

Masukan kami terima paling lambat tanggal **21 November 2025** melalui:

Email: standardisasiobat@pom.go.id

Cc: subditskko@gmail.com

Dengan menggunakan format masukan yang dapat diunduh pada: <https://bit.ly/FormatKonblikPerBPOM>

RANCANGAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2025
TENTANG
PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa pengaturan mengenai penerapan farmakovigilans sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 15 Tahun 2022 tentang Penerapan Farmakovigilans sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang obat sehingga perlu diganti;

b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a serta untuk melaksanakan ketentuan Pasal 410 ayat (1) Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pelaksanaan Farmakovigilans;

Mengingat : 1. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 6952);

2. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS.

BAB I KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Farmakovigilans adalah seluruh kegiatan pendeteksian, penilaian, pemahaman, komunikasi, pengendalian dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan Obat, Obat Bahan Alam, Suplemen Kesehatan, Kosmetik, dan Obat Kuasi.
2. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
3. Produk Biologi adalah produk Obat yang mengandung bahan biologi yang berasal dari manusia, hewan, atau mikroorganisme yang dibuat dengan cara konvensional atau melalui metode bioteknologi.
4. Pemilik Izin Edar adalah industri Obat, Obat Bahan Alam, Usaha Kecil Obat Bahan Alam, Usaha Mikro Obat Bahan Alam yang telah mendapatkan izin edar untuk Obat, Obat Bahan Alam, Obat Kuasi, dan Suplemen Kesehatan yang diajukan registrasi.
5. Pelaksana Farmakovigilans adalah badan usaha berbentuk badan hukum yang berdasarkan perjanjian kerja sama dapat melaksanakan sebagian atau seluruh kegiatan Farmakovigilans yang menjadi kewajiban Pemilik Izin Edar.
6. Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional adalah suatu fungsi pengawasan yang berkedudukan di Badan Pengawas Obat dan Makanan yang bertugas untuk memantau aspek keamanan Obat melalui pelaksanaan Farmakovigilans, termasuk menerima dan mengevaluasi laporan Farmakovigilans.
7. Monitoring Efek Samping Obat yang selanjutnya disingkat MESO adalah suatu proses kegiatan pemantauan setiap respons terhadap Obat yang merugikan atau tidak diharapkan yang terjadi pada dosis lazim yang digunakan pada manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis.
8. Perencanaan Manajemen Risiko adalah penjelasan terperinci dari sistem manajemen risiko, yang merupakan kegiatan dan intervensi Farmakovigilans yang dirancang untuk mengidentifikasi, mengkarakterisasi, mencegah atau meminimalkan risiko yang berhubungan dengan Obat termasuk penilaian efektivitas kegiatan dan intervensi yang dilakukan.
9. Kejadian Tidak Diinginkan yang selanjutnya disingkat KTD adalah kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan Obat tetapi belum tentu disebabkan oleh Obat tersebut.

10. Efek Samping Obat yang selanjutnya disingkat ESO adalah respon 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.
11. Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi yang selanjutnya disingkat KIPI adalah setiap kejadian medis yang terjadi setelah imunisasi dan tidak selalu memiliki keterkaitan atau hubungan sebab akibat dengan vaksin.
12. Tenaga Medis adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki sikap profesional, pengetahuan, dan keterampilan melalui pendidikan profesi kedokteran atau kedokteran gigi yang memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.
13. Tenaga Kesehatan adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki sikap profesional, pengetahuan, dan keterampilan melalui pendidikan tinggi yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.
14. Fasilitas Pelayanan Kesehatan adalah tempat dan/atau alat yang digunakan untuk menyelenggarakan pelayanan kesehatan kepada perseorangan ataupun masyarakat dengan pendekatan promotif, preventif, kuratif, rehabilitatif, dan/atau paliatif yang dilakukan oleh pemerintah pusat, pemerintah daerah, dan/atau masyarakat.
15. Inspeksi Farmakovigilans adalah pemeriksaan resmi yang dilakukan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk memastikan pelaksanaan Farmakovigilans oleh Pemilik Izin Edar atau Pelaksana Farmakovigilans.
16. Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disingkat BPOM adalah lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan Obat dan makanan.
17. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II TATA LAKSANA FARMAKOVIGILANS

Bagian Kesatu Pelaksanaan

Pasal 2

- (1) Pemilik Izin Edar wajib melaksanakan Farmakovigilans untuk menjamin keamanan Obat yang beredar.
- (2) Pemilik Izin Edar dalam melaksanakan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilakukan secara mandiri atau dengan menunjuk Pelaksana Farmakovigilans.
- (3) Pelaksana Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada Ayat (2) harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. memiliki personel, alamat, dan nomor kontak yang dapat dihubungi; dan
 - b. dapat dilakukan Inspeksi Farmakovigilans.
- (4) Pelaksanaan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
- a. aspek keamanan Obat dalam rangka deteksi, penilaian, pemahaman, minimalisasi risiko, dan pencegahan efek samping atau masalah lain terkait dengan penggunaan;
 - b. aspek khasiat terkait dengan perubahan profil manfaat risiko Obat; dan/atau
 - c. aspek mutu yang berpengaruh terhadap keamanan dan efektivitas Obat.
- (5) Pelaksanaan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan terhadap:
- a. penggunaan sesuai persetujuan izin edar;
 - b. penggunaan sesuai persetujuan penggunaan darurat (*Emergency Use Authorization*);
 - c. penggunaan di luar penandaan yang disetujui;
 - d. penyalahgunaan;
 - e. penggunaan yang salah;
 - f. overdosis;
 - g. kesalahan dalam pengobatan; dan/atau
 - h. Obat tidak efektif.

Pasal 3

- (1) Pelaksanaan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (4) meliputi kegiatan:
- a. penerapan sistem mutu;
 - b. pencantuman unit Farmakovigilans dalam struktur organisasi yang merupakan unit terpisah dari unit komersial;
 - c. penunjukan penanggung jawab dan wakil penanggung jawab Farmakovigilans;
 - d. pelatihan Farmakovigilans;
 - e. penyampaian ringkasan sistem Farmakovigilans secara berkala setiap 2 (dua) tahun dan apabila terdapat perubahan yang bermakna terkait sistem Farmakovigilans paling lambat disampaikan 1 (satu) bulan setelah terjadi perubahan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional;
 - f. pelaksanaan proses pemantauan profil keamanan yang berkelanjutan;
 - g. penyusunan dan pelaksanaan program audit terhadap penerapan Farmakovigilans yang disetujui oleh manajemen puncak;
 - h. penetapan, penilaian, dan penerapan sistem manajemen risiko;
 - i. proses manajemen sinyal;
 - j. komunikasi keamanan;
 - k. pelaporan dan pendokumentasian aktivitas Farmakovigilans;

- l. pelaksanaan tindak lanjut regulatori yang ditetapkan Kepala Badan terhadap keputusan terkait peningkatan potensi risiko/sinyal keamanan Obat; dan
 - m. penyusunan perjanjian kerja sama jika aktivitas Farmakovigilans melibatkan:
 - 1) Pelaksana Farmakovigilans; dan/atau
 - 2) pihak lain terkait, dalam rangka pertukaran data dan informasi keamanan Obat.
- (2) Penerapan sistem manajemen risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf h dilaksanakan melalui Perencanaan Manajemen Risiko.
 - (3) Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (2) hanya untuk produk sebagai berikut:
 - a. Obat baru;
 - b. Produk Biologi, termasuk produk biosimilar; atau
 - c. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan atau teridentifikasi isu keamanan baru.

Pasal 4

- (1) Perjanjian kerja sama sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) huruf m paling sedikit harus memuat data atau informasi sebagai berikut:
 - a. masa berlaku perjanjian;
 - b. nama produk sesuai perjanjian; dan
 - c. peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait dalam hal pengaturan pelaksanaan aktivitas Farmakovigilans.
- (2) Pelaksanaan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) bagi Pemilik Izin Edar dilaksanakan sesuai pedoman yang tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 5

- (1) Pemilik Izin Edar harus menyusun dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sejak proses pengembangan Obat sampai Obat diedarkan.
- (2) Dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan bagian dari dokumen registrasi Obat.
- (3) Tata laksana Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai pedoman yang tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 6

Pemilik Izin Edar dalam pelaksanaan Farmakovigilans dapat melibatkan Fasilitas Pelayanan Kesehatan.

Bagian Kedua
Pelaporan

Pasal 7

- (1) Pemilik Izin Edar dalam melaksanakan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 sampai dengan Pasal 6, wajib melakukan pelaporan Farmakovigilans kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/ MESO Nasional.
- (2) Pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dalam rangka pemantauan dan pengumpulan informasi khasiat dan keamanan Obat selama beredar.
- (3) Pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
 - a. pelaporan KTD, ESO, atau KIPI;
 - b. pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran;
 - c. pelaporan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran;
 - d. pelaporan pelaksanaan Perencanaan Manajemen Risiko; dan/atau
 - e. pelaporan sinyal keamanan.
- (4) Pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan oleh Pemilik Izin Edar secara elektronik atau nonelektronik.

Paragraf 1

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI

Pasal 8

- (1) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (3) huruf a merupakan pelaporan kejadian keamanan individual yang dapat berupa KTD atau ESO serius dan/atau nonserius pada penggunaan Obat, termasuk KIPI pada penggunaan vaksin di Indonesia.
- (2) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI yang dimaksud pada ayat (1) dapat bersumber dari laporan spontan, program bantuan pasien, laporan studi kasus terpublikasi, atau sumber lain yang dapat diverifikasi sebagai kejadian keamanan individual.
- (3) Kriteria KTD atau ESO serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi semua kejadian medis yang menyebabkan:
 - a. kematian;
 - b. keadaan yang mengancam jiwa;
 - c. pasien memerlukan rawat inap;
 - d. perpanjangan waktu rawat inap;
 - e. cacat permanen;
 - f. kelainan kongenital; dan/atau

- g. kejadian medis penting lainnya.
- (4) Pelaporan KTD atau ESO serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 15 (lima belas) hari kalender sejak informasi diterima.
 - (5) Pelaporan KTD atau ESO nonserius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang tidak dapat diperkirakan harus disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 90 (sembilan puluh) hari kalender sejak informasi diterima.

Pasal 9

- (1) Pelaporan KIPI sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 dapat berupa KIPI serius dan/atau nonserius.
- (2) Kriteria KIPI serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi semua kejadian medis yang menyebabkan:
 - a. kematian;
 - b. kondisi yang mengancam jiwa;
 - c. rawat inap;
 - d. kecacatan; atau
 - e. menimbulkan keresahan di masyarakat
- (3) Pelaporan KIPI serius yang disebabkan oleh kematian sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a harus disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 24 (dua puluh empat) jam sejak informasi diterima.
- (4) Pelaporan KIPI serius yang disebabkan oleh kondisi yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau menimbulkan keresahan di masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b, huruf c, huruf d, dan huruf e harus disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 15 (lima belas) hari kalender sejak informasi diterima.
- (5) Pelaporan KIPI nonserius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang tidak dapat diperkirakan harus disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 90 (sembilan puluh) hari kalender sejak informasi diterima.
- (6) Terhadap laporan KIPI yang diterima sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan koordinasi dengan kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan dan komite nasional yang menangani KIPI dalam rangka tindak lanjut sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Paragraf 2

Pelaporan Keamanan Berkala Pasca Pemasaran

Pasal 10

- (1) Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (3) huruf b dilakukan untuk Obat sebagai berikut:
 - a. Obat baru;
 - b. Produk Biologi, termasuk produk biosimilar; atau

- c. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan atau teridentifikasi isu keamanan baru.
- (2) Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan huruf b angka 3 disampaikan oleh Pemilik Izin Edar berdasarkan permintaan tertulis dari Kepala Badan.
- (3) Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. pelaporan disampaikan setiap 6 (enam) bulan sekali, berlaku untuk 2 (dua) tahun pertama setelah memperoleh izin edar; dan
 - b. pelaporan disampaikan setiap satu (1) tahun sekali, berlaku untuk tahun ketiga hingga tahun kelima setelah memperoleh izin edar.

Paragraf 3

Pelaporan Studi Efektivitas dan/atau Keamanan Pasca Pemasaran

Pasal 11

- (1) Pelaporan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (3) huruf c dilakukan untuk Obat yang memenuhi ketentuan sebagai berikut:
 - a. Obat yang dalam persetujuan izin edarnya atau persetujuan penggunaan kondisi darurat dipersyaratkan untuk dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran;
 - b. Obat tertentu yang telah beredar dan dipersyaratkan untuk dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dalam rangka perencanaan manajemen risiko berdasarkan hasil pengkajian manfaat risiko; atau
 - c. Obat beredar yang berdasarkan informasi terkini perlu dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran.
- (2) Studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan studi yang dilakukan setelah Obat mendapatkan izin edar yang dapat dilaksanakan secara:
 - a. intervensional; atau
 - b. observasional.
- (3) Studi intervensional sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a merupakan studi yang dapat dilakukan melalui Uji Klinik Fase IV.
- (4) Studi observasional sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b merupakan studi yang dapat dilakukan melalui metode surveilans aktif.
- (5) Pelaksanaan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran secara intervensional sebagaimana dimaksud pada ayat (2) yang dilakukan di Indonesia dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan

Makanan yang mengatur mengenai Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik.

- (6) Pelaporan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran secara intervensional sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan kepada Kepala Badan.
- (7) Dalam hal studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran secara observasional sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan di Indonesia, Pemilik Izin Edar harus menyampaikan notifikasi kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.
- (8) Pemilik Izin Edar harus melaporkan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran secara observasional sebagaimana dimaksud pada ayat (5) berupa:
 - a. dokumen studi, antara lain protokol penelitian versi terakhir, persetujuan etik, dan dokumen lain yang mendukung studi keamanan pasca pemasaran;
 - b. laporan analisis sementara, jika tersedia; dan
 - c. laporan akhir studi.
- (9) Laporan analisis sementara sebagaimana dimaksud pada ayat (6) huruf b disampaikan secara berkala sesuai dengan jangka waktu pelaksanaan studi keamanan pasca pemasaran.
- (10) Laporan akhir studi sebagaimana dimaksud pada ayat (6) huruf c, disampaikan dalam waktu selambatnya 6 (enam) bulan setelah pengumpulan data terakhir.

Paragraf 4

Pelaporan Pelaksanaan Perencanaan Manajemen Risiko

Pasal 12

- (1) Pelaporan pelaksanaan Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (3) huruf d berlaku untuk Obat baru, Produk Biologi termasuk produk biosimilar, atau Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan atau teridentifikasi isu keamanan baru
- (2) Pelaporan pelaksanaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan data dan informasi dalam dokumen registrasi Obat yang telah mendapatkan persetujuan Kepala Badan.

Paragraf 5

Pelaporan Sinyal Keamanan

Pasal 13

- (1) Pelaporan sinyal keamanan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (3) huruf e meliputi:
 - a. pelaporan masalah keamanan yang mendesak (*emerging safety issue*); dan
 - b. pelaporan masalah keamanan lain yang tidak termasuk masalah keamanan yang mendesak (*nonemerging safety issue*).

- (2) Pelaporan sinyal keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat bersumber dari:
 - a. tindak lanjut otoritas negara lain;
 - b. tindak lanjut Pemilik Izin Edar negara lain;
 - c. laporan studi terkait risiko keamanan terkini; dan/atau
 - d. *database* laporan KTD, ESO, atau KIPI.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a harus disampaikan paling lambat 3 (tiga) hari kerja setelah sinyal tervalidasi.
- (4) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b harus disampaikan sesuai dengan alur pengambilan keputusan pelaporan sinyal sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang tidak terpisahkan dari peraturan ini.

Pasal 14

Dalam hal tidak terdapat pelaporan yang diterima sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8, Pasal 9, dan Pasal 13 dalam jangka waktu 1 (satu) tahun, Pemilik Izin Edar menyampaikan pelaporan nihil kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional paling lambat tanggal 10 (sepuluh) bulan Januari di tahun berikutnya.

Paragraf 6

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan di Fasilitas Pelayanan Kesehatan

Pasal 15

- (1) Tenaga Medis dan/atau Tenaga kesehatan di Fasilitas Pelayanan Kesehatan menyampaikan pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan secara mandiri atau kolaboratif dengan tim/komite di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan oleh Fasilitas Pelayanan Kesehatan secara elektronik atau nonelektronik kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dan/atau melalui Pemilik Izin Edar.

Pasal 16

- (1) Pelaporan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 15 ayat (1) dapat berupa KTD atau ESO serius dan/atau nonserius pada penggunaan Obat, termasuk KIPI pada penggunaan vaksin di Indonesia.
- (2) Kriteria KTD atau ESO serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi semua kejadian medis yang menyebabkan:
 - a. kematian;
 - b. keadaan yang mengancam jiwa;
 - c. pasien memerlukan rawat inap;
 - d. perpanjangan waktu rawat inap;
 - e. cacat permanen;

- f. kelainan kongenital; dan/atau
 - g. kejadian medis penting lainnya.
- (3) Pelaporan KTD atau ESO serius dan/atau nonserius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional segera setelah pertama kali diketahui.
 - (4) Tata cara pelaporan KTD atau ESO bagi Fasilitas Pelayanan Kesehatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 15 ayat (3) dilaksanakan sesuai pedoman yang tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 17

- (1) Pelaporan KIPI sebagaimana dimaksud dalam Pasal 16 ayat (1) dapat berasal dari:
 - a. program imunisasi; atau
 - b. imunisasi mandiri
- (2) Pelaporan KIPI yang berasal dari program imunisasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dilakukan sesuai dengan ketentuan perundang-undangan.
- (3) Pelaporan KIPI yang berasal dari imunisasi mandiri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dapat dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dan/atau Pemilik Izin Edar segera setelah pertama kali diketahui.
- (4) Terhadap laporan KIPI yang diterima sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan koordinasi dengan kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan dan komite nasional yang menangani KIPI dalam rangka tindak lanjut sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 18

- (1) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sebagaimana dimaksud dalam Pasal 15 ayat (1) juga berlaku untuk Obat termasuk vaksin, dengan izin pemasukan melalui mekanisme jalur khusus.
- (2) Obat dengan izin pemasukan melalui mekanisme jalur khusus sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mencakup:
 - a. Obat untuk tujuan donasi; dan
 - b. Obat untuk memenuhi kebutuhan khusus dalam kondisi tertentu, termasuk Obat untuk penggunaan program kesehatan dan untuk mengatasi kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat.
- (3) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan atau pihak yang mengajukan izin pemasukan tersebut kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Paragraf 7
Pelaporan Farmakovigilans oleh Distributor, Importir,
Eksportir dan Masyarakat

Pasal 19
Pelaporan Farmakovigilans oleh Distributor, Importir, dan
Eksportir

- (1) Distributor, Importir, dan Eksportir dalam melakukan distribusi harus melaksanakan pertukaran data keamanan dengan Pemilik Izin Edar dalam rangka Farmakovigilans.
- (2) Pertukaran data keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan berdasarkan perjanjian kerja sama.

Pasal 20

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI oleh Masyarakat

- (1) Dalam hal terjadi KTD, ESO, atau KIPI setelah penggunaan Obat termasuk vaksin, masyarakat dapat menyampaikan pelaporan KTD, ESO, atau KIPI.
- (2) Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus mencakup informasi berupa:
 - a. pelapor;
 - b. pasien yang dapat diidentifikasi;
 - c. KTD, ESO, atau KIPI; dan
 - d. Obat yang dicurigai.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan kepada:
 - a. Tenaga Medis;
 - b. Tenaga Kesehatan;
 - c. Pemilik Izin Edar; atau
 - d. Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pasal 21

Pelaporan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sebagaimana dimaksud dalam Pasal 20 ayat (3) huruf d dapat disampaikan secara elektronik.

Paragraf 8

Pemantauan Keamanan Intensif

Pasal 22

- (1) Pemantauan keamanan secara intensif dilakukan terhadap:
 - a. Obat dengan zat aktif baru;
 - b. Produk Biologi baru; atau
 - c. Obat dengan persetujuan penggunaan darurat.
- (2) Pemantauan keamanan secara intensif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan oleh Pemilik Izin Edar, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, dan/atau masyarakat untuk memperoleh profil keamanan Obat yang menyeluruh selama beredar.
- (3) Penerapan pemantauan keamanan secara intensif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi kegiatan

pengawasan terjadinya KTD, ESO, atau KIPI secara proaktif selama penggunaan Obat dan pelaporan Farmakovigilans sesuai ketentuan dalam Pasal 7 untuk Pemilik Izin Edar, Pasal 15 untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan, dan Pasal 20 untuk masyarakat.

Pasal 23

- (1) Dalam hal pemantauan keamanan secara intensif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (1), Pemilik Izin Edar wajib mencantumkan logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) pada informasi produk dalam jangka waktu sesuai masa berlaku izin edar yang pertama kali diterbitkan.
- (2) Setelah jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berakhir, kewajiban pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) berakhir secara otomatis kecuali ditetapkan lain oleh Kepala Badan berdasarkan hasil evaluasi pemantauan keamanan.
- (3) Informasi produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa informasi produk dalam bentuk elektronik.
- (4) Dalam hal profil keamanan Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (2) telah memadai, Pemilik Izin Edar dapat mengajukan pencabutan pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) dengan menyerahkan kajian mandiri profil keamanan yang disampaikan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.
- (5) Pengajuan pencabutan pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat diajukan paling singkat 2 (dua) tahun setelah izin edar diterbitkan.
- (6) Kepala Badan menerbitkan rekomendasi hasil pengawasan keamanan berdasarkan hasil evaluasi terhadap kajian mandiri profil keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (3).

Pasal 24

Ketentuan mengenai pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) pada informasi produk dilaksanakan sesuai Peraturan BPOM yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat.

BAB III DOKUMENTASI

Pasal 25

- (1) Pemilik Izin Edar harus mendokumentasikan semua data dan pelaporan Farmakovigilans serta menjaga kerahasiaan semua proses Farmakovigilans sesuai dengan cara dokumentasi yang baik.
- (2) Dokumentasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus disimpan selama izin edar produk berlaku dan paling singkat 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku.

Pasal 26

Dokumentasi pelaporan Farmakovigilans oleh Fasilitas Pelayanan Kesehatan dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB IV

PENGAWASAN FARMAKOVIGILANS DAN TINDAK LANJUT
REGULATORI

Pasal 27

- (1) Kepala Badan melakukan evaluasi terhadap:
 - a. dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2); dan
 - b. pelaporan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (1), Pasal 15 ayat (1), dan Pasal 20 ayat (1).
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat mengikutsertakan pakar di bidang kesehatan dan bidang terkait lainnya yang ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (3) Keputusan hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan oleh Kepala Badan kepada Pemilik Izin Edar untuk ditindaklanjuti.

Pasal 28

- (1) Keputusan hasil evaluasi pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (3) dapat berupa:
 - a. perubahan informasi produk;
 - b. studi keamanan lebih lanjut;
 - c. pembatasan penggunaan dan distribusi;
 - d. pembekuan izin edar; atau
 - e. pencabutan izin edar;
- (2) Perubahan informasi produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dikenakan kepada Pemilik Izin Edar oleh Kepala Badan jika berdasarkan evaluasi data Farmakovigilans terkini harus dilakukan pembaruan informasi keamanan yang perlu menjadi kewaspadaan oleh Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, dan pasien.
- (3) Studi keamanan lebih lanjut sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dikenakan kepada Pemilik Izin Edar oleh Kepala Badan jika terdapat kebutuhan untuk mengonfirmasi keamanan dan/atau khasiat terhadap Obat yang sudah diberikan izin edar untuk:
 - a. menilai penggunaannya pada populasi tertentu;
 - b. melengkapi informasi keamanan pada populasi yang belum tersedia; atau
 - c. memonitor potensi risiko yang teridentifikasi dari pelaksanaan Farmakovigilans rutin.
- (4) Pembatasan penggunaan dan distribusi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dikenakan kepada Pemilik Izin Edar oleh Kepala Badan jika terdapat kebutuhan untuk meminimalkan risiko dalam penggunaan Obat yang harus diawasi ketat oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga

- Kesehatan secara langsung.
- (5) Pembekuan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d dikenakan kepada Pemilik Izin Edar oleh Kepala Badan jika:
 - a. berdasarkan data keamanan terkini yang diperoleh dari Farmakovigilans menunjukkan peningkatan risiko melebihi kemanfaatan; dan
 - b. terdapat proses pengumpulan data yang ditujukan untuk mengonfirmasi bahwa risiko dapat dikelola sehingga kemanfaatannya tetap dapat dipertahankan.
 - (6) Pencabutan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf e dikenakan kepada Pemilik Izin Edar oleh Kepala Badan jika berdasarkan data keamanan terkini yang diperoleh dari Farmakovigilans menunjukkan peningkatan risiko melebihi kemanfaatan dan risiko tidak dapat dikelola.
 - (7) Terhadap pembekuan izin edar atau pencabutan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dan ayat (6) dapat dilakukan penarikan produk.
 - (8) Terhadap pembekuan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dapat diendahkan kembali jika Pemilik Izin Edar dapat memberikan data terbaru yang mendukung keamanan dan langkah pengelolaan risiko yang tepat.
 - (9) Penarikan produk sebagaimana dimaksud pada ayat (7) dilakukan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penarikan dan pemusnahan Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan khasiat, mutu, dan label.

Pasal 29

Kepala Badan dan Pemilik Izin Edar dapat melakukan komunikasi keamanan sebagai tindak lanjut keputusan hasil evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28.

Pasal 30

- (1) Kepala Badan melakukan Inspeksi Farmakovigilans terhadap pelaksanaan Farmakovigilans oleh Pemilik Izin Edar dan/atau Pelaksana Farmakovigilans.
- (2) Inspeksi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan terhadap:
 - a. dokumen;
 - b. fasilitas;
 - c. rekaman/catatan; dan
 - d. sumber daya lain yang diperlukan.
- (3) Dalam melakukan inspeksi sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Kepala Badan menugaskan pelaksanaannya kepada petugas.
- (4) Petugas sebagaimana dimaksud pada ayat (3) merupakan pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan Obat.
- (5) Terhadap hasil inspeksi, Kepala Badan akan melakukan penilaian terhadap ketidaksesuaian dalam pemenuhan persyaratan sistem pelaksanaan Farmakovigilans yang

dapat diklasifikasikan sebagai temuan kritis, temuan mayor, atau temuan minor.

Pasal 31

Untuk meningkatkan efektivitas pengawasan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27, Pasal 28, Pasal 29, dan Pasal 30, Kepala Badan dapat membentuk tim koordinasi pengawasan Farmakovigilans.

BAB V SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 32

- (1) Pemilik Izin Edar yang melanggar ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1), Pasal 7 ayat (1), dan/atau Pasal 23 ayat (1) dikenai sanksi administratif.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras; dan/atau
 - c. penghentian sementara kegiatan registrasi Obat.
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan oleh Kepala Badan.

Pasal 33

Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Pedoman Tindak Lanjut Hasil Pengawasan Obat, Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif.

BAB VI KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 34

- (1) Pemilik Izin Edar dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan wajib menyesuaikan dengan ketentuan sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan ini paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak Peraturan Badan ini diundangkan.
- (2) Registrasi Obat yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap diproses sesuai dengan Peraturan Badan yang mengatur terkait kriteria dan tata laksana registrasi Obat.

BAB VII
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 35

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 15 Tahun 2022 tentang Penerapan Farmakovigilans (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 655) dicabut dan dinyatakan tidak berlaku lagi.

Pasal 36

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

RANCANGAN

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2025 NOMOR

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2025
TENTANG
PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS

PEDOMAN PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS BAGI PEMILIK IZIN EDAR
OBAT

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) memiliki peran strategis untuk melindungi masyarakat dari Obat yang tidak memenuhi syarat. Untuk menjalankan peran tersebut, BPOM melakukan pengawasan menyeluruh sepanjang siklus hidup produk (*product life cycle*) mencakup pengawasan Obat sebelum dan selama beredar (*pre* dan *post market*). Salah satu pengawasan Obat selama beredar adalah melalui pengawasan Farmakovigilans yang mencakup kegiatan pendeteksian, penilaian, pemahaman, komunikasi, pengendalian, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan. Fungsi tersebut merupakan salah satu fungsi penting dari suatu otoritas regulator Obat dan menjadi salah satu fungsi yang dinilai oleh WHO berdasarkan *Global Benchmarking Tools* (GBT) dan *Manual for Performance Evaluation of Regulatory Authorities seeking Designation as WHO Listed Authority*.

Pemantauan aspek keamanan dan khasiat Obat merupakan kegiatan yang strategis dalam rangka menjamin keamanan Obat (*ensuring drug safety*). Kegiatan ini pada gilirannya, berdampak terhadap jaminan keselamatan pasien (*ensuring patient safety*) sebagai pengguna akhir Obat. Dalam rangka melaksanakan pengawasan keamanan dan khasiat Obat selama beredar, secara nasional, Kepala Badan membentuk Pusat Farmakovigilans/Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Nasional yang salah satu tugasnya adalah menerima dan mengevaluasi setiap pelaporan Farmakovigilans yang diterima, baik dari Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, Pemilik Izin Edar, dan masyarakat secara umum.

Pemilik Izin Edar memiliki tanggung jawab untuk memantau Obat sepanjang siklus hidup Obat tersebut sehingga menjadi aktor utama dalam penerapan Farmakovigilans. Dalam rangka melaksanakan kegiatan Farmakovigilans yang baik, Pemilik Izin Edar harus menerapkan Farmakovigilans secara efektif sehingga kegiatan Farmakovigilans dapat secara signifikan mengawal keamanan Obat, serta menyediakan informasi yang valid untuk pembaruan profil manfaat dan risiko Obat beredar. Untuk mendukung upaya Pemilik Izin Edar dalam menerapkan Farmakovigilans, maka BPOM menyusun Pedoman Pelaksanaan Farmakovigilans bagi Pemilik Izin Edar yang mengacu pada perkembangan terkini dalam pengawasan Farmakovigilans dan pedoman internasional yang relevan.

B. Tujuan

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi Pemilik Izin Edar dalam membangun dan menerapkan sistem Farmakovigilans.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini mengatur aktivitas Farmakovigilans dalam rangka pemantauan aspek keamanan Obat yang terdaftar di Indonesia yang dilakukan oleh Pemilik Izin Edar, Pelaksana Farmakovigilans, dan/atau pihak lain terkait melalui perjanjian kerja sama.

RANCANGAN

BAB II PERAN DAN TANGGUNG JAWAB PEMILIK IZIN EDAR

A. Peran dan Tanggung Jawab Pemilik Izin Edar secara Umum

Peran dan tanggung jawab Pemilik Izin Edar terkait dengan Farmakovigilans secara khusus diamanatkan dalam Pasal 410 Peraturan Pemerintah (PP) Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan.

Dalam kaitan ini, Pemilik Izin Edar harus memiliki suatu sistem Farmakovigilans yang dapat menunjang pelaksanaan kewajibannya dalam melakukan pemantauan keamanan Obat yang diedarkan. Sistem Farmakovigilans dimaksud harus disusun sedemikian rupa untuk merefleksikan tanggung jawab dan kemampuan Pemilik Izin Edar untuk dapat mengambil tindak lanjut yang diperlukan dalam rangka menjamin keamanan produk yang diedarkan.

Tanggung jawab Pemilik Izin Edar dalam Farmakovigilans adalah sebagai berikut:

1. menerapkan sistem mutu;
2. mencantumkan unit Farmakovigilans dalam struktur organisasi dan independen dari unit komersial;
3. menunjuk penanggung jawab dan wakil penanggung jawab Farmakovigilans yang berdomisili di Indonesia;
4. melakukan pelatihan Farmakovigilans terhadap semua personel;
5. penyampaian ringkasan sistem Farmakovigilans secara berkala setiap 2 (dua) tahun dan apabila terdapat perubahan yang bermakna terkait sistem Farmakovigilans paling lambat disampaikan 1 (satu) bulan setelah terjadi perubahan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, misalnya perubahan pada struktur organisasi, prosedur penanganan Farmakovigilans, manajemen data Farmakovigilans, dan perjanjian kerja sama dengan pihak lain;
6. melaksanakan proses pemantauan profil keamanan yang berkelanjutan;
7. membuat dan melaksanakan program audit terhadap penerapan Farmakovigilans yang disetujui oleh manajemen puncak;
8. menetapkan, menilai, dan menerapkan sistem manajemen risiko;
9. melaksanakan proses manajemen sinyal;
10. melakukan komunikasi keamanan;
11. melaporkan dan mendokumentasikan aktivitas Farmakovigilans;
12. melaksanakan tindak lanjut regulatori yang ditetapkan Kepala Badan terhadap keputusan terkait sinyal keamanan yang dilaporkan; dan
13. memiliki perjanjian kerja sama apabila aktivitas Farmakovigilans melibatkan Pelaksana Farmakovigilans; dan/atau pihak lain terkait, dalam rangka pertukaran data dan informasi keamanan Obat;

B. Struktur Organisasi

Pemilik Izin Edar harus membentuk Unit yang diberikan tugas dan tanggung jawab untuk melaksanakan sistem Farmakovigilans. Unit tersebut dipimpin oleh penanggung jawab Farmakovigilans dan harus tergambar dalam struktur organisasi. Pemilik Izin Edar harus mengatur tata hubungan kerja Unit Farmakovigilans dengan Unit lainnya dan menjadi bagian dari penerapan Sistem Mutu.

C. Penanggung Jawab Farmakovigilans

1. Penanggung Jawab Farmakovigilans

Sebagai bagian dari sistem Farmakovigilans, Pemilik Izin Edar harus menunjuk personel tetap dengan kualifikasi yang memenuhi syarat sebagai penanggung jawab dan wakil penanggung jawab dengan wewenang yang memadai untuk menjamin pelaksanaan sistem Farmakovigilans sesuai ketentuan. Pemilik Izin Edar harus menyampaikan nama dan kontak dari penanggung jawab kepada Kepala Badan. Setiap perubahan personil dan kontak penanggung jawab dan wakil penanggung jawab harus segera dilaporkan kepada Kepala Badan.

Pemilik Izin Edar harus menetapkan struktur dan proses bagi penanggung jawab Farmakovigilans untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Untuk mencapai hal ini, Pemilik Izin Edar harus memberikan penanggung jawab Farmakovigilans akses untuk semua informasi yang relevan terutama yang berkaitan dengan hal-hal berikut:

- a. masalah keamanan dan informasi lainnya yang berkaitan dengan evaluasi manfaat risiko Obat;
- b. uji klinik yang sedang berlangsung atau yang sudah selesai dan studi lain yang diketahui oleh Pemilik Izin Edar yang mungkin relevan dengan keamanan Obat;
- c. informasi dari sumber selain dari Pemilik Izin Edar; dan
- d. prosedur yang relevan terkait penerapan Farmakovigilans untuk memastikan konsistensi dan kepatuhan di seluruh organisasi.

2. Kualifikasi Penanggung Jawab Farmakovigilans

Pemilik Izin Edar harus memastikan bahwa penanggung jawab dan wakil penanggung jawab Farmakovigilans memiliki pengetahuan dan pengalaman yang mendukung untuk menjalankan aktivitas Farmakovigilans.

Pemilik Izin Edar harus memberikan pelatihan kepada penanggung jawab dan wakil penanggung jawab Farmakovigilans serta seluruh aktivitas pelatihan yang dilaksanakan harus didokumentasikan dengan baik.

3. Peran Penanggung Jawab Farmakovigilans

Penanggung jawab Farmakovigilans bertanggung jawab untuk membentuk, melaksanakan, dan memelihara sistem Farmakovigilans. Penanggung jawab Farmakovigilans harus memiliki tugas yang memadai untuk memastikan sistem Farmakovigilans sesuai ketentuan.

Tugas dan tanggung jawab penanggung jawab Farmakovigilans harus dijelaskan dalam uraian pekerjaan, antara lain mencakup:

- a. membentuk dan mengelola sistem Farmakovigilans;
- b. memastikan penerapan sistem mutu yang mendukung aktivitas Farmakovigilans;
- c. memahami profil keamanan dan dapat memberikan penjelasan tentang isu aspek keamanan terkait dengan Obat yang diedarkan oleh Pemilik Izin Edar;
- d. bertindak sebagai perwakilan Pemilik Izin Edar terkait Farmakovigilans yang harus dapat dihubungi selama 24 (dua puluh empat) jam;
- e. menyiapkan semua jenis pelaporan Farmakovigilans;

- f. menyiapkan dan segera memberikan informasi tentang aspek keamanan Obat yang diminta oleh Kepala Badan dalam rangka pengkajian manfaat-risiko (*risk-benefit assessment*);
- g. mereviu rancangan perjanjian kerja sama dengan pihak terkait untuk memastikan klausul Farmakovigilans dielaborasi;
- h. memastikan pengelolaan data Farmakovigilans berjalan dengan baik termasuk dalam rangka kepatuhan pemenuhan timeline pelaporan Farmakovigilans;
- i. memastikan tindak lanjut terhadap hasil audit yang dilakukan internal maupun eksternal;
- j. memastikan pelatihan Farmakovigilans bagi seluruh karyawan;
- k. menyusun dan melaporkan Ringkasan Sistem Farmakovigilans sesuai ketentuan termasuk apabila terdapat pembaruan; dan
- l. monitoring dan evaluasi kinerja dari aktivitas Farmakovigilans yang dijalankan sesuai dengan indikator kinerja yang ditetapkan.

Apabila penanggung jawab Farmakovigilans berhalangan untuk melakukan tugas dan tanggungjawabnya, maka tugas dan tanggungjawab sebagaimana tersebut di atas dilaksanakan oleh wakil penanggungjawab Farmakovigilans.

BAB III SISTEM MUTU FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Pemilik Izin Edar harus menetapkan dan menggunakan sistem mutu yang efektif untuk melakukan aktivitas Farmakovigilans. Sistem mutu harus dilakukan sesuai dengan sasaran mutu dan prinsip-prinsip Farmakovigilans, serta mempertimbangkan bahwa penerapan sistem mutu sangat penting dalam penerapan Farmakovigilans. Sistem mutu yang dibangun untuk Farmakovigilans dapat diintegrasikan dengan sistem mutu yang dijalankan oleh organisasi Pemilik Izin Edar.

B. Sistem Farmakovigilans

Sistem Farmakovigilans adalah suatu sistem yang digunakan oleh suatu organisasi untuk memenuhi tugas dan tanggung jawabnya terkait aktivitas Farmakovigilans dan dirancang untuk memantau keamanan Obat terdaftar serta mengevaluasi perubahan profil manfaat-risikonya. Sistem Farmakovigilans digambarkan oleh struktur, proses, dan luarannya.

C. Mutu, Persyaratan Mutu dan Sistem Mutu

Mutu sistem Farmakovigilans didefinisikan sebagai semua karakteristik untuk dapat memberikan hasil sesuai yang diharapkan dan relevan dengan tujuan Farmakovigilans. Secara umum, mutu adalah suatu tingkatan yang dapat diukur. Untuk dapat mengukur tingkat mutu yang dicapai maka ditetapkan persyaratan mutu. Persyaratan mutu adalah karakteristik sistem yang dapat menghasilkan output yang diinginkan, atau sasaran mutu.

Sistem mutu merupakan bagian dari sistem Farmakovigilans yang terdiri dari struktur dan proses yang mencakup struktur organisasi, tanggung jawab, prosedur, pelaksanaan, sumber daya serta manajemen sumber daya, kepatuhan dan dokumentasi Farmakovigilans.

D. Siklus Mutu

Sistem mutu harus didasarkan pada semua kegiatan berikut:

1. Perencanaan Mutu
Membangun struktur serta merencanakan proses yang terintegrasi dan konsisten.
2. Kepatuhan Mutu
Melaksanakan tugas dan tanggung jawab sesuai dengan persyaratan mutu.
3. Kontrol dan Jaminan Mutu
Memantau dan mengevaluasi efektivitas struktur dan proses yang telah ditetapkan dan dilakukan.
4. Peningkatan Mutu
Memperbaiki dan meningkatkan struktur dan proses jika diperlukan.

E. Sasaran Mutu Farmakovigilans

Sasaran mutu Farmakovigilans adalah:

1. memenuhi persyaratan regulasi terkait tugas dan tanggung jawab dalam penerapan Farmakovigilans;
2. mencegah kejadian tidak diinginkan/efek samping Obat (KTD/ESO) karena penggunaan Obat;
3. mendukung upaya peningkatan penggunaan Obat yang aman dan efektif, khususnya dengan memberikan informasi yang tepat tentang

keamanan Obat kepada pasien, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan dan masyarakat; dan

4. berkontribusi pada perlindungan pasien dan kesehatan masyarakat.

F. Prinsip Praktik Farmakovigilans yang Baik

Untuk mencapai sasaran mutu dalam sub bagian E, berikut prinsip-prinsip yang harus digunakan sebagai panduan dalam merancang struktur, proses dan pelaksanaan tugas serta tanggung jawab dalam aktivitas Farmakovigilans:

1. Kebutuhan pasien, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, dan masyarakat sehubungan dengan keamanan Obat harus dipenuhi.
2. Pihak manajemen harus memberikan contoh penerapan sistem mutu dan motivasi bagi semua staf terkait dengan sasaran mutu.
3. Semua personel harus dilibatkan dan mendukung sistem Farmakovigilans berdasarkan tugas dan tanggung jawab yang diberikan.
4. Seluruh pihak yang terlibat dalam organisasi harus terlibat dalam peningkatan mutu yang berkelanjutan sesuai siklus mutu.
5. Sumber daya dan fungsi harus disusun sebagai struktur dan proses untuk mendukung Farmakovigilans yang proaktif, proporsional, berkelanjutan dan terintegrasi.
6. Bukti mengenai perubahan profil manfaat–risiko dari Obat harus ditelusuri secara berkesinambungan. Aspek yang mempengaruhi perubahan profil manfaat–risiko dan keamanan penggunaan Obat, harus dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan.
7. Kerja sama yang baik antara Pemilik Izin Edar, otoritas regulatori, organisasi kesehatan, pasien, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, akademisi dan lembaga terkait lainnya sesuai ketentuan yang berlaku.

G. Tanggung Jawab Personel Sistem Mutu Dalam Suatu Organisasi

Personel yang kompeten, terqualifikasi dan terlatih harus tersedia dalam penerapan aktivitas farmakovigilans. Tanggung jawab personel adalah mematuhi prinsip-prinsip yang tercantum pada sub bagian F.

Sesuai dengan siklus mutu (lihat sub bagian D), staf manajerial dalam organisasi bertanggung jawab untuk:

1. memastikan bahwa organisasi mendokumentasikan sistem mutu seperti yang dijelaskan dalam sub bagian M;
2. memastikan bahwa dokumen sistem mutu merupakan dokumen terkendali terkait dengan pembuatan, revisi, persetujuan, dan implementasinya;
3. memastikan ketersediaan sumber daya yang memadai dan terlatih (lihat sub bagian H);
4. memastikan tersedianya tempat, fasilitas, dan peralatan pendukung yang memadai (lihat sub bagian I);
5. memastikan tingkat kepatuhan manajemen yang memadai (lihat sub bagian K);
6. memastikan manajemen data yang memadai (lihat sub bagian L);
7. mengevaluasi penerapan Farmakovigilans termasuk sistem mutunya secara berkala berdasarkan risiko untuk memastikan efektivitasnya (lihat sub bagian N) dan menyusun tindakan preventif dan korektif jika diperlukan;
8. memastikan adanya mekanisme komunikasi yang tepat dan efektif;
9. mengidentifikasi dan melakukan investigasi adanya ketidakpatuhan terhadap persyaratan sistem mutu dan farmakovigilans serta

mengambil tindakan korektif, preventif, dan eskalasi sesuai kebutuhan; dan

10. memastikan terlaksananya audit (lihat sub bagian N).

Dalam suatu organisasi, pihak manajemen bertanggung jawab untuk memberikan kepemimpinan dengan cara:

1. memotivasi semua staf, berdasarkan nilai-nilai kebersamaan, kepercayaan, kebebasan berpendapat dan bertanggung jawab serta memberikan apresiasi atas kontribusi staf dalam organisasi; dan
2. memberikan peran, tanggung jawab dan wewenang kepada staf sesuai dengan kompetensinya serta mengomunikasikan dan mengimplementasikannya di organisasi.

H. Pelatihan Personel untuk Farmakovigilans

Capaian mutu dalam pelaksanaan proses dan *output* Farmakovigilans bergantung pada ketersediaan jumlah personel yang kompeten, terqualifikasi dan terlatih (lihat sub bagian G). Semua personel yang terlibat dalam aktivitas Farmakovigilans harus mendapatkan pelatihan awal dan berkesinambungan. Pelatihan ini harus berkaitan dengan peran dan tanggung jawab masing-masing personel. Organisasi harus mendokumentasikan rencana dan catatan pelatihan untuk memelihara, dan mengembangkan kompetensi personel. Rencana pelatihan harus didasarkan pada penilaian kebutuhan pelatihan, monitoring dan evaluasi personel.

Pelatihan harus mendukung peningkatan keterampilan yang relevan dan pengembangan profesional personel secara berkesinambungan serta memastikan bahwa personel memiliki kualifikasi, pemahaman dan pengalaman yang sesuai dan relevan untuk tugas dan tanggung jawab yang diberikan. Semua staf harus memahami dan menentukan tindak lanjut yang harus dilakukan ketika mengetahui masalah keamanan.

Tersedia suatu proses untuk mengevaluasi bahwa pelatihan dapat menghasilkan tingkat pemahaman dan pelaksanaan kegiatan Farmakovigilans yang sesuai untuk tugas dan tanggung jawabnya, atau untuk mengidentifikasi kebutuhan pelatihan yang tidak terpenuhi serta sejalan dengan rencana pengembangan profesional yang disepakati oleh organisasi dan staf.

Pelatihan yang memadai perlu diberikan kepada staf yang tidak memiliki tugas dan tanggung jawab khusus dalam Farmakovigilans tetapi aktivitasnya mungkin berdampak pada sistem atau pelaksanaan Farmakovigilans. Aktivitas tersebut misalnya uji klinik, penanganan keluhan, informasi medis, penjualan dan pemasaran, registrasi dan audit. Instruksi yang tepat dalam kondisi darurat, termasuk keberlangsungan bisnis proses (lihat sub bagian M.2), harus diberikan oleh organisasi kepada personel.

I. Fasilitas dan Peralatan Farmakovigilans

Fasilitas dan peralatan Farmakovigilans digunakan untuk mendukung setiap proses dalam mencapai sasaran mutu dan luaran Farmakovigilans. Fasilitas dan peralatan Farmakovigilans mencakup sistem teknologi informasi dan ruang penyimpanan. Fasilitas dan peralatan harus ditempatkan, dirancang, dibangun, disesuaikan, dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan sasaran mutu Farmakovigilans (lihat sub bagian E) serta tersedia untuk keberlanjutan bisnis. Fasilitas dan peralatan yang merupakan proses kritis untuk pelaksanaan aktivitas Farmakovigilans

(lihat sub bagian M.2.) harus terqualifikasi dan/atau tervalidasi untuk memastikan tujuan dan kesesuaiannya.

J. Proses Sistem Mutu Spesifik bagi Pemilik Izin Edar

Pemilik Izin Edar harus menerapkan proses sistem mutu spesifik tambahan untuk memastikan:

1. penyerahan laporan Farmakovigilans kepada Kepala Badan sesuai dengan *timeline* yang ditentukan;
2. retensi minimum aspek-aspek yang terdapat dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans setidaknya ditetapkan selama 5 (lima) tahun;
3. penyimpanan data dan dokumen Farmakovigilans yang berkaitan dengan Obat dilakukan sepanjang izin edar produk berlaku dan sekurang-kurangnya 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku lagi; dan
4. pembaruan informasi produk oleh Pemilik Izin Edar berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang diumumkan kepada publik melalui portal web BPOM dan berdasarkan pemantauan berkelanjutan oleh Pemilik Izin Edar.

Selama penyimpanan, ketertelusuran dokumen harus dapat dipastikan. Dokumen dapat disimpan dalam bentuk elektronik/ *soft copy* yang telah divalidasi dan dilengkapi dengan sistem keamanan, akses dan *back up* yang memadai. Dokumen dalam bentuk *hard copy* dapat dialihkan ke dalam bentuk elektronik dan memastikan bahwa semua informasi dalam bentuk asli dapat dipelihara dan dapat diakses/dibaca meskipun disimpan dalam waktu yang lama.

K. Manajemen Kepatuhan oleh Pemilik Izin Edar

Untuk mencapai tingkat kepatuhan yang diharapkan, Pemilik Izin Edar harus memiliki prosedur dan proses sistem mutu untuk memastikan hal-hal berikut:

1. pemantauan data Farmakovigilans secara berkelanjutan, meminimalisasi risiko dan pencegahan serta tindakan yang tepat yang harus diambil oleh Pemilik Izin Edar;
2. evaluasi ilmiah terkait risiko Obat yang memengaruhi keselamatan pasien atau masyarakat;
3. pelaporan data KTD yang akurat dan dapat diverifikasi (baik serius dan nonserius) kepada Kepala Badan sesuai *timeline* yang ditetapkan;
4. mutu, integritas, dan kelengkapan informasi risiko Obat, termasuk proses untuk menghindari duplikasi laporan dan memvalidasi sinyal;
5. komunikasi yang efektif oleh Pemilik Izin Edar dengan otoritas, termasuk komunikasi tentang risiko baru atau yang berubah, Ringkasan Sistem Farmakovigilans, Sistem Manajemen Risiko, *Risk Minimization Measure (RMM)*, *Periodic Safety Update Report (PSUR)*, *Periodic Risk-Benefit Evaluation Reports (PBRER)*, *Corrective Action and Preventive Action (CAPA)* dan *Post Market Surveillance Study (PMSS)*;
6. pembaruan informasi produk oleh Pemilik Izin Edar berdasarkan laporan studi terkait risiko keamanan terkini; dan
7. komunikasi yang tepat tentang informasi keamanan yang relevan dengan Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan dan pasien.

L. Manajemen Data

Organisasi harus mendokumentasikan seluruh aktivitas Farmakovigilans serta memastikan penanganan dan penyimpanan

dokumen untuk tujuan pelaporan, interpretasi, dan verifikasi informasi yang akurat.

Sistem manajemen data harus tersedia untuk semua dokumen Farmakovigilans untuk memudahkan penelusuran dan penyelidikan masalah keamanan termasuk jadwal investigasi, tanggal dan proses pengambilan keputusan masalah keamanan. Sistem manajemen data harus mendukung:

1. pengelolaan mutu data Farmakovigilans, termasuk kelengkapan, keakuratan, dan integritasnya;
2. kemudahan akses ke seluruh dokumen;
3. komunikasi internal dan eksternal yang efektif; dan
4. penyimpanan dokumen terkait sistem dan pelaksanaan Farmakovigilans sesuai dengan periode retensi yang berlaku.

Pemilik Izin Edar juga harus menetapkan prosedur tindak lanjut dan ketertelusuran laporan KTD. Harus dipastikan mengenai jaminan kerahasiaan data personal sesuai dengan ketentuan hukum. Data substansi yang sifatnya personal dapat digunakan dalam aktivitas Farmakovigilans jika diperlukan sebagai bagian dari sistem manajemen data. Langkah spesifik harus diambil dalam melakukan penanganan data Farmakovigilans untuk memastikan keamanan dan kerahasiaannya. Pembatasan untuk mengakses dokumen dan *database* Farmakovigilans harus diatur secara ketat dan hanya dapat dilakukan oleh personel yang berwenang.

Selain itu, perlu tersedia prosedur yang tepat dalam penanganan data dan dokumen Farmakovigilans agar terlindung dari kerusakan selama periode penyimpanan. Sistem manajemen data harus dijelaskan dalam kebijakan manajemen data.

M. Dokumentasi Sistem Mutu

Semua aspek, persyaratan, dan ketentuan yang diadopsi dalam sistem mutu harus terdokumentasi secara sistematis sesuai kebijakan dan prosedur tertulis, seperti rencana mutu, manual mutu, dan catatan mutu.

Rencana mutu berisi informasi tentang sasaran mutu dan tahapan proses yang akan dilaksanakan untuk mencapainya. Prosedur adalah cara yang ditentukan untuk melakukan proses sesuai POB dan instruksi kerja atau manual mutu lainnya. Manual mutu mencakup ruang lingkup sistem mutu, proses sistem mutu dan interaksi di antara keduanya. Catatan mutu adalah dokumen yang menyatakan hasil yang dicapai atau bukti kegiatan yang dilakukan.

Untuk menerapkan pendekatan sistematis, organisasi harus menetapkan sasaran mutu organisasi yang spesifik dan metode penilaian efektivitas sistem Farmakovigilans.

Sistem mutu harus didokumentasikan pada:

1. dokumen struktur organisasi dan uraian tugas personel (lihat M.1);
2. rencana dan catatan pelatihan (lihat H);
3. instruksi tingkat kepatuhan manajemen (lihat K);
4. instruksi tentang proses yang akan digunakan dalam keadaan darurat, termasuk kesinambungan bisnis proses (lihat M.2);
5. indikator kinerja yang digunakan untuk memantau kinerja kegiatan Farmakovigilans; dan
6. laporan dan tindak lanjut audit mutu, termasuk tanggal dan hasilnya.

Dokumentasi sistem mutu juga mencakup:

1. metode pemantauan sistem mutu yang efisien dan mampu memenuhi sasaran mutu;
2. kebijakan manajemen pencatatan;
3. laporan yang menyatakan bahwa hasil proses Farmakovigilans telah dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan;
4. catatan dan laporan terkait fasilitas dan peralatan termasuk juga aktivitas pemeriksaan fungsionalitas, kualifikasi dan validasi telah dilakukan sesuai persyaratan, protokol, dan prosedur yang ditetapkan; dan
5. catatan yang menunjukkan adanya kekurangan dan penyimpangan dari sistem mutu telah dilengkapi dengan tindakan korektif dan pencegahan yang diambil, serta solusi yang harus dilakukan untuk mengatasi penyimpangan atau kekurangan tersebut.

M.1. Dokumentasi Sistem Mutu Tambahan oleh Pemilik Izin Edar

Selain dokumentasi sistem mutu sesuai dengan sub bagian M, Pemilik Izin Edar melakukan:

- a. manajemen sumber daya dalam bentuk Ringkasan Sistem Farmakovigilans;
- b. menetapkan uraian tugas staf manajerial dan pengawas;
- c. membuat struktur organisasi yang menggambarkan hubungan hierarki staf manajerial dan pengawas;
- d. menetapkan prosedur dan proses kritis (lihat M.2.) dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans; dan
- e. menetapkan sistem manajemen pencatatan dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Selain itu, dokumentasi sistem mutu juga mencakup struktur organisasi, tugas, tanggung jawab dan wewenang seluruh personel yang terlibat langsung aktivitas Farmakovigilans.

M.2. Proses Kritis Farmakovigilans dan Kelangsungan Bisnis Proses

Proses kritis Farmakovigilans mencakup hal hal sebagai berikut:

- a. pemantauan profil keamanan yang berkesinambungan dan evaluasi profil manfaat-risiko Obat terdaftar;
- b. menetapkan, menilai dan menerapkan sistem manajemen risiko dan mengevaluasi efektivitas langkah minimalisasi risiko yang diambil;
- c. melakukan pengumpulan, pemrosesan, manajemen, kontrol mutu dan tindak lanjut untuk informasi yang hilang serta membuat kode klasifikasi, duplikasi, evaluasi dan pengiriman pelaporan Farmakovigilans sesuai *timeline*;
- d. manajemen sinyal;
- e. membuat jadwal dan melakukan persiapan penyerahan dan penilaian laporan keamanan berkala pasca pemasaran;
- f. memenuhi komitmen dan merespon permintaan Kepala Badan, termasuk menyediakan informasi yang benar dan lengkap;
- g. menghubungkan penerapan Farmakovigilans dan cacat mutu produk;
- h. mengkomunikasikan masalah keamanan antara Pemilik Izin Edar dan BPOM, khususnya dalam hal perubahan profil manfaat-risiko Obat;
- i. mengkomunikasikan informasi keamanan kepada pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan tentang perubahan profil manfaat-risiko Obat;

- j. menyediakan informasi produk terkini sesuai perkembangan terbaru, termasuk kesimpulan, penilaian dan rekomendasi dari Kepala Badan; dan
- k. implementasi Pemilik Izin Edar dalam merespon isu keamanan sesuai dengan urgensi yang diperlukan.

Rencana kelangsungan bisnis proses harus dibuat berdasarkan analisis risiko serta mencakup hal-hal berikut:

- a. peristiwa yang berdampak pada staf dan infrastruktur organisasi secara keseluruhan atau struktur dan proses Farmakovigilans; dan
- b. *back up* pertukaran informasi penting dalam organisasi terkait aktivitas Farmakovigilans seperti antara Pemilik Izin Edar dan BPOM.

N. Pemantauan Kinerja dan Efektivitas Sistem Mutu Farmakovigilans

Proses pemantauan kinerja dan efektivitas sistem mutu Farmakovigilans mencakup:

1. tinjauan dan evaluasi sistem oleh penanggung jawab;
2. audit;
3. pemantauan tingkat kepatuhan;
4. inspeksi; dan
5. evaluasi efektivitas terhadap tindakan yang dilakukan untuk meminimalkan risiko dan mendukung penggunaan Obat yang aman dan bermanfaat bagi pasien.

Organisasi dapat menggunakan indikator kinerja sebagai acuan untuk memantau kegiatan Farmakovigilans sesuai dengan persyaratan mutu.

Audit sistem mutu di Indonesia berbasis risiko harus dilakukan secara berkala minimal 1 tahun sekali untuk memastikan bahwa sistem memenuhi persyaratan dan efektif. Audit sistem mutu harus mencakup audit penerapan Farmakovigilans yang merupakan subjek sistem mutu. Laporan dan tindak lanjut audit mutu terkait aktivitas Farmakovigilans disampaikan ke penanggung jawab. Sebagai konsekuensi dari pemantauan kinerja dan efektivitas sistem mutu dan Farmakovigilans adalah perlunya menetapkan tindakan preventif dan korektif yang harus dilaksanakan, misalnya tindakan preventif dan korektif hasil audit.

BAB IV RINGKASAN SISTEM FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Untuk memperkuat pelaksanaan kegiatan Farmakovigilans, Pemilik Izin Edar diwajibkan membuat dan menyerahkan Ringkasan Sistem Farmakovigilans kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional BPOM. Ringkasan Sistem Farmakovigilans berisi informasi terkini mengenai sistem Farmakovigilans yang dilaksanakan untuk Obat terdaftar di Indonesia.

Tujuan Ringkasan Sistem Farmakovigilans adalah untuk menjelaskan sistem Farmakovigilans, aspek pendukung, tingkat kepatuhan dan dokumentasi semua aktivitas Farmakovigilans. Selain untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan, Ringkasan Sistem Farmakovigilans juga berkontribusi pada perencanaan dan pelaksanaan audit yang tepat oleh Pemilik Izin Edar, pemenuhan tanggung jawab Farmakovigilans, dan kepatuhan terhadap peraturan. Ringkasan Sistem Farmakovigilans memberikan gambaran umum tentang sistem Farmakovigilans, yang dapat diminta dan dinilai oleh Kepala Badan.

Dengan adanya Ringkasan Sistem Farmakovigilans, memudahkan Pemilik Izin Edar dan penanggung jawab Farmakovigilans untuk:

1. menjamin sistem Farmakovigilans telah diterapkan sesuai dengan persyaratan;
2. memastikan aspek kepatuhan sesuai dengan sistem;
3. mengidentifikasi kekurangan sistem atau ketidakpatuhan; dan
4. mengidentifikasi risiko atau kegagalan dalam melakukan aspek Farmakovigilans tertentu.

Penggunaan informasi ini harus berkontribusi pada manajemen dan pengembangan sistem Farmakovigilans yang tepat.

B. Komponen Ringkasan Sistem Farmakovigilans

1. Struktur Organisasi Farmakovigilans

Struktur organisasi harus mencantumkan fungsi Farmakovigilans dan menggambarkan keterkaitan unit Farmakovigilans dengan unit lain yang berhubungan dengan pemenuhan kewajiban Farmakovigilans. Secara khusus, terkait struktur organisasi, informasi pada Ringkasan Sistem Farmakovigilans menjelaskan struktur organisasi yang menunjukkan posisi penanggung jawab Farmakovigilans dalam organisasi, kedudukan tersebut dapat digambarkan dalam bentuk diagram dengan menyebutkan nama unit. Selain itu juga menjelaskan informasilokasi dimana aktivitas Farmakovigilans dilaksanakan, termasuk Pelaksana Farmakovigilans jika ada.

2. Penanggung Jawab Farmakovigilans

Informasi pada bagian penanggung jawab Farmakovigilans dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans harus mencakup:

- a. dokumentasi yang menyatakan bahwa Pemilik Izin Edar menugaskan penanggung jawab Farmakovigilans;
- b. ringkasan riwayat hidup, kualifikasi dan pengetahuan dasar yang harus dimiliki penanggung jawab Farmakovigilans;
- c. informasi kontak penanggung jawab Farmakovigilans (nama, alamat, nomor telepon, faksimili dan alamat email);
- d. informasi wakil penanggung jawab Farmakovigilans; dan

- e. deskripsi tugas dan tanggung jawab penanggung jawab dan wakil penanggung jawab Farmakovigilans.

3. Sumber Data Keamanan

Berisi penjelasan mengenai sumber pengumpulan laporan KTD, ESO, atau KIPI dan yang diberikan tanggung jawab untuk proses penerimaan data tersebut. Informasi kontak penanggung jawab Farmakovigilans meliputi nama, alamat, nomor telepon (ekstension kantor, atau faksimili jika ada), dan alamat email. Diagram alir yang menunjukkan tahapan utama, *timeline*, dan pihak-pihak yang terlibat dapat digunakan untuk menjelaskan bagian ini.

Pemilik Izin Edar harus dapat menunjukkan sumber data yang komprehensif misalnya dalam bentuk daftar laporan KTD, ESO, atau KIPI, daftar studi, atau program surveilans dan dukungan pasien yang disponsori oleh Pemilik Izin Edar untuk mendukung inspeksi dan audit Farmakovigilans. Daftar tersebut harus menggambarkan status studi/program tempat pelaksanaan studi/program, produk yang digunakan dan tujuan utama studi/ program. Harus dibedakan antara studi intervensi dan nonintervensi dan harus disusun secara terpisah. Daftar juga harus mencakup semua studi/program yang sedang berlangsung atau telah selesai dalam dua tahun terakhir. Daftar ini dapat dimasukkan sebagai lampiran.

4. Proses Farmakovigilans

Ketersediaan prosedur tertulis yang jelas adalah elemen penting dari sistem Farmakovigilans. Deskripsi mengenai prosedur tertulis baik di tingkat global dan/atau lokal), sifat data (misalnya jenis kasus pelaporan), dan penyimpanan dokumen harus ada dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Deskripsi mengenai proses, penanganan data dan catatan aktivitas Farmakovigilans yang dimasukkan dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans mencakup:

- a. Pemantauan secara berkelanjutan profil manfaat-risiko serta hasil evaluasi dan tindak lanjut yang sesuai (mencakup deteksi dan evaluasi sinyal) termasuk prosedur tertulis yang mendukung dan petunjuk teknis mengenai *output database* keamanan serta interaksi dengan bagian lain yang terkait.
- b. Sistem manajemen risiko dan pemantauan hasil tindakan yang diambil dalam rangka minimalisasi risiko (jika ada interaksi dengan bagian lain harus dijelaskan dalam prosedur atau perjanjian).
- c. Pengumpulan, pemeriksaan, tindak lanjut, penilaian dan pelaporan Farmakovigilans (prosedur harus menjelaskan kewajiban masing-masing dari pihak lokal dan pihak global).
- d. Perencanaan, penyusunan dan penyerahan laporan keamanan berkala pasca pemasaran.
- e. Komunikasi masalah keamanan kepada konsumen, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan dan BPOM.
- f. Penerapan perubahan informasi keamanan pada Ringkasan karakteristik produk/brosur dan informasi produk untuk pasien (prosedur harus mencakup komunikasi internal dan eksternal)

Di setiap aspek, Pemilik Izin Edar harus dapat menunjukkan bukti bahwa sistem menunjang pengambilan keputusan, tindakan yang sesuai dan tepat waktu.

5. Kinerja Sistem Farmakovigilans

Ringkasan Sistem Farmakovigilans harus mencakup bukti pemantauan pelaksanaan sistem Farmakovigilans yang sedang berlangsung dan kepatuhan terhadap peraturan Farmakovigilans. Selain itu, Ringkasan Sistem Farmakovigilans berisi metode pemantauan yang digunakan dengan informasi minimum sebagai berikut:

- a. Penjelasan tentang cara evaluasi pelaporan Farmakovigilans sesuai dengan *timeline* yang ditentukan.
- b. Deskripsi indikator yang digunakan untuk memantau kinerja sistem Farmakovigilans, termasuk umpan balik dari Kepala Badan terhadap laporan Farmakovigilans yang disampaikan oleh Pemilik Izin Edar.
- c. Gambaran mengenai ketepatan waktu pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional harus mencerminkan data terkini untuk menilai kepatuhan.
- d. Gambaran mengenai metode yang digunakan untuk memastikan ketepatan waktu pengajuan variasi terkait keamanan, dibandingkan antara prosedur internal dan tenggat waktu yang ditetapkan Kepala Badan, termasuk penelusuran informasi variasi keamanan yang telah diidentifikasi namun belum diajukan.
- e. Jika berlaku, gambaran mengenai kepatuhan terhadap komitmen PMR, kewajiban atau ketentuan lain pada izin edar yang terkait dengan aktivitas Farmakovigilans.

6. Database dan Sistem Komputerisasi

Lokasi, fungsionalitas, dan tanggung jawab operasional sistem komputerisasi dan *database* yang digunakan untuk menerima, menyusun, mencatat, dan melaporkan informasi keamanan, serta penilaian kesesuaiannya harus dijelaskan dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Jika terdapat beberapa sistem/*database* yang digunakan, harus dijelaskan mekanisme atau kerangka kerja dari sistem/*database* tersebut dan pengaruhnya dalam aktivitas Farmakovigilans. Status validasi aspek-aspek utama dari fungsi sistem komputer harus dijelaskan, begitu juga dengan kontrol perubahan, proses pengujian, prosedur *backup* dan penyimpanan data elektronik yang berdampak pada kepatuhan Farmakovigilans, termasuk proses pendokumentasian harus dapat dijelaskan. Untuk dokumen *hard copy*, pengelolaan data dan mekanisme yang digunakan untuk memastikan integritas dan aksesibilitas data keamanan harus dijelaskan khususnya dalam hal pengumpulan informasi tentang KTD, ESO, atau KIPI.

7. Sistem Manajemen Mutu

Deskripsi sistem manajemen mutu harus dimasukkan dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans, terutama terkait dengan struktur organisasi dan penerapan sistem mutu Farmakovigilans, yang mencakup:

- a. Kontrol Dokumen dan Catatan

Dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans harus tersedia informasi tentang prosedur pengarsipan dokumen (*hardcopy* atau

softcopy), serta gambaran umum prosedur lain yang berlaku untuk sistem mutu dan dokumen serta catatan Farmakovigilans.

b. Dokumen

Menjelaskan secara umum tentang jenis dokumen yang digunakan dalam Farmakovigilans (seperti POB, instruksi kerja, dll); penerapan dokumen pada tingkat lokal, regional atau global; dan kontrol yang diterapkan pada aksesibilitas, implementasi dan pemeliharannya.

Daftar prosedur dan proses spesifik terkait aktivitas Farmakovigilans dan interaksinya dengan fungsi lain harus tersedia dengan rinci.

c. Pelatihan

i. Deskripsi manajemen sumber daya manusia untuk melaksanakan aktivitas Farmakovigilans. Jumlah personil yang dapat melaksanakan aktivitas Farmakovigilans dapat disampaikan pada bagian yang menjelaskan struktur organisasi.

ii. Informasi lokasi personil yang berhubungan dengan aktivitas Farmakovigilans

iii. Deskripsi singkat tentang konsep pelatihan:

Staf harus mendapatkan pelatihan yang sesuai untuk melakukan aktivitas Farmakovigilans. Pelatihan tidak hanya mencakup staf di unit Farmakovigilans tetapi juga unit lain yang memungkinkan setiap individu yang menerima laporan keamanan.

d. Audit

Informasi audit sistem Farmakovigilans harus tercantum dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans. Informasi mengenai perencanaan audit, mekanisme pelaporan, dan jadwal audit Farmakovigilans harus tersedia. Selain itu, realisasi audit Farmakovigilans harus didokumentasikan.

Realisasi audit harus mencantumkan tanggal audit, ruang lingkup dan status penyelesaian audit. Ringkasan Sistem Farmakovigilans juga berisi catatan terkait hasil audit yang menjadi temuan penting/signifikan.

Sebagai panduan dalam pelaksanaan audit, Ringkasan Sistem Farmakovigilans harus menggambarkan prosedur pencatatan, pengelolaan dan penyelesaian setiap penyimpangan. Ringkasan Sistem Farmakovigilans akan mendokumentasikan penyimpangan, dampak dan pengendaliannya sampai selesai. Dokumentasi berisi informasi daftar penyimpangan, dan tanggal serta prosedur atau tindak lanjut yang dilakukan.

C. Penyajian Ringkasan Sistem Farmakovigilans

Ringkasan Sistem Farmakovigilans dapat diakses oleh personel yang terlibat dalam aktivitas Farmakovigilans dan BPOM. Informasi harus ringkas, jelas, akurat, mencerminkan sistem yang ada saat ini dan dapat direvisi jika ada perubahan. Ringkasan Sistem Farmakovigilans dapat diakses oleh petugas BPOM sesuai lokasi unit Farmakovigilans yang tercantum di dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Ringkasan Sistem Farmakovigilans dapat dibuat dalam bentuk *hard copy* dan/atau *soft copy*. Ringkasan Sistem Farmakovigilans harus jelas, lengkap dan menjamin bahwa semua dokumentasi dapat diakses dan tertelusur ketika terjadi perubahan.

Ringkasan Sistem Farmakovigilans dapat ditulis dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Dokumen salinan pernyataan atau perjanjian yang ditandatangani harus dimasukkan sebagai lampiran.

D. Ketentuan Lain

Dalam hal Pemilik Izin Edar bekerja sama dengan Pelaksana Farmakovigilans, ketentuan penyusunan dan pelaporan Ringkasan Sistem Farmakovigilans berlaku juga untuk Pelaksana Farmakovigilans yang merupakan pemilik produk (*product owner*) atau perwakilan prinsipal dari luar negeri.

Dalam hal sistem Farmakovigilans dilaksanakan secara terintegrasi pada Pemilik Izin Edar berupa industri farmasi grup (*sister company*), penyusunan dan pelaporan Ringkasan Sistem Farmakovigilans dilakukan oleh masing - masing industri farmasi, mengingat masing - masing industri farmasi merupakan Pemilik Izin Edar untuk produk yang berbeda.

BAB V PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO (PMR)

A. Pendahuluan

Suatu Obat diberikan izin edar untuk indikasi yang disetujui berdasarkan profil manfaat-risiko yang dinilai positif bagi populasi tertentu. Pada umumnya, suatu Obat memiliki risiko timbulnya KTD yang beragam tingkat keparahannya, kemungkinan terjadinya, serta pengaruhnya terhadap masing-masing pasien dan kesehatan masyarakat. Meskipun demikian, tidak semua KTD dan risikonya dapat diidentifikasi pada saat Obat disetujui karena beberapa risiko hanya akan ditemukan dan dikarakterisasi pada saat Obat tersebut diedarkan. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan *proactive vigilance*, utamanya yang terkait dan berdasarkan penilaian data pra-pemasaran yang dapat berkontribusi pada manajemen risiko, mitigasi risiko atau minimalisasi risiko.

PMR, sebagai salah satu bentuk *proactive vigilance*, bertujuan untuk mendokumentasikan sistem manajemen risiko yang dianggap perlu untuk melakukan identifikasi, karakterisasi dan meminimalkan risiko Obat tersebut. PMR terdiri atas:

1. Spesifikasi keamanan
Berisi informasi identifikasi atau karakterisasi profil keamanan Obat, dengan penekanan pada:
 - a risiko penting yang teridentifikasi
 - b risiko penting yang potensial
 - c informasi yang tidak tersedia, termasuk permasalahan keamanan yang perlu dikelola secara proaktif atau dipelajari lebih lanjut;
2. Rencana Farmakovigilans
Berisi informasi perencanaan kegiatan Farmakovigilans yang akan diterapkan untuk karakterisasi dan pengukuran risiko yang relevan secara klinis, dan untuk mengidentifikasi KTD yang baru; dan
3. Rencana minimalisasi risiko
Berisi informasi perencanaan dan penerapan minimalisasi risiko, termasuk penilaian terhadap efektivitas kegiatan minimalisasi risiko tersebut.

Tujuan PMR adalah:

1. mengidentifikasi dini semua risiko dengan mempertimbangkan seluruh informasi yang ada;
2. mengidentifikasi area dimana diperlukan evaluasi yang mendalam; dan
3. merencanakan penelitian/studi baru untuk mengidentifikasi dan mengenali risiko berbasis ilmiah.

Mengingat pengetahuan tentang profil keamanan Obat meningkat dari waktu ke waktu, maka perencanaan manajemen risiko juga akan berubah. Pemilik Izin Edar didorong untuk merencanakan sejak awal siklus hidup suatu produk, bagaimana mereka akan melakukan karakterisasi dan meminimalkan risiko yang terkait dengan Obat tersebut setelah diperoleh izin edar.

B. Ruang Lingkup

Pemilik Izin Edar wajib menyiapkan dokumen PMR untuk produk sebagai berikut:

1. Obat baru

Setiap Obat baru yang mengandung zat aktif baru, bentuk sediaan/rute pemberian baru, kekuatan baru, atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia.

2. Produk biologi, termasuk produk biosimilar.

PMR diperlukan untuk produk biosimilar, jika:

- a. pada PMR Obat inovator terdapat aktivitas Farmakovigilans tambahan atau tindakan minimalisasi risiko tambahan; dan
- b. produk biosimilar tidak memiliki indikasi, bentuk sediaan, kekuatan dan rute pemberian yang sama dengan inovator.

Jika produk inovator tidak memiliki PMR, maka PMR untuk produk biosimilar pada umumnya tidak diperlukan kecuali terdapat perbedaan signifikan dalam penggunaan Obat.

3. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat menimbulkan risiko baru, meningkatkan risiko keamanan, atau teridentifikasi isu keamanan baru.

Registrasi variasi terhadap obat yang telah disetujui (antara lain penambahan/perubahan indikasi, posologi baru, dan proses pembuatan baru untuk produk biologi).

Ketentuan lebih lanjut terkait penyusunan dan tata cara penyerahan PMR dijelaskan pada Lampiran II Peraturan.

BAB VI PELAPORAN FARMAKOVIGILANS

A. Penyampaian Pelaporan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Penyampaian laporan Farmakovigilans kepada Kepala Badan dilakukan oleh Pemilik Izin Edar atau Pelaksana Farmakovigilans sesuai dengan perjanjian kerja sama. Dalam hal pelaporan Farmakovigilans dilakukan oleh Pelaksana Farmakovigilans, harus mencantumkan informasi nama Pemilik Izin Edar yang produknya dilaporkan dalam pelaporan Farmakovigilans dengan ditembuskan kepada Pemilik Izin Edar. Hal tersebut ditujukan untuk meningkatkan pengawasan produk secara menyeluruh dari *pre* hingga *post market*, serta meningkatkan ketertelusuran dokumen pelaporan tersebut.

B. Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI dilakukan terhadap KTD atau ESO yang diduga disebabkan oleh Obat termasuk KIPI yang disebabkan oleh vaksin yang diedarkan oleh Pemilik Izin Edar di Indonesia. Pelaporan tersebut dilakukan oleh Pemilik Izin Edar berdasarkan laporan tertulis atau lisan yang diperoleh dari berbagai sumber yang dapat dipertanggungjawabkan, yaitu sumber yang dapat ditelusuri dan diverifikasi kebenaran informasinya, misal laporan spontan, program bantuan pasien, laporan studi kasus terpublikasi, atau sumber lain yang dapat diverifikasi sebagai kejadian keamanan individual. Laporan wajib dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pemilik Izin Edar harus memastikan bahwa laporan KTD, ESO, atau KIPI yang diterima valid dan akan menyampaikan pembaruan laporan tersebut kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI oleh Pemilik Izin Edar dapat bersumber dari:

1. Tenaga Medis, Tenaga kesehatan dan/atau Fasilitas Pelayanan Kesehatan
Pemilik Izin Edar dapat membantu mengembangkan kegiatan untuk mengedukasi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan agar dapat melaporkan KTD, ESO, atau KIPI.
2. Masyarakat (misalnya pasien, keluarga pasien, konsumen, dll)
Pemilik Izin Edar harus menggali informasi serta melakukan verifikasi terkait akses dan sumber Obat. Dengan seizin pelapor melakukan verifikasi kepada sumber Obat (dokter/rumah sakit/apotek).
3. Media cetak/elektronik /sosial
Informasi yang didapat didokumentasikan dan dilaporkan jika memenuhi kriteria pelaporan.

Selain itu, informasi KTD yang didapat dari *Patient Assistance/Support Program* yang diinisiasi oleh Pemilik Izin Edar untuk membantu pasien dalam terapi, harus diverifikasi dan dilaporkan jika memenuhi kriteria pelaporan.

Selain itu, terdapat kondisi khusus yang juga perlu dilaporkan kepada Kepala Badan, yaitu:

1. penggunaan produk selama kehamilan dan menyusui (*maternal atau paternal*);
2. penggunaan produk pada populasi anak-anak atau lanjut usia (lansia);

3. KTD yang dicurigai berhubungan dengan *overdosis*, penyalahgunaan (*abuse*), penggunaan yang salah (*misuse*), penggunaan di luar label (*off-label use*), kesalahan pengobatan (*medication error*), atau *unexpected beneficial effect*;
4. khasiat Obat yang kurang (*lack of therapeutic efficacy*);
5. KTD yang diduga terkait dengan keluhan mutu produk, substandard dan/atau palsu.

B.1. Pelaporan KTD atau ESO terkait Penggunaan Obat

Semua KTD atau ESO wajib dipantau dan yang dilaporkan meliputi KTD atau ESO serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) maupun yang dapat diperkirakan (*expected*), serta KTD atau ESO nonserius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*). Untuk KTD atau ESO nonserius yang dapat diperkirakan (*expected*) wajib didokumentasikan.

KTD serius meliputi semua kejadian medis pada penggunaan Obat yang menyebabkan:

1. kematian;
2. keadaan yang mengancