPOM dan JICA tahun 2020, halaman 10. Sebagai tambahan informasi, pelaporan AE pada obat herbal dan suplemen ditujukan pada **Direktorat Pengawasan Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan BPOM**, sedangkan pelaporan alkes pada Kementerian Kesehatan.

TUJUAN FARMAKOVIGILANS

- 1) Meningkatkan perawatan dan keselamatan pasien khususnya dalam penggunaan obat dan seluruh intervensi pengobatan;
- 2) Meningkatkan kesehatan dan keamanan masyarakat khususnya dalam penggunaan obat;
- 3) Menemukan masalah terkait dengan penggunaan obat dan menyampaikan temuan tersebut pada saat yang tepat;
- 4) Memberikan kontribusi dalam penilaian manfaat, bahaya, khasiat, dan risiko obat untuk mencegah dampak yang merugikan dan untuk memaksimalkan manfaat obat tersebut;
- 5) Mendorong penggunaan obat yang aman, rasional dan lebih efektif (termasuk biaya yang efisien);
- 6) Meningkatkan pemahaman, pendidikan, dan pelatihan klinis dalam farmakovigilans dan komunikasi yang efektif dengan masyarakat

- Tujuan Farmakovigilans dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans Dasar BPOM dan JICA tahun 2020, halaman 9-10
- Dari tujuan farmakovigilans, dapat dipahami bahwa farmakovigilans sangat penting untuk untuk mencegah atau mengurangi kerugian/risiko yang dialami oleh pasien terkait dengan penggunaan obat.

Studi Kasus 1

Seorang anak (10 thn), BB 60 kg, dirawat di RS karena didiagnosa ada infeksi saluran cerna, dengan keluhan muntah, nyeri perut, mulai ada demam. Tekanan darah 110/70, detak jantung 110 kali per menit, dan laju pernafasan 22 kali per menit. Dokter meresepkan :

- Infus RL (Ringer Lactat) 20 tetes per menit.
- Injeksi Cefotaxim 1 Gram Per 12 jam.
- Paracetamol 3 X 1 Tablet.
- L-BIO 2 Kali 1 sachet.
- Tablet Zink 1X1 Tablet.

Setelah masuk kamar rawat, seorang perawat memberikan infus, disertai suntikan cefotaxim. Selang 3 menit dari penyuntikan, pasien mengeluh kesakitan pada dadanya dan panas di tempat suntikan. Tak berapa lama pasien merasa mulus dan ingin BAB tapi ketika sampai di kamar mandi tidak keluar, dan semakin kesakitan di dada. Ketika Kembali ke bed, pasien muntah cairan kuning, kejang dengan mata membelalak ke atas. Ketika diberikan pertolongan pompa dada oleh perawat, pasien tidak tertolong dan meninggal.

Kasus ini terjadi riil di sebuah rumah sakit di pulau Jawa.

Dari kasus ini, ada beberapa hal yang dapat dipelajari terkait dengan aktivitas farmakovigilans, sbb:

- Kejadian apa yang sesuai dengan terminologi farmakovigilans?
- KTD apa yang terjadi pada kasus tersebut ?
- Apa bedanya AE/KTD dan ADR/ESO ?
- Apakah termasuk KTD serius atau parah? Atau keduanya? Apa perbedaannya?
- Apa contoh lain KTD serius dan/atau parah ?
- Apakah KTDnya sudah dapat diduga ?

BEBERAPA ISTILAH DALAM TERMINOLOGY FARMAKOVIGILANS

a. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) /(*Adverse Event/AE*)

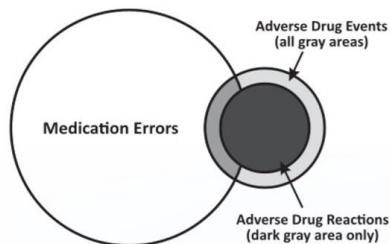
Kejadian Tidak Diinginkan adalah segala kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.

b. Efek Samping Obat (ESO)/(*Adverse Drug Reaction/ADR*)

Efek Samping Obat adalah semua respons terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis.

- Ada perbedaan mendasar antara *Adverse event (AE)* atau Kejadian Tak Diinginkan (KTD) dengan *Adverse Drug Rection (ADR)/Efek Samping Obat (ESO)*, dalam hal ini adalah terkait dengan **hubungan kausalitasnya**
- Dalam hal pelaporan KTD ke Pusat Farmakovigilans Nasional, tidak harus dianalisis secara mendalam terkait dengan kausalitasnya, namun yang penting adalah tetap dilaporkan dengan mengikutkan data minimal pelaporan.
- Klasifikasi KTD/ESO akan dibahas lebih rinci pada Topik 3, dan tentang cara pelaporannya akan dibahas lebih detail pada Topik 4.

Hubungan ADR dengan AE



Gambar 1-1. Hubungan istilah-istilah utama dalam pemberian obat.
Dicetak ulang dengan izin dari Nebeker JR, Barach P, Samore MH.
Mengklarifikasi kejadian obat merugikan: panduan dokter untuk terminologi, dokumentasi, dan pelaporan. Ann Intern Med 2004; 140: 795-801.

- Gambar di atas menunjukkan hubungan antara kejadian **Medication Error** (Kesalahan pengobatan) dengan AE/KTD dan ADR/ESO.
- Medication error atau kesalahan pengobatan adalah kegagalan yang tidak disengaja dalam proses pemberian obat yang mengarah ke, atau berpotensi menyebabkan, membahayakan pasien.
- Penyebab paling umum yang dapat dicegah dari kejadian yang tidak diinginkan dalam praktik pengobatan ini adalah: kesalahan dalam peresepan, peracikan obat/dispensing, penyimpanan, penyiapan dan pemberian obat adalah dan menimbulkan beban kesehatan masyarakat yang besar.
- Sebagian kejadian dari medication error adalah **Adverse Event** atau kadang disebut **Adverse Drug Event**.
- Sebagian kejadian **Adverse Event** adalah **Adverse Drug Reaction** setelah hubungan kausalitasnya dipastikan

Studi Kasus 1

Seorang anak (10 thn), BB 60 kg, dirawat di RS karena didiagnosa ada infeksi saluran cerna, dengan keluhan muntah, nyeri perut, mulai ada demam. Tekanan darah 110/70, detak jantung 110 kali per menit, dan laju pernafasan 22 kali per menit. Dokter meresepkan :

- Infus RL (Ringer Lactat) 20 tetes per menit.
- Injeksi Cefotaxim 1 Gram Per 12 jam.
- Paracetamol 3 X 1 Tablet.
- L-BIO 2 Kali 1 sachet.
- Tablet Zink 1X1 Tablet.

Setelah masuk kamar rawat, seorang perawat memberikan infus, disertai suntikan cefotaxim. Selang 3 menit dari penyuntikan, pasien mengeluh kesakitan pada dadanya dan panas di tempat suntikan. Tak berapa lama pasien merasa mulus dan ingin BAB tapi ketika sampai di kamar mandi tidak keluar, dan semakin kesakitan di dada. Ketika Kembali ke bed, pasien muntah cairan kuning, kejang dengan mata membelalak ke atas. Ketika diberikan pertolongan pompa dada oleh perawat, pasien tidak tertolong dan meninggal.

Kembali pada kasus di atas, pertanyannya :

- KTD apa yang terjadi pada kasus tersebut ?
- Apakah termasuk KTD serius atau parah? Atau keduanya? Apa perbedaannya?
- KTD yang terjadi adalah **syok anafilaksis** akibat infus Cefotaxim, dan pasien tidak dapat diselamatkan.
- Syok anafilaksis, apalagi menyebabkan kematian, adalah termasuk **KTD serius**, yang berimplikasi kepada pelaporannya. Reaksi semacam ini **harus segera dilaporkan** ke Pusat Farmakovigilans/ MESO Nasional Badan POM.
- Penjelasan tentang keseriusan dan keparahan KTD/ESO dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans untuk Tenaga Profesional Kesehatan yang diterbitkan BPOM dan JICA, tahun 2020, halaman

KTD Serius atau Parah (*severe*) ?

- **KTD serius tidak sama dengan parah (severe)**

- “Keparahan” digunakan untuk menggambarkan intensitas dari kejadian tertentu (ringan, sedang atau berat) serta dapat memiliki signifikansi medis (seperti sakit kepala parah).
- “Keseriusan” didasarkan pada kriteria pasien/peristiwa dari suatu tindakan medis yang dapat berfungsi sebagai panduan untuk pelaporan

- **KTD Serius adalah yang :**

- ✓ mengakibatkan kematian,
- ✓ mengancam jiwa,
- ✓ membutuhkan rawat inap atau perpanjangan waktu rawat inap,
- ✓ mengakibatkan kecacatan yang persisten, atau
- ✓ menyebabkan kelainan kongenital/cacat pada kelahiran
- ✓ menyebabkan kejadian medis lainnya

- Istilah **serius** dan **parah (severe)** dalam KTD perlu dipahami perbedaannya.
- Severe atau parah menggambarkan intensitas kejadian suatu gejala, misal terjadi sakit kepala, bisa terjadi dengan intensitas ringan, sedang atau berat. Namun demikian, kejadian tersebut tidak sampai mengancam jiwa.
- Sedangkan keseriusan suatu KTD umumnya dikaitkan dengan kemungkinannya mengancam jiwa sehingga memerlukan tindakan perawatan atau tindakan medis tertentu.
- Tingkat keseriusan digunakan sebagai panduan untuk merumuskan peraturan kewajiban melapor pada pihak yang berwenang.
- Pertimbangan medis dan ilmiah harus dilakukan dalam memutuskan apakah kejadian tersebut serius atau parah, yang perlu segera dilaporkan, atau memerlukan tindakan medis tertentu.

Apa contoh KTD serius dan/atau parah ?

Jenis kejadian tak diinginkan	Serius	Parah
Bronkospasme akibat reaksi syok anafilaksis sehingga harus dirawat di RS	V	V
Kejang setelah minum obat, tetapi tidak sampai dirawat di RS	-	V
Terjadi mual dan muntah pada malam hari dan dibawa ke RS dan rawat inap	V	-
Vertigo setelah meminum obat antiepilepsi	-	-
Gagal jantung akibat mengkonsumsi obat antibiotic makrolida dan antiaritmia secara bersamaan yang memperlama perawatan pasien di RS	V	V
Spina bifida pada bayi yang lahir dari ibu yang mengkonsumsi Na valproate sehingga harus dirawat di RS	V	V

- Tenaga kesehatan perlu memahami sifat dari KTD terkait dengan keseriusan dan keparahannya.
- Beberapa KTD mungkin bersifat parah sekaligus serius, atau serius walau tidak parah, dan sebaliknya. Atau tidak serius dan tidak parah.

Studi Kasus 1

Seorang anak (10 thn), BB 60 kg, dirawat di RS karena didiagnosa ada infeksi saluran cerna, dengan keluhan muntah, nyeri perut, mulai ada demam. Tekanan darah 110/70, detak jantung 110 kali per menit, dan laju pernafasan 22 kali per menit. Dokter meresepkan :

- Infus RL (Ringer Lactat) 20 tetes per menit.
- Injeksi Cefotaxim 1 Gram Per 12 jam.
- Paracetamol 3 X 1 Tablet.
- L-BIO 2 Kali 1 sachet.
- Tablet Zink 1X1 Tablet.

Setelah masuk kamar rawat, seorang perawat memberikan infus, disertai suntikan cefotaxim. Selang 3 menit dari penyuntikan, pasien mengeluh kesakitan pada dadanya dan panas di tempat suntikan. Tak berapa lama pasien merasa mulus dan ingin BAB tapi ketika sampai di kamar mandi tidak keluar, dan semakin kesakitan di dada. Ketika Kembali ke bed, pasien muntah cairan kuning, kejang dengan mata membelalak ke atas. Ketika diberikan pertolongan pompa dada oleh perawat, pasien tidak tertolong dan meninggal.

Kembali kepada kasus di atas:

- Apakah KTD pada Kasus 1 (syok anafilaksis karena cefotaxime) sudah pernah dilaporkan dalam literatur ?
- Apakah KTD tersebut tercantum dalam ***Summary of product characteristic*** atau leaflet obat ? Atau ***Investigational Medicinal Product*** (jika masih dalam uji klinik) ?
- Apakah termasuk KTD yang terduga (***Expected Adverse Drug Reaction***) atau tidak terduga (***Unexpected Adverse Drug Reaction***) ?

EFEK SAMPING OBAT yang TERDUGA DAN TIDAK TERDUGA

Expected Adverse Drug reaction : setiap kejadian yang merugikan/tak diinginkan dimana terdapat kemungkinan yang wajar bahwa obat tersebut menyebabkan efek samping. Dalam hal ini umumnya sudah ada bukti yang menunjukkan hubungan sebab akibat antara obat dan efek samping, misalnya sudah dilaporkan dalam literatur.

Unexpected Adverse Drug Reaction: reaksi merugikan yang sifat atau tingkat keparahannya tidak tercantum dalam informasi produk yang disetujui otoritas regulatori (Badan POM) atau tidak dapat diperkirakan dari karakteristik obat.

- Dalam kasus syok anafilaksis akibat cefotaxim, KTD tersebut termasuk yang bisa diduga sebelumnya (**Expected adverse drug reaction**), karena sudah pernah dilaporkan kejadiannya dalam literatur dan sudah dicantumkan dalam leaflet produknya.
- Contoh satu sumber literatur adalah artikel dari Krishnan BS, Jaiswal KM, Dudhgaonkar S, Raghute LB. Anaphylactic reaction following injection cefotaxime sodium. *J Pharmacol Pharmacother* [serial online] 2021; 12:137-9.
- Akses <http://www.jpharmacol.com/text.asp?2021/12/3/137/331095>
- Penjelasan tentang **expected** dan **unexpected drug reaction** dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans bagi Tenaga Profesional Kesehatan, terbitan dari BPOM, tahun 2020, halaman 10.
- Apakah perlu dilaporkan dan bagaimana pelaporannya? Akan dibahas pada topik 4 Modul ini.

TOPIK 2 : MEMAHAMI KTD/ESO

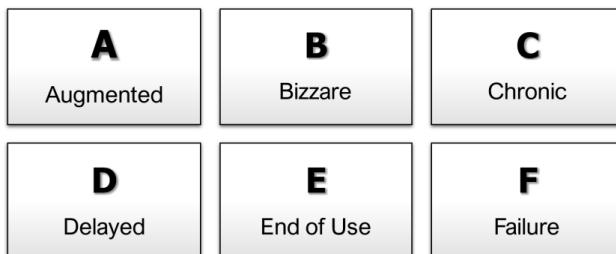


- ESO adalah manifestasi umum dalam praktik klinis, yang dapat terjadi saat penggunaan obat, baik di dalam maupun di luar fasilitas pelayanan kesehatan.
- Kejadian KTD/ESO relatif tidak berubah dari waktu ke waktu, dengan penelitian menunjukkan bahwa antara 5% dan 10% pasien mungkin mengalami KTD/ESO saat masuk RS, dirawat, maupun saat keluar RS, walaupun berbagai upaya pencegahan telah dilakukan.
- Angka frekuensi kejadian memang tergantung dari metode yang digunakan untuk mengidentifikasi kejadian KTD/ESO, dan sebagian besar KTD/ESO tidak menyebabkan manifestasi sistemik yang serius. Namun demikian, frekuensi potensi risiko KTD/ESO perlu dipertimbangkan dengan hati-hati karena dapat berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas, serta dapat meningkatkan biaya kesehatan, dan berpotensi mempengaruhi hubungan antara pasien dengan tenaga Kesehatan.

PENDAHULUAN

- Istilah **Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)** atau ***Adverse Event (AE)*** dan **Efek Samping Obat (ESO)** atau ***Adverse Drug reaction (ADR)*** sudah dipaparkan pada Topik 1
 - Beberapa istilah akan diperdalam pada topik ini:
 - KTD serius dan parah (***Serious*** atau ***Severe adverse reaction***)
 - KTD yang sudah diduga atau yang tidak terduga (***Expected*** atau ***Unexpected Adverse Drug reactions***)
 - Klasifikasi ADR berdasarkan dosis dan waktu kejadiannya
 - Klasifikasi ADR berdasarkan frekuensinya
-
- Pada topik 2 ini akan diperdalam beberapa pengertian KTD/ESO.
 - Pelaporan secara spontan mengenai KTD/ESO merupakan bagian dari kegiatan farmakovigilans, namun di beberapa negara, pelaporan KTD/ESO masih sangat sedikit jika dibandingkan dengan jumlah penduduk maupun penggunaan obatnya.
 - Hasil survei menunjukkan bahwa kekurangan dalam pemahaman tentang KTD/ESO maupun cara melaporkannya masih menjadi penyebab utama. Banyak yang menganggap bahwa untuk melaporkan harus dianalisis kausalitasnya terlebih dahulu, dan yang dilaporkan hanyalah yang kausalitasnya tinggi (*highly probable*).
 - Sebenarnya, apapun KTDnya, jika ragu apakah ada kaitannya tidak dengan obat, tetap perlu dilaporkan. Analisis kausalitas dapat dilakukan secara simultan oleh tim yang berwenang dengan pelaporannya ke BPOM. Analisis kausalitas dapat dilakukan oleh Panitia Farmasi dan Terapi di RS atau Unit PV di Industri Farmasi.

Klasifikasi ADR/ESO dari Jenis Reaksi



Kejadian efek samping obat dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis reaksinya menjadi 6 kelompok, yang dinamakan secara mnemonik :

A = Augmented : berhubungan dengan dosis dan mekanisme kerja obat

B = Bizzare : tidak berhubungan dengan dosis, lebih jarang, dan sulit diprediksi

C = Chronic : tergantung dosis dan lama pemberian, merupakan efek jangka panjang

D = Delayed : efek samping yang muncul tertunda setelah penggunaan obat beberapa lama

E = End of use : efek yang terjadi akibat penghentian obat

F = Failure : efek karena kegagalan terapi, sering dikaitkan dengan interaksi obat

Penjelasan tentang klasifikasi ADR/ESO dapat dilihat pada Modul Farmakovigilans bagi Tenaga Profesional Kesehatan, terbitan BPOM, tahun 2020, halaman 12-15.

Klasifikasi ADR/ESO dari Frekuensi Kejadian

SANGAT UMUM

$\geq 1/10$

UMUM

$\geq 1/100$ dan
 $< 1/10$

TIDAK UMUM

$\geq 1/1000$ dan
 $< 1/100$

JARANG

$\geq 1/10.000$ dan
 $< 1/1000$

SANGAT JARANG

$< 1/10.000$

Dari frekuensi kejadiannya, maka ADR/ESO dapat diklasifikasikan menjadi : **sangat umum, umum, tidak umum, jarang, dan sangat jarang.**

Klasifikasi ini penting diketahui dalam pelayanan kesehatan sehingga dapat mengantisipasi kejadian ADR/ESO pada pasien, dan jika memungkinkan dapat menghindarinya.

Angka-angka kejadian ini berasal dari Uji-ujji klinik maupun dari adanya laporan KTD/ESO yang diterima. Karena itulah sangat penting untuk melaporkan KTD/ESO yang terjadi pada suatu obat, **walaupun obat yang sudah lama beredar**, karena dapat berkontribusi terhadap informasi mengenai frekuensi kejadiannya.

STUDI KASUS 2
(kasus dalam daftar laporan MESO di sebuah RS)

- **Kasus 2 :** Pasien Wanita (44 tahun), terdiagnosa positif COVID dan dirawat di RS. Pasien mendapatkan terapi Remdesivir secara i.v. selama 5 hari, dengan dosis hari pertama 200mg, dan hari ke 2-5 sebesar 100mg. Pada hari ke 5 terjadi peningkatan peningkatan nilai SGOT menjadi 85 (normal : 5-40 µ/L) dan SGPT 245 (normal: 7-56 µ/L)

Pada kasus ini, dokter mengamati terjadinya peningkatan ALT dan AST karena pemakaian remdesivir. Tenaga kesehatan mencatat hal ini sebagai ESO dan melaporkan pada tim MESO RS.

ESO ini dapat ditinjau dari beberapa pendekatan.

Dasar klasifikasi	Penilaian
Diduga atau tidak diduga	Diduga (<i>expected</i>) karena sudah cukup banyak dilaporkan. Salah satu laporannya dapat dilihat pada publikasi di jurnal <i>Hepatol Int.</i> 2020 Jul 28 : 1–3 oleh Zampino et al.
Keparahan dan/ atau keseriusan	Peningkatan ALT/AST bersifat ringan-sedang, dan kembali ke nilai normal setelah remdesivir dihentikan, maka tidak dikategorikan parah. Dari segi keseriusan, tidak dikategorikan serius, karena tidak memenuhi kriteria serius.
Jenis reaksinya	Belum dapat dipastikan karena keterbatasan data
Frekuensi kejadiannya	Angka pasti belum diketahui, tetapi cukup banyak dilaporkan

STUDI KASUS 3

(kasus dalam daftar laporan MESO di sebuah RS)

- **Kasus 2:** Pasien Laki-laki (65 tahun), terdiagnosa pneumonia COVID-19, mendapatkan injeksi deksametason 6 mg/24 jam selama 3 hari. Pada hari kedua setelah pemberian injeksi, pasien mengalami cegukan. Kemudian pasien diberi chlorpromazine 3x 25 mg, dan cegukan membaik.

Bagaimana penilaian KTD/ESO ini?

Dasar klasifikasi	Penilaian
Diduga atau tidak diduga	Sudah dapat diduga, melihat adanya beberapa laporan kejadian cegukan pada penggunaan kortikosteroid. Seperti dipublikasikan pada Am J Case Rep. 2019; 20: 628–630, dengan judul Persistent Severe Hiccups After Dexamethasone Intravenous Administration, yang dapat diakses pada : https://www.amjcaserrep.com/abstract/index/idArt/915282
Keparahan dan/ atau keseriusan	Tidak termasuk parah, dan tidak termasuk serius
Jenis reaksinya	A (augmented) , berhubungan dengan dosis, dan diketahui mekanismenya yaitu memicu bagian pusat cegukan (hiccup reflex arc) dan menurunkan ambang sinaptik otak tengah (Davis, 1970)
Frekuensi kejadiannya	0.6 – 35.5 % pada pasien kanker yang mendapatkan dexametason

Topik 3 :

Regulasi untuk Pelaporan KTD/ESO

Pada topik 3, akan dibahas mengenai regulasi terkait kegiatan farmakovigilans, terutama mengenai pelaporan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans/MESO nasional.

Pada sebuah Survei Farmakovigilans tahun 2021 yang diikuti oleh 392 responden tenaga kesehatan yang tersebar di berbagai wilayah di Indonesia, didapatkan informasi menarik bahwa ketika ditanya kendala dalam pelaporan KTD/ESO, sebanyak 131 responden (33,8%) menyatakan **tidak tahu siapa yang berwenang melaporkan**.

Hal ini mengindikasikan bahwa regulasi terkait pelaporan KTD/ESO masih belum banyak diketahui. Berdasarkan **Pedoman MESO bagi Tenaga Kesehatan**, terbitan BPOM tahun 2012 (hal. 13), pelaksanaan MESO di Indonesia memang masih bersifat **sukarela**. Hal ini menyebabkan kurang kuatnya penugasan pelaksanaan MESO, yang berdampak pada sedikitnya laporan KTD/ESO.

HASIL SURVEY TERKAIT PENGALAMAN MELAPORKAN KTD/ESO OLEH TENAGA KESEHATAN

Profesi	Tidak pernah (n/%)	Pernah (n/%)	Total (n)
Apoteker	176 (70.96)	72 (29.04)	248
Asisten Tenaga Kesehatan	1 (100)	0	1
Bidan	6 (100)	0	6
Dokter	93 (92.08)	8 (7.92)	101
Dokter Gigi	21 (95.45)	1 (4.55)	22
Dosen	3 (100)	0	3
Lain-lain	2 (100)	0	2
Perawat	2 (100)	0	2
Tenaga Teknis kefarmasian	7 (100)	0	7
Total	311 (79.34)	81 (20.66)	392

Hasil Survei Farmakovigilans (Ikawati dan Hidayat, 2021)

Dari Tabel hasil survei, terlihat bahwa tenaga kesehatan yang paling banyak memiliki pengalaman melaporkan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional adalah **Apoteker**, diikuti oleh dokter, dan tenaga kesehatan lain.

Hal ini dapat dipahami karena tenaga kesehatan yang paling berhubungan dengan obat adalah **Apoteker**. Namun sebenarnya, dokter, dokter gigi, bidan, perawat dan tenaga kesehatan lain adalah profesi yang paling sering berhubungan dengan pasien dan memiliki akses terbanyak terkait dengan keluhan pasien, termasuk efek-efek yang tidak diinginkan setelah menggunakan obat.

Namun demikian, dari hasil survey juga diperoleh bahwa dari seluruh responden tenaga kesehatan, hanya 20,66% yang pernah melakukan pelaporan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Apa yang Dilakukan ketika Menemui KTD/ESO ?

No.	Jawaban	Jumlah Responden	%
1.	Dicatat untuk keperluan pelayanan	181	46.6
2.	Dilaporkan ke Komite Keselamatan Pasien di RS	129	33.2
3.	Dilaporkan menggunakan formulir pelaporan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional	125	32.2%
4.	Dilaporkan ke Tim Instalasi Farmasi Rumah Sakit	101	26%
5.	Dilaporkan ke Panitia Farmasi dan Terapi Rumah Sakit	74	19.1%
6.	Dilaporkan ke Industri Farmasi atau perwakilannya	20	5.2%
7.	Dibiarkan saja	14	3.6%

Hasil Survei Farmakovigilans (Ikawati dan Hidayat, 2021)

Apa yang selama ini banyak dilakukan oleh tenaga kesehatan jika menjumpai KTD/ESO di tempat pelayanan ? Dapat dilihat bahwa proporsi terbesar (46.6%) yang dilakukan tenaga kesehatan ketika menjumpai KTD/ESO di tempat pelayanan kesehatan adalah **mencatatnya untuk keperluan pelayanan**. Selebihnya adalah melaporkan kepada:

- Komite Keselamatan Pasien RS,
- Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
- Tim Instalasi Farmasi
- Panitia Farmasi dan Terapi di RS
- Industri farmasi atau perwakilannya

Yang masih menjadi problem di lapangan adalah seperti apa alur pelaporan KTD/ESO dan bagaimana standar prosedur operasional (SPO) yang berlaku di tempat pelayanan, dan bagaimana jika tidak memenuhi SPO yang ditetapkan.

Apa yang bisa dipelajari dari hasil survei?

- Jumlah pelaporan KTD/ESO ke BPOM masih sangat sedikit
- Profesi yang terbanyak melaporkan adalah Apoteker, diikuti oleh dokter
- Ada yang melaporkan ke Komite Keselamatan Pasien RS, ke Tim Instalasi Farmasi RS, Komite/Panitia Farmasi dan Terapi, Tim MESO RS, dll
- Ketika menemui KTD/ESO, paling banyak dicatat untuk **keperluan pelayanan**
- Bagaimana regulasi pelaporan KTD/MESO di Indonesia ?

Terlihat dari hasil survey bahwa belum ada pola yang seragam terkait dengan pelaporan KTD/ESO di berbagai fasilitas pelayanan kesehatan. Dari hasil penggalian informasi di lapangan juga diperoleh bahwa terdapat ketidaksamaan pemahaman mengenai KTD/ESO apa yang harus dilaporkan. Ada yang berpendapat bahwa KTS/ESO yang dilaporkan hanya untuk **obat baru saja**, sebagian lain berpendapat bahwa yang dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional adalah KTD yang memiliki kausalitas tinggi (*highly probable*) saja. Padahal menurut Pedoman MESO bagi Tenaga Kesehatan, terbitan BPOM tahun 2012, halaman 14, yang harus dilaporkan adalah **setiap kejadian yang dicurigai sebagai efek samping obat, baik efek samping yang belum diketahui hubungan kausalnya (KTD/AE) maupun yang sudah pasti merupakan suatu ESO (ADR)**, tanpa melihat apakah itu obat baru atau obat yang sudah lama beredar.

SIAPA YANG BISA MELAPORKAN?

Tenaga kesehatan, dapat meliputi:

- dokter,
- dokter spesialis,
- dokter gigi,
- apoteker,
- bidan,
- perawat, dan
- tenaga kesehatan lain

Peraturan apa yang meregulasi bahwa mereka perlu melakukan pelaporan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional ?

Semua tenaga kesehatan yang berkesempatan mendapat laporan dari pasien/pengguna obat atau menjumpai kejadian KTD/ESO selama menjalankan praktek klinisnya, diimbau untuk melaporkan KTD/ESO tersebut kepada pihak yang berwenang.

Telah ada peraturan-peraturan yang meregulasi pelaksanaan pemantauan dan pelaporan KTD/ESO yang dapat diacu oleh tenaga kesehatan, khususnya yang bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan.

Untuk yang bekerja di Industri farmasi, regulasi terkait dengan pelaksanaan farmakovigilans juga telah ditetapkan melalui Peraturan Menteri Kesehatan dan Peraturan Kepala BPOM RI.

REGULASI TERKAIT PELAPORAN MESO DI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN

- Peraturan Menteri Kesehatan **No.72** tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit
- Peraturan Menteri Kesehatan **No.73** tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek.
- Peraturan Menteri Kesehatan **No.74** tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskemas yang dilengkapi dengan Permenkes No. **26** Tahun 2020 tentang Perubahan atas Permenkes 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas
- Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit tahun 2018 (SNARS edisi 1, 2018) Bab 6, Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat (PKPO), Instrumen PKPO 7

Di bidang pelayanan kesehatan, terdapat sedikitnya 3 Peraturan Menteri Kesehatan terkait dengan kegiatan Pemantauan dan Pelaporan ESO, yang dalam hal ini melekat pada fungsi pelayanan kefarmasian, masing-masing yang bekerja di RS, Apotek dan Puskesmas. Selain itu, ada satu peraturan terkait dengan **Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit**, yang mengatur kegiatan pemantauan dan pelaporan KTD/ESO, yang juga merupakan kegiatan pelayanan kefarmasian. Jika dilihat di sini, nampaknya tulang punggung dalam kegiatan farmakovigilans di fasilitas pelayanan kesehatan adalah **Apoteker**. Namun demikian, Apoteker harus bekerja sama dengan tenaga kesehatan lainnya untuk mendapatkan data/informasi tentang kejadian KTD/ESO di lapangan.

Lampiran PMK No 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit

Kegiatan pemantauan dan pelaporan MESO yang dilakukan adalah meliputi :

- Mendeteksi adanya kejadian reaksi Obat yang tidak dikehendaki (ESO);
- Mengidentifikasi obat-obatan dan pasien yang mempunyai risiko tinggi mengalami ESO;
- Mengevaluasi laporan ESO dengan algoritme Naranjo;
- Mendiskusikan dan mendokumentasikan ESO di Tim/Sub Komite/Tim Farmasi dan Terapi;
- Melaporkan ke Pusat Monitoring Efek Samping Obat Nasional

Dapat dilihat pada lampiran PMK no 72 tahun 2016, salah satu standar pelayanan kefarmasian di RS adalah melakukan **Pemantauan dan pelaporan ESO**, yang kegiatannya tertera di atas.

Untuk menjalankan kegiatan ini, Apoteker dapat memperoleh data kejadian KTD/ESO dari berbagai sumber, seperti dari kegiatan pemantauan terapi obat (PTO), atau dari laporan tenaga kesehatan lain seperti dokter, perawat, bidan, dll.

Sesuai dengan posisi dalam pekerjaannya, maka seorang Apoteker :

- sebagai pribadi, dapat melaporkan secara langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
- melaporkan KTD/ESO yang dijumpai kepada Tim MESO,
- menjadi anggota dari Tim MESO/PFT, atau tim lain yang diberi kewenangan dalam melaporkan KTD/ESO ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
- mengevaluasi ESO dengan Algoritma Naranjo atau cara lainnya untuk menilai kausalitas.

Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit tahun 2018

Bab 6, Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat (PKPO), Instrumen PKPO 7

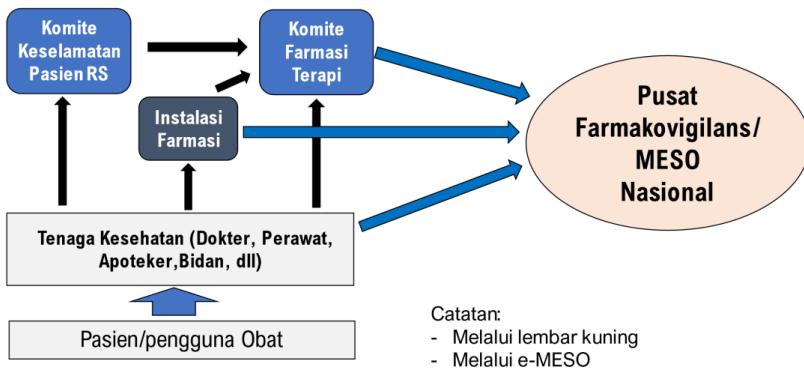
- ✓ Standar PKPO 7 berisi tentang **Pemantauan/Monitor**, menyatakan bahwa efek obat dan efek samping obat terhadap pasien dipantau.
- ✓ Standar ini bertujuan agar apabila timbul efek samping obat dapat dilaporkan oleh profesional pemberi asuhan (PPA) kepada **Tim Farmasi dan Terapi**, yang selanjutnya dilaporkan pada **Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional**.
- ✓ Apoteker mengevaluasi efek obat untuk memantau secara ketat respon pasien dengan melakukan pemantauan terapi obat (PTO).
- ✓ Apoteker bekerjasama dengan pasien, dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lainnya untuk memantau pasien yang diberi obat.
- ✓ **Rumah sakit menetapkan regulasi untuk efek samping obat yang harus dicatat dan dilaporkan.**

Standar PKPO pada SNARS tahun 2018 senada dengan PMK no 72 tahun 2016, yang mengatur Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat. Dalam regulasi ini, Apoteker diharapkan secara aktif melakukan pemantauan penggunaan obat pada pasien, dan jika menjumpai efek samping obat dapat dilaporkan kepada pihak yang berwenang.

Disebutkan secara eksplisit peran **Tim/Komite Farmasi dan Terapi** sebagai lembaga yang menerima laporan kejadian KTD/ESO dari profesional pemberi asuhan (PPA) dan melaporkannya kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Disebutkan juga bahwa Rumah Sakit perlu menetapkan regulasi terkait ESO apa yang harus dicatat dan dilaporkan. Dengan kata lain perlu ada **standar prosedur operasional (SPO)** untuk kegiatan ini yang diacu oleh semua yang terlibat.

BERBAGAI ALTERNATIF ALUR PELAPORAN DI FASYANKES RS



Dapat digambarkan di sini beberapa alternatif alur dalam pelaporan KTD/ESO di Rumah Sakit.

1. Pasien/pengguna obat menyampaikan keluhan (baik secara aktif atau pasif) kepada tenaga kesehatan pemberi asuhan.
2. Tenaga Kesehatan dapat melaporkan KTD/ESO kepada Instalasi Farmasi, atau langsung ke Komite Farmasi Terapi (KFT), atau ke Komite Keselamatan Pasien RS
3. Tenaga Kesehatan dapat langsung melaporkan juga ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional melalui tata cara yang disediakan
4. Instalasi Farmasi dapat berperan sebagai kolektor data KTD/ESO untuk dilaporkan kepada Tim MESO/KFT, dan dapat pula langsung melaporkan ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
5. KFT melakukan analisis kausalitas KTD/ESO, dan dapat menggunakannya untuk keperluan pelayanan, dan secara parallel melaporkannya ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.
6. Jika diberi wewenang, Instalasi Farmasi dapat juga melakukan analisis kausalitas KTD/ESO.

Lampiran PMK No 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di APOTEK

Kegiatan pemantauan dan pelaporan MESO yang dilakukan adalah meliputi :

- Mengidentifikasi obat dan pasien yang mempunyai resiko tinggi mengalami efek samping Obat.
- Mengisi formulir Monitoring Efek Samping Obat (MESO)
- Melaporkan ke Pusat Monitoring Efek Samping Obat Nasional dengan menggunakan Formulir 10 sebagaimana terlampir.

Di Apotek yang skala organisasinya lebih kecil, Apoteker dapat berperan :

- menerima keluhan KTD/ESO dari pasien atau masyarakat
- mendapatkan data keluhan KTD/ESO dari tenaga Kesehatan yang bekerja bersama
- mendokumentasikan dan melaporkannya ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Lampiran PMK No 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di PUSKESMAS

Kegiatan pemantauan dan pelaporan MESO yang dilakukan adalah meliputi :

- Menganalisis laporan efek samping obat.
- Mengidentifikasi obat dan pasien yang mempunyai resiko tinggi mengalami efek samping obat.
- Mengisi formulir Monitoring Efek Samping Obat (MESO).
- Melaporkan ke Pusat Monitoring Efek Samping Obat Nasional.

REGULASI TERKAIT FARMAKOVIDILANS/PELAPORAN MESO di INDUSTRI FARMASI

- Peraturan Menteri Kesehatan (PMK) Republik Indonesia nomor 1799 tahun 2010 tentang Industri Farmasi, pasal 9.
- Perka Badan POM RI NOMOR HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi

Di Industri farmasi, penerapan farmakovigilans diatur oleh sedikitnya 2 peraturan di atas, dan sifatnya **mengikat** terhadap industri farmasi. Hal ini berbeda dengan fasilitas pelayanan kesehatan yang pelaporan KTD/ESO-nya bersifat sukarela.

Namun demikian, Industri farmasi juga dapat memiliki SPO dan perangkat unit farmakovigilans yang bervariasi antar perusahaan. Penjelasan detail terkait dengan sistem farmakovigilans di Industri farmasi dapat dilihat pada **Modul Farmakovigilans untuk Industri Farmasi**, yang diterbitkan oleh BPOM-JICA, tahun 2020.

PMK RI nomor 1799 tahun 2010 tentang Industri Farmasi

- Pada pasal 9, disebutkan dengan tegas bahwa :
 - (1) Selain wajib memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (1), **Industri Farmasi wajib melakukan farmakovigilans.**
 - (2) Apabila dalam melakukan farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) Industri Farmasi menemukan obat dan/atau bahan obat hasil produksinya yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat/kemanfaatan dan mutu, Industri Farmasi wajib melaporkan hal tersebut kepada Kepala Badan.
 - (3) Ketentuan lebih lanjut mengenai farmakovigilans diatur oleh Kepala Badan

Perka Badan POM RI NOMOR HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011

- Industri Farmasi harus memiliki suatu unit dalam organisasi untuk melaksanakan Farmakovigilans .
- Unit tersebut dapat berupa unit baru yang dibentuk atau unit yang sudah ada dengan penambahan fungsi untuk pengelolaan Farmakovigilans .
- Dalam pelaksanaan Farmakovigilans , Industri Farmasi harus menunjuk penanggung jawab untuk aktivitas tersebut.
- Penanggung jawab sekurang-kurangnya memiliki latar belakang pendidikan yang relevan dan atau telah memperoleh pelatihan tentang Farmakovigilans .

TUGAS PENANGGUNG-JAWAB PV DI INDUSTRI FARMASI

Penanggung jawab Farmakovigilans mempunyai tugas dan tanggung jawab:

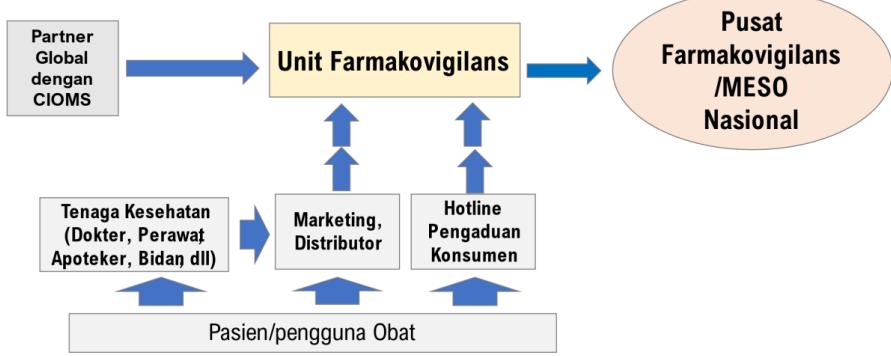
- a. Membentuk dan mengelola sistem Farmakovigilans pada Industri Farmasi yang bersangkutan .
- b. Memahami profil keamanan dan dapat memberikan penjelasan tentang isu aspek keamanan terkait dengan obat yang diedarkan oleh Industri Farmasi yangbersangkutan .
- c. Bertindak sebagai personel yang ditunjuk oleh Industri Farmasi dalam Farmakovigilans dan harus dapat dihubungi selama 24 jam.
- d. Menyiapkan semua jenis pelaporan Farmakovigilans .
- e. Menyiapkan dan memberikan informasi tentang aspek keamanan obat yang diminta oleh Badan POM dengan segera dalam rangka pengkajian manfaat-risiko (*risk-benefit assessment*).

Regulasi pelaksanaan Farmakovigilans sangat rinci dijelaskan pada Perka BPOM no HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011.

Yang perlu mendapat perhatian adalah bahwa seluruh karyawan Industri Farmasi perlu mendapatkan pemahaman tentang farmakovigilans, sehingga ketika mendapatkan keluhan dari konsumen terkait dengan produk, mereka mengetahui harus menghubungi siapa, caranya bagaimana, dan apa yang harus dilakukan terhadap keluhan tersebut. Keluhan/input dapat berasal internal perusahaan maupun eksternal.

Walaupun regulasinya sudah cukup detail, setiap industri farmasi harus memiliki SPO sesuai dengan kondisi masing-masing.

BERBAGAI ALTERNATIF ALUR PELAPORAN ESO/KTD DI INDUSTRI FARMASI



Dari gambar dapat dilihat alur mendapatkan data KTD/ESO sampai pelaporannya ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Keluhan KTD/ESO dapat diperoleh dari tenaga kesehatan yang mendapatkan informasi dari pasien, dari pasien kepada bagian marketing/distributor, atau berasal dari hotline service pengaduan konsumen.

Dari penggalian informasi di lapangan, keluhan yang terkait dengan produk dapat bermacam-macam, dan tidak semuanya berkaitan dengan medis. Untuk itu sebelum sampai ke Unit Farmakovigilans, dimungkinkan ada unit lain yang berperan mengumpulkan semua keluhan konsumen, dan kemudian menggolongkan jenis keluhannya. Jika terkait dengan medis, akan diteruskan kepada Unit Farmakovigilans, jika terkait dengan kualitas produk, dll, diteruskan kepada unit terkait.

Unit Farmakovigilans akan menganalisis kausalitas keluhan, dan sesuai SPO yang berlaku, selanjutnya melakukan pelaporan ke Pusat MESO Nasional. Unit farmakovigilans juga akan melakukan berbagai aktivitas farmakovigilans lainnya sesuai peraturan yang berlaku.

PANDUAN/PEDOMAN PELAPORAN KTD/ESO

Badan POM sudah menerbitkan beberapa Pedoman/panduan terkait Farmakovigilans :

- **PEDOMAN MONITORING EFEK SAMPING OBAT (MESO) BAGI TENAGA KESEHATAN**, tahun 2012
- **PANDUAN DETEKSI DAN PELAPORAN EFEK SAMPING OBAT UNTUK TENAGA KESEHATAN**, tahun 2019
- **MODUL FARMAKOVIGILANS DASAR**, tahun 2020
- **MODUL FARMAKOVIGILANS BAGI TENAGA PROFESIONAL KESEHATAN**, tahun 2020
- **MODUL FARMAKOVIGILANS UNTUK INDUSTRI FARMASI**, tahun 2020

Badan POM telah menerbitkan beberapa Panduan/Pedoman dan Modul terkait Pelaporan ESO dan Farmakovigilans secara luas yang dapat menjadi rujukan utama, seperti tertera dalam slide.

Semua Panduan dan Modul ini dapat diperoleh secara gratis dengan mengunduhnya pada laman : <https://e-meso.pom.go.id/>

Semua tenaga kesehatan dan personal yang terlibat dalam kegiatan farmakovigilans direkomendasikan untuk menggunakan sebagai referensi.

Topik 4 : CARA PELAPORAN KTD/ESO

Pada topik 4, akan dibahas tentang cara pelaporan KTD/ESO, macam KTD/ESO yang perlu dilaporkan, dll.

Angka pelaporan KTD/ESO oleh tenaga kesehatandi Indonesia masih dirasa sangat kurang, dibandingkan dengan jumlah penduduk dan penggunaan obatnya. Hal ini dapat disebabkan karena masih kurangnya pemahaman tentang KTD/ESO, belum tahu cara melaporkannya, dan belum tahu apa saja yang perlu dilaporkan.

Hal-hal terkait dengan pelaporan KTD/ESO dapat dilihat pada **Panduan Deteksi dan Pelaporan Efek Samping Obat untuk Tenaga Kesehatan**, yang diterbitkan oleh BPOM, tahun 2019.

Ada 3 media pelaporan KTD/ESO yang akan dibahas pada Modul ini, yaitu melalui formulir kuning MESO, melalui laman e-Meso secara online, dan melalui aplikasi e-Meso mobile menggunakan android.

HASIL SURVEY TERKAIT PENGALAMAN MELAPORKAN KTD/ESO OLEH TENAGA KESEHATAN

Hasil survei terhadap 392 tenaga kesehatan terkait dengan farmakovigilans menunjukkan bahwa 79,34% responden tidak memiliki pengalaman melaporkan KTD/ESO. Adapun kendala dalam pelaporan KTD/ESO paling banyak adalah karena **tidak tahu cara melaporkan dan tidak tahu siapa yang berwenang melaporkan**

Hasil Survei Farmakovigilans (Ikawati dan Hidayat, 2021)

Hasil survei tahun 2021 menunjukkan bahwa masih banyak kendala terkait dengan pelaporan KTD/ESO di lapangan, yang disebabkan karena kurangnya pemahaman tentang cara melaporkan, apa yang perlu di laporkan, dan siapa yang melaporkan. Untuk itu dalam Topik ini akan dipaparkan dengan detail mengenai hal tersebut.

PELAPORAN KTD/ESO

- Siapa yang berwenang melaporkan ?
- KTD/ESO apa yang perlu dilaporkan ?
- Informasi minimal apa yang diperlukan?
 - Bagaimana cara melaporkan ?

SIAPA YANG DAPAT MELAPORKAN?

Semua tenaga kesehatan dapat melaporkan, meliputi:

- dokter,
- dokter spesialis,
- dokter gigi,
- apoteker,
- bidan,
- perawat, dan
- tenaga kesehatan lain.

Semua tenaga kesehatan berhak dan boleh melaporkan Kejadian Tak Diinginkan (KTD) yang dicurigai akibat penggunaan obat. Pelaporan bisa dilakukan langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, atau kepada pihak/tim yang berwenang di institusi masing-masing.

Untuk yang bekerja di Industri Farmasi, siapapun dapat melaporkan **Kejadian Tak Diinginkan (KTD)** kepada unit yang ditunjuk sesuai dengan SOP yang berlaku, atau langsung kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional jika memang SOP menyebutkan demikian.

Yang penting adalah dapat memberikan **laporan berkualitas** yang dapat ditindaklanjuti oleh pihak yang berwenang, sehingga dapat menjadi data yang bermanfaat dalam penjaminan mutu dan keamanan obat yang beredar. KTD apa saja yang dapat dilaporkan ?

APA YANG PERLU DILAPORKAN?

- Laporkan KTD/ESO yang terjadi pada **kondisi khusus** seperti penyalahgunaan obat dan penggunaan obat pada kehamilan dan selama menyusui.
- Laporkan KTD/ESO yang dicurigai berhubungan dengan **penghentian suatu obat**.
- Laporkan KTD/ESO yang terjadi karena **overdosis** atau **medication error**.
- Laporkan jika terdapat **kurangnya efikasi/kemanfaatan** suatu obat (*lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan terhadap **cacat mutu produk** obat (*pharmaceutical defects*).

APA YANG PERLU DILAPORKAN?

- Untuk obat “**baru**”, laporkan seluruh KTD/ESO yang yang diduga disebabkan oleh obat, termasuk KTD/ESO yang ringan (di beberapa negara, obat masih dianggap “baru” hingga lima tahun setelah izin edar disetujui).
- Untuk obat yang **sudah lama beredar**, laporkan seluruh KTD/ESO terutama KTD/ESO yang diduga serius atau tidak terduga/tidak biasa (*unexpected*).
- Laporkan jika terdapat **peningkatan frekuensi** KTD/ESO yang sama.
- Laporkan semua KTD mencurigakan yang terkait dengan interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal).

Pada slide di atas telah dijelaskan KTD/ESO apa saja yang dapat dilaporkan sesuai dengan **Panduan Deteksi dan Pelaporan Efek Samping Obat untuk Tenaga Kesehatan**, BPOM, tahun 2019, halaman 16. Cukup jelas bahwa bukan hanya KTD/ESO pada **obat baru** saja yang dilaporkan, tetapi juga pada obat yang sudah lama beredar terutama KTD/ESO yang serius dan/atau yang *unexpected*.

INFORMASI MINIMAL APA YANG DIPERLUKAN?

1. Pasien

- Identitas Pasien
- Usia dan atau tanggal dan tahun lahir
- Jenis kelamin
- Berat badan

2. Efek Samping Obat/ ESO

- Deskripsi ESO
- Tanggal terjadinya ESO
- Tanggal dilaporkan
- Hasil tes laboratorium atau tes lainnya yang sesuai jika ada
- Informasi/ riwayat pasien yang relevan lainnya
- Kesudahan efek samping

INFORMASI MINIMAL APA YANG DIPERLUKAN?

3. Obat yang Dicurigai

- Nama obat (zat aktif dan nama dagang)
- Dosis, frekuensi dan rute pemberian obat
- Tanggal mulai penggunaan obat
- Indikasi penggunaan obat
- Informasi kejadian ESO membaik setelah obat dihentikan atau dikurangi dosisnya
- Nomor bets
- Informasi apakah ESO muncul ketika obat diberikan kembali
- Obat yang dikonsumsi bersama obat yang dicurigai beserta tanggal mulai mengkonsumsi obat tersebut

4. Pelapor

- Nama, alamat dan nomor telpon
- Pekerjaan/ profesi

Untuk dapat memberikan laporan berkualitas yang dapat dianalisis dan ditindaklanjuti, diperlukan data-data yang cukup. Di atas adalah data-data minimal yang perlu dilengkapi untuk sebuah laporan KTD/ESO. Tidak jarang pelapor perlu menggali lebih dalam kepada pasien untuk suatu kasus KTD/ESO yang dicurigai.

STUDI KASUS 4

- Seorang wanita, 20 tahun, datang ke praktik dokter dengan keluhan utama kulit bintik-bintik merah kehitaman hampir di seluruh tubuh, lepuh-lepuh yang kemudian mengelupas hampir diseluruh muka, badan, tangan, kaki, dan kemaluan. Seminggu sebelumnya, penderita mendapatkan resep yang dibeli di apotik karena keluhan nyeri sendi. Empat hari kemudian permukaan kulit memerah dan lalu muncul lepuh-lepuh berisi cairan. Kulit yang menjadi merah semakin banyak dan meluas hingga penderita dibawa ke dokter oleh keluarganya. Dokter merujuk penderita untuk dirawat di RS untuk mendapatkan perawatan. Dokter menyampaikan kejadian tersebut kepada Apoteker di Apotek dimana ia berpraktek
- **Apa yang dapat dilakukan oleh Apoteker di Apotek jika ia memandang hal itu adalah Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) ?**

R/ ZYX tablet X
S 2ddI

R/ WVU tablet X
S 3ddI

Nama: Diva (20th)

Resep berisi : YZX yang berisi metilprednisolon dan WVU, yang berisi Kalsium diklofenak

Setting contoh kasus ini adalah di Apotek, di mana terdapat tempat praktek dokter bersama-sama dengan Apoteker. Contoh setting ini dipilih karena dalam hal ini, Apoteker dapat bersifat mandiri untuk melakukan penggalian informasi dan pelaporan ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Sebenarnya dalam kasus ini, dokter juga bisa melakukan pelaporan langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, dengan cara yang sama. Jadi contoh ini bisa diaplikasikan pada apoteker maupun dokter, sebagai tenaga kesehatan yang berinteraksi langsung dengan pasien dan dapat memperoleh akses informasi.

Bahkan, kasus ini juga bisa diaplikasikan pada apoteker dan dokter yang bekerja di RS, karena pasien dalam kasus ini dirawat di RS. Di RS, kejadian KTD ini bisa dilaporkan langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional oleh tenaga kesehatan yang menjumpai, atau melalui Tim MESO RS, Panitia Farmasi Terapi, atau unit manapun yang ditunjuk sesuai SOP yang berlaku.

YANG DAPAT DILAKUKAN APOTEKER DI APOTEK

- Terima laporan kejadian KTD dari dokter, dan dokumentasikan
- Telusuri identitas pasien dan kontak yang bersangkutan atau keluarganya
- Hubungi pasien/keluarga pasien untuk mendapatkan **informasi minimal :**
 - Identitas pasien
 - Deskripsi KTD/ESO yang akan dilaporkan
 - Obat yang digunakan
- Isi Form MESO kuning (sediakan selalu di tempat pelayanan)

Dalam kasus ini, dicontohkan bahwa Apoteker akan melakukan pelaporan MESO, sesuai dengan amanat Permenkes no 73 tahun 2016. Untuk itu, Apoteker perlu melakukan penelusuran data lebih dalam terhadap pasien, melalui dokter yang melaporkan kepadanya.

Pendalaman Kasus oleh Apoteker

- Apoteker kita menghubungi pasien tiga hari setelah mendapatkan laporan KTD dari dokter yang memeriksa (10 Februari 2022)
- Informasi yang diperoleh: Nn. D, BB: 55 kg, mahasiswa, suku Jawa
- Pasien dirawat di RS, dan sudah tidak menggunakan obat yang diresepkan. Diagnose dokter adalah syndrome Steven Jonson. Pasien baru pertama kali mengalami kejadian tersebut, tetapi keluarganya memang memiliki riwayat alergi terhadap obat.
- Pasien mendapatkan terapi injeksi deksametason 1 ampul (5 mg)/8 jam, injeksi antibiotik gentamisin 1 ampul (80 mg)/12 jam, injeksi ranitidin 1 amp (50 mg)/12 jam, kompres NaCl 0,9% pada daerah bibir, badan dan punggung. Terapi topikal untuk daerah bibir diberikan triamsinolon asetonid 0,1% ointment (Kenalog in orabase®). Pada hari ke-3, keadaan umum pasien: membaik, lesi baru tidak dijumpai.

Penelusuran data pasien dapat dilakukan dengan berbagai cara yang mungkin dengan tetap menjunjung tinggi etika terkait kerahasiaan pasien dan peraturan yang berlaku.

Cara Mengidentifikasi ESO (1)

Langkah yang dapat dilakukan dalam mengkaji kemungkinan suatu ESO:

- Memastikan bahwa obat yang diberikan diterima dan dikonsumsi oleh pasien sesuai dengan dosis yang dianjurkan
- Melakukan verifikasi onset (waktu mulai kejadian) ESO yang dicurigai terjadi setelah obat dikonsumsi, serta menggali dengan cermat kepada pasien tentang apa saja yang dirasakan oleh pasien setelah mengkonsumsi obat tersebut

Untuk menggali data pasien lebih dalam yang nantinya mengarah pada kemungkinan kejadian ESO, dapat dilakukan beberapa cara yang dapat menjadi rujukan ketika pelapor akan menggali data untuk melengkapi laporan KTD/ESOnya.

Cara Mengidentifikasi ESO (2)

- Menentukan interval waktu antara pertama kali mengkonsumsi obat dengan terjadinya ESO
- Mengevaluasi ESO yang dicurigai setelah menghentikan pemakaian obat atau menurunkan dosisnya dan selalu memonitor keadaan pasien. Jika memungkinkan, pengobatan dimulai kembali dengan obat yang sama dan dilakukan pengawasan keberulangan munculnya ESO
- Menganalisa kemungkinan penyebab lainnya (selain obat) yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut

(BPOM, 2020)

MENGISI FORM MESO KUNING (1)

RAHASIA	MONITORING EFEK SAMPING OBAT NASIONAL					
	<p>Untuk diserahkan kepada:</p> <p>PUSAT FARMAKOVIGILANS/MESO NASIONAL Dinas Pengawas Perdagangan Luar Negeri, Perdagangan dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Produk Kimia, Panganan, dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Jl. Percepatan Negara No. 22, Kota Pos No. 141 Jakarta 10560 E-mail : pvc-center@pom.go.id Subsite : http://meso.pom.go.id/ADR Aplikasi : E-MESO Mobile (Play Store)</p>					
PENGIRIM : <table> <tr> <td>Nama : Apt. Mukidi</td> </tr> <tr> <td>Kebiduan : Apoteker</td> </tr> <tr> <td>Instansi : Apotek Mekar</td> </tr> <tr> <td>Alamat : Yogyakarta</td> </tr> <tr> <td>Nomor Telepon : 081-12345678</td> </tr> </table> <p>PENJELASAN :</p> <ol style="list-style-type: none"> Monitoring Efek Samping Obat (MESO) yang dilakukan di Indonesia berdasarkan WHO/Upmida Monitoring Centre (Collaborating Center for International Drug Monitoring) yang dimaksudkan untuk memonitor semua efek samping obat yang dijumpai pada penggunaan obat. Laporan Efek Samping Obat (ESO) dapat disampaikan secara elektronik melalui subsite e-meso (http://meso.pom.go.id/ADR) yang juga tersedia di situs resmi BAPOMI. Selain itu, dapat juga melalui Surat Online bagian Layanan Informasi atau melalui aplikasi E-MESO Mobile yang dapat diunduh di Play Store. Hasil evaluasi dari semua informasi yang terkumpul akan dipaparkan sebagai bahan untuk melaksanakan penilaian kembali obat yang bersifat serta untuk melakukan tindak lanjut pengujian atau penyelidikan yang diperlukan. Uang hasil akan dikirim kepada pelapor. 		Nama : Apt. Mukidi	Kebiduan : Apoteker	Instansi : Apotek Mekar	Alamat : Yogyakarta	Nomor Telepon : 081-12345678
Nama : Apt. Mukidi						
Kebiduan : Apoteker						
Instansi : Apotek Mekar						
Alamat : Yogyakarta						
Nomor Telepon : 081-12345678						

Pelaporan dapat dilakukan secara :

- offline menggunakan lembar MESO kuning
- online melalui laman e-MESO
- online menggunakan aplikasi e-MESO

Fasilitas pelayanan kesehatan seperti Apotek, Puskesmas, RS, klinik, dll, perlu menyimpan form kuning untuk pelaporan MESO. Form ini juga bisa diunduh dari laman <https://e-meso.pom.go.id/>

Setelah diisi, form bisa dikirimkan Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional melalui pos, atau di-scan dan di-emailkan ke pvc-center@pom.go.id

Tahap pertama yang harus diisi adalah **identitas pelapor**. Pelapor harus jelas identitasnya, untuk menghindari laporan yang palsu.

MENGISI FORM MESO KUNING (3)

OBAT

Nama (Nama Dagang/Nama Generik/Produk Farmasi)	Bentuk Sediaan	Obat JKN (Beri Tanda ✓)	No. Bets	Obat yang Dicurigai (Beri Tanda ✓)	Pemberian			Indikasi Penggunaan
					Cara	Dosis/ Waktu	Tgl. Mulai	
1. ZYNA-diklofenak/ABC	tablet	-	-	V	oral	25mg/12 j	3-3-2022	nyeri radang
2. WVU/menitpredDF	tablet	-	-	-	oral	4mg/8 j	2-2-2022	5-2-2022
3. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
8. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
9. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
10. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Keterangan Tambahan (missiny) : kecetakan timbulnya Efek Samping Obat, reaksi setelah obat diberikan, pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO)

Gejala yang tidak diinginkan terjadi pada hari ke-4 setelah pasien minum obat resep.

Pada saat ini ESO dan mendapatkan terapi berupa injeksi deksametason 1 ampul (5 mg)/8 jam, injeksi antihistamin gentamisin 1 ampul (80 mg)/12 jam, injeksi ranitidin 1 ampul (50 mg)/12 jam, kompres NaCl 0,9% pada daerah bibir, badan dan panggung. Terapi topikal dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OIA) 0,1% ointment (Kenalog in orabase®). Pada hari ke-3, kendala umum pasien: membuka, lesi baru tidak dijumpai.

Data yang diperoleh tentang obat yg digunakan pasien dituliskan di sini

MENGISI FORM MESO KUNING (2)

FORMULIR PELAPORAN EFEK SAMPING OBAT				Kode Sumber Data :
PENDERITA				
Nama (Singkatan) : Nn. D	Umur : 20	Suku : Jawa	Berat Badan : 55	Pekerjaan : mahasiswa
Kelamin (Beri Tanda ✓) :	Penyakit Utama : Nyeri sendi			
Prsa..... <input type="checkbox"/>	Keudahan Penyakit Utama (Beri Tanda ✓) : Sembuh Sembuh dengan gejala sisa <input checked="" type="checkbox"/> Belum sembuh Meninggal Tidak Tahu			
Wanita : <input checked="" type="checkbox"/>				
Hamil : <input type="checkbox"/>				
Tidak hamil : <input checked="" type="checkbox"/>				
Tidak tahu : <input type="checkbox"/>				
Penyakit/Kondisi Lain yang Menyertai (Beri Tanda ✓) :				
<input type="checkbox"/> Gangguan Ginjal <input type="checkbox"/> Gangguan Hati <input type="checkbox"/> Alergi				
Kondisi media lainnya : Faktor Industri, pertanian, kimia Lain-lain : riwayat alergi keluarga				
EFEK SAMPING OBAT (ESO)				
Bentuk/Manifestasi ESO yang Terjadi/ Keluhan Lain :		Masalah pada Mata/ Kualitas Produk Obat :	Saat/Tanggal Mata Terjadi :	Keadaan ESO (Beri Tanda ✓) : Tanggal : 4-2 Februari 2022
kuit bintik-bintik merah kehitaman hampir di seluruh tubuh, lepuh-lepuh yang kemudian mengelepas hampir diseluruh muka, badan, tanggan, kaki, dan kemaluan		tidak diketahui	6 Februari 2022	<input type="checkbox"/> Sembuh <input checked="" type="checkbox"/> Sembuh dengan gejala sisa <input type="checkbox"/> Belum sembuh <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Tahu
Riwayat ESO yang Pernah Dialami :				
Tidak ada				

Data yang diperoleh tentang kejadian KTD/ESO yg dialami pasien dituliskan di sini

Data yang perlu diinputkan adalah data pasien yang mengalami KTD dan deskripsi dari KTD yang dijumpai, dan data tentang obat yang digunakan, baik obat yang dicurigai menyebabkan, maupun obat lain yang digunakan bersamaan. Perincian waktu penggunaan, regimen, dll, perlu dilengkapi.

MENGISI FORM MESO KUNING (4)

ALGORITMA NARANJO (Tidak wajib diisi)

No.	Pertanyaan/ Question	Scale		
		Ya/Yes	Tidak/No	Tidak Diketahui/ Unknown
1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa? (Are there previous conclusive reports on this reaction?)	0	0	0
2	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai? (Did the ADR appear after the suspected drug was administered?)	0	-1	0
3	Did the ADR appear more rapidly than other known adverse effects of the drug you suspect or a reasonable time after administration? (Did the ADR occur earlier than other known adverse effects?)	0	0	0
4	Apakah Efek Samping Obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali? (Did the ADR recur when the drug was readministered?)	-1	-1	0
5	Apakah ada penyebab lain yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat? (Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?)	-1	0	0
6	Apakah efek samping obat muncul ketika pasien mengambil pil obat? (Did the ADR reappear when the patient took the medicine again?)	-1	1	0
7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? (Was the drug detected in the blood or other fluids) in concentrations known to be toxic?	1	0	0
8	Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat ditambahkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya? (Was the ADR more severe when the dose was increased or less severe when it was decreased?)	1	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya? (Did the patient have a similar ADR to the same or similar drugs in previous occasions?)	1	0	0
10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang objektif? (Was the ADR confirmed by objective evidence?)	0	0	0
	Total	5	2	

NARANJO PROBABILITY SCALE:

Score	Category
0	Unlikely
1 - 2	Probable
3 - 4	Probable
5 - 8	Probable
9 - 10	Doubtful

Diisi berdasarkan Informasi yang diperoleh dari pasien.

Tabel Algoritma Naranjo ini

TIDAK WAJIB

diisi oleh pelapor

Data terakhir yang dapat diisikan ke dalam form kuning adalah kemungkinan hubungan KTD yang terjadi dengan obat yang digunakan, menggunakan Algoritma Naranjo. Algoritma Naranjo merupakan salah satu alat untuk menganalisis hubungan kausalitas antara KTD yang terjadi dengan obat yang digunakan. Semakin tinggi skornya, semakin kuat hubungan kausalitasnya.

Namun demikian, tabel Algoritma Naranjo ini **TIDAK WAJIB DIISI**, dan **BUKAN** merupakan informasi minimal untuk pelaporan KTD. Analisis ini akan dilakukan oleh BPOM, dan tidak diwajibkan kepada pelapor untuk mengisinya pada saat melaporkan.

Analisis ini umumnya dilakukan di tingkat unit farmakovigilans di institusi fasyankes/industri farmasi yang ditunjuk. Hasil analisis dapat digunakan untuk tindak lanjut di institusi setempat, dan dilaporkan di Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, yang nanti akan diverifikasi oleh BPOM. Analisis kausalitas antara KTD/ESO dengan obat yang digunakan akan dibahas pada Modul Pelatihan tingkat menengah.

Bagaimana dengan pelaporan online?

Masuk ke laman : <https://e-meso.pom.go.id>



Pelaporan KTD/ESO dapat juga dilakukan melalui online, melalui laman <http://e-meso.pom.go.id>. Laman ini berisi berbagai informasi termasuk berbagai panduan yang dapat diunduh, informasi kegiatan terkait farmakovigilans, berita MESO, dll.

Klik pada kata “Laporkan Sekarang” yang ada pada kotak biru bertuliskan ADR Online. Anda akan dibawa menuju halaman berikutnya di mana jika Anda belum memiliki akun, Anda akan diminta mendaftarkan diri terlebih dahulu dengan klik “register”.

Anda akan diminta mengisi data-data untuk registrasi, seperti tertera dalam slide berikut.

Jika sudah mendaftar/terdaftar, Anda bisa melakukan login dan seterusnya dapat melakukan pelaporan.

Tahapan

- Jika belum punya akun, silakan registrasi terlebih dahulu
- Ikuti perintah dalam registrasi
- Jika sudah terdaftar, maka bisa lakukan login jika akan melakukan pelaporan



BADAN POM Badan Pengawas Obat dan Makanan
e-Meso ADR Report

ADR Register

Type: Industri Farmasi Pegawai Kesehatan Lain

Full Name: _____

Title:

Institution:

SNI / SPP: _____

Province:

Phone / Mobile No: _____

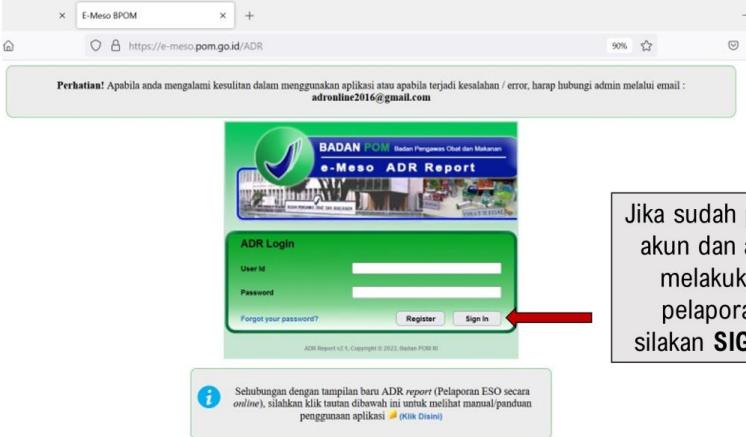
User ID: _____

Password: _____

Email: _____

Text in the Box:

ADR Report v2.1, Copyright © 2022, Badan POM RI



E-Meso BPOM

https://e-meso.pom.go.id/ADR

Perhatian! Apabila anda mengalami kesulitan dalam menggunakan aplikasi atau apabila terjadi kesalahan / error, harap hubungi admin melalui email : adronline2016@gmail.com

BADAN POM Badan Pengawas Obat dan Makanan
e-Meso ADR Report

ADR Login

User Id: _____

Password: _____

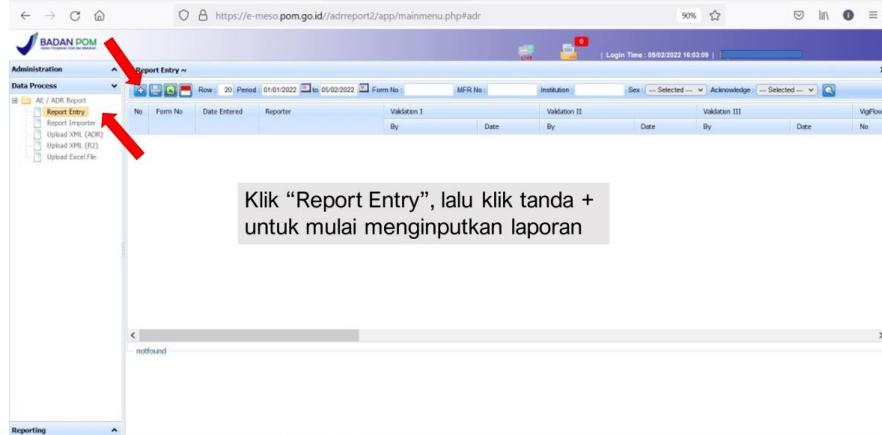
Forgot your password?

ADR Report v2.1, Copyright © 2022, Badan POM RI

 Sehubungan dengan tampilan baru ADR report (Pelaporan ESO secara online), silahkan klik tautan dibawah ini untuk melihat manual/panduan penggunaan aplikasi [\(Lihat Di sini\)](#)

Jika sudah punya akun dan akan melakukan pelaporan, silakan **SIGN IN**

Jika sudah terdaftar, dapat melakukan pelaporan dengan mulai login dengan klik "Sign In".

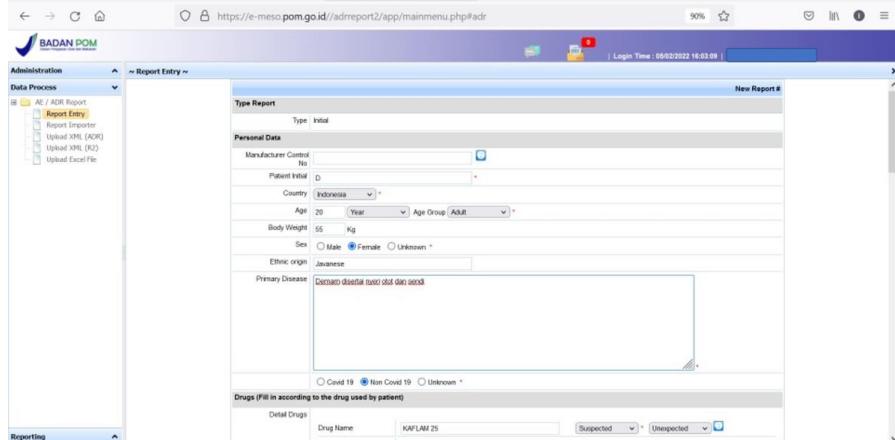


Klik “Report Entry”, lalu klik tanda + untuk mulai menginputkan laporan

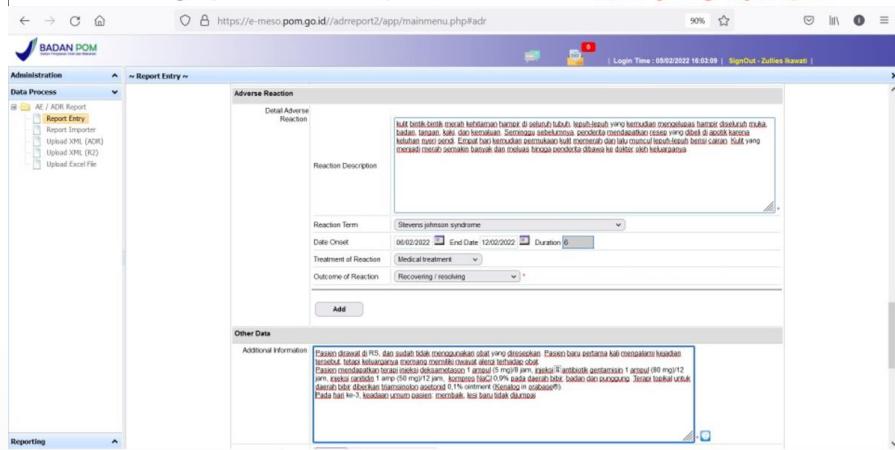
Anda akan dibawa menuju halaman untuk melakukan pelaporan. Pelaporan dapat dimulai dengan mengklik : **Report entry**, lalu akan muncul tampilan seperti di atas. Klik tanda “+” untuk memulai input laporan.

Dengan alur yang mirip dengan pelaporan melalui form kuning, Anda akan diminta menginputkan data identitas pasien.

Mulai menginputkan data laporan KTD/ESO : Identitas Pasien



Menginputkan data laporan KTD/ESO : KTD yang dijumpai



Data berikutnya adalah data tentang **semua** obat yang digunakan, baik yang dicurigai maupun tidak. Untuk obat yang dicurigai, pilih **suspected**. Untuk yang tidak, pilih **unsuspected**. Untuk menambah data obat yang akan diinputkan, klik **add**.

Menginputkan data laporan KTD/ESO : Obat yg digunakan (1)

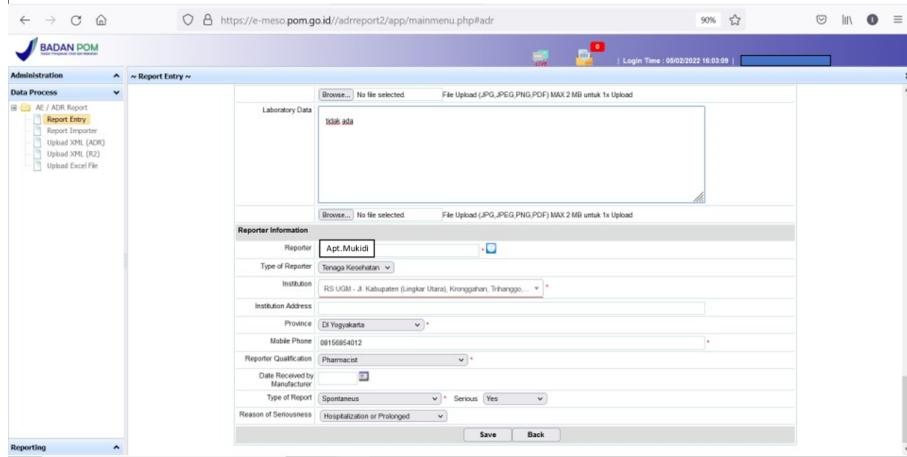
The screenshot shows the 'Report Entry' section of the e-meso.pom.go.id/ADR system. On the left, there's a sidebar with 'Administration' and 'Data Process' sections. Under 'Data Process', 'AE / ADR Report' is expanded, showing 'Report Entry' (which is selected), 'Report Importer', 'Upload XML (ACR)', 'Upload XML (R2)', and 'Upload Excel File'. The main area is titled 'Drugs (Fill in according to the drug used by patient)'. It contains fields for 'Drug Name' (ZYX), 'Substances' (DELOVENAC POTASSIUM), 'Manufacture' (PT ABC PHARMA), 'Batch Number', 'Pharmaceutical form' (Cetek Salut Silaput), 'Route' (PO (Per oral, oral)), 'Dose' (25 mg), 'Dosage Regimen' (12 hours(s)), 'Treatment' (02/02/2022 to 05/02/2022 / 5 Day(s)), 'Indication' (Nuttisid), and 'Action Taken' (Drug withdrawn). A dropdown menu for 'Suspected' is circled in red. Other options in the dropdown are 'Non-JNN' and 'Unknown'. There are also sections for 'Did event abate after stopping drugs?' (Yes), 'Did reaction recur after rechallenge?' (Not applicable), and 'ICD Code'.

Menginputkan data laporan KTD/ESO : Obat yg digunakan (2)

This screenshot is similar to the previous one but shows the 'Not Suspected' option selected in the 'Substances' dropdown, which is circled in red. The rest of the form fields are identical to the first screenshot.

Berikutnya adalah mengisikan deskripsi dari KTD. Jika ada data tambahan seperti : kesudahan dari KTD, penatalaksanaan KTD yang terjadi, hasil laboratorium pendukung, dll., dapat ditambahkan pada "other data". Terakhir, inputkan informasi pelapor.

Menginputkan data laporan KTD/ESO : Informasi pelapor

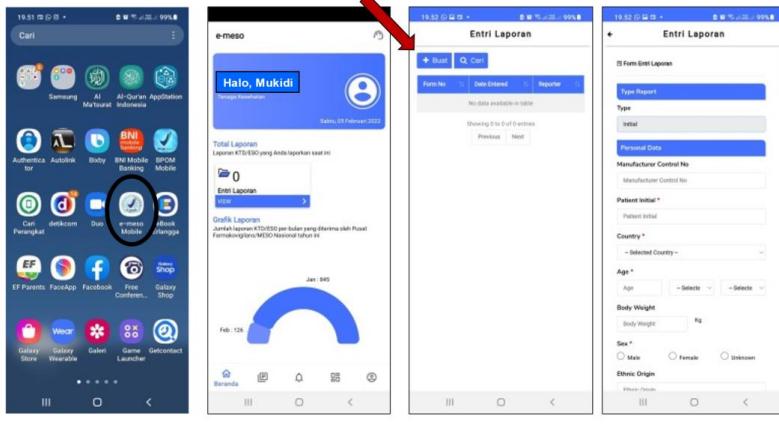


The screenshot shows the 'Report Entry' page of the e-MESO ADR Report application. The left sidebar has a tree menu with 'AE / ADR Report' selected under 'Report Entry'. The main area has two large text input fields for 'Laboratory Data' and 'Reporter Information'. The 'Laboratory Data' field contains the placeholder 'Tidak ada'. The 'Reporter Information' section contains various dropdown menus and input fields. The 'Reporter' field is set to 'Apt. Mukidi', 'Type of Reporter' is 'Tenaga Kesehatan', 'Institution' is 'RS UGM - Jl. Kabupaten (Lingkar Utara), Kronggahan, T. Biringgo.', 'Institution Address' is 'DI Yogyakarta', 'Mobile Phone' is '08156854012', 'Reporter Qualification' is 'Pharmacist', 'Date Received by Manufacturer' is 'Spontaneous', 'Type of Report' is 'Serious', and 'Reason of Seriousness' is 'Hospitalization or Prolonged'. At the bottom are 'Save' and 'Back' buttons.

Jangan lupa menginputkan data pelapor secara lengkap, dan semua informasi yang diminta. Setelah selesai mengisikan, tekan “save” untuk menyimpan laporan.

Informasi lengkap manual pengisian laporan KTD/ESO melalui e-MESO dapat dilihat pada buku **Panduan Penggunaan Aplikasi ADR Report**, yang diterbitkan BPOM. Pada pelaporan dengan aplikasi ADR report melalui e-MESO tidak ada permintaan untuk melakukan analisis kausalitas terhadap KTD. Namun demikian, sangat penting untuk menjaga kualitas laporan KTD/ESO dengan kelengkapannya agar menjadi laporan yang bermanfaat.

Pelaporan KTD/ESO melalui Aplikasi Mobile



Selain menggunakan formulir kuning dan e-MESO melalui website, BPOM juga meluncurkan aplikasi e-MESO android, yang dapat digunakan memakai smart-phone berbasis android.

Alur pelaporannya persis dengan versi web-nya, dan dapat menggunakan akun yang sama dengan akun versi web. Diharapkan dengan adanya aplikasi *mobile* e-MESO berbasis android, akan lebih memudahkan siapa saja yang akan melaporkan kejadian KTD/ESO yang dicurigai ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Kapan melaporkan KTD/ESO ?

- Tenaga kesehatan sangat diimbau untuk dapat melaporkan kejadian tak diinginkan yang terjadi segera setelah muncul kasus diduga ESO atau segera setelah adanya kasus ESO yang teridentifikasi dari laporan keluhan pasien yang sedang dirawatnya.
- Personil Industri Farmasi juga diharapkan dapat melaporkan temuan KTD/ESO yang diperoleh, baik dari eksternal maupun internal, kepada unit terkait, untuk bisa segera ditindaklanjuti oleh Unit PV, sesuai dengan SOP yang berlaku.

PENUTUP

- Pelaporan KTD/ESO dapat dilakukan oleh semua tenaga Kesehatan baik secara langsung ke Pusat Farmakovigilans /MESO Nasional, maupun kepada pihak yang berwenang (Instalasi Farmasi, Tim MESO RS/Panitia Farmasi Terapi, Komite Keselamatan pasien RS, dll yang ditunjuk), atau oleh unit PV pada industri farmasi.
- Pelaporan berkualitas perlu memenuhi syarat minimal yang harus dilaporkan yaitu: **Pasien, Obat yang digunakan, gambaran KTD/ESO yang terjadi, dan identitas pelapor**, tidak wajib melakukan analisa kausalitas

Daftar Referensi

1. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson. Lancet 2000; 356: 1255–59
2. Aronson JK, Hauben M, Bate A. Defining “surveillance” in drug safety. Drug Saf. 2012;35:347–57
3. Chyka PA, McCommon SW. Reporting of adverse drug reactions by poison control centres in the US. *Drug Saf* 2000;23(1):87–93.
4. Classen DC , Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301–306.
5. Eland IA, Belton KJ, van Grootenhuis AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):623–627.
6. Figueiras A, Tato F, Fontainas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care* 1999;37(8):809–814.
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or population- specific considerations. IV. Paediatric population. EMA/572054/2016 London: European Medicines Agency; 2018
8. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109(2):87–94.
9. <http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-information/identifying-and-understanding-risks/healthcare-professional-and-pharmacovigilance> , diakses 25 November 2021, pukul 10:50
10. International drug monitoring: the role of national centres. Geneva: World Health Organization; 1972
11. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*. 2011;122:1–6.
12. Krishnan BS, Jaiswal KM, Dudhgaonkar S, Raghute LB. Anaphylactic reaction following injection cefotaxime sodium. *J Pharmacol Pharmacother* [serial online] 2021; 12:137–9. Akses <http://www.ippharmacol.com/text.asp?2021/12/3/137/331095>
13. Lampiran Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no. 72 tahun 2016. Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan RI. 2016

14. Lampiran Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.73 tahun 2016. Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Kementerian Kesehatan RI. 2016
15. Lampiran Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 74 tahun 2016. Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Kementerian Kesehatan RI. 2016
16. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–1205.
17. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324(6):377–384.
18. Modul 4: Surveilans. Farmakovigilans. Geneva:World Health Organization; 2021
19. Modul Farmakovigilans untuk Tenaga Profesional Kesehatan. BPOM. 2020
20. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/Menkes/Per-XII-2010 Tentang Industri Farmasi
21. Permenkes Nomor 11 tahun 2017 Tentang Keselamatan pasien
22. PERKA BADAN POM RI NOMOR HK.03.1.23.12.11.10690 TAHUN 2011 TENTANG PENERAPAN FARMAKOVIDILANS BAGI INDUSTRI FARMASI
23. Persistent Severe Hiccups After Dexamethasone Intravenous Administration. Am J Case Rep. 2019; 20: 628–630., akses :
<https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/915282>
24. SAFETY OF MEDICINES A GUIDE TO DETECTING AND REPORTING ADVERSE DRUG REACTIONS. Why health professionals need to take action. Mozambique Ministry of Health. CIMed. 2003
25. Zullies Ikawati dan Ahmad Hidayat. Laporan Survei Farmakovigilans. November 2021. Proyek JICA dan Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif (Pengawasan KMEI ONAPPZA) BPOM



**Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat,
Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif
Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika,
Prekursor dan Zat Adiktif
Badan Pengawas Obat dan Makanan**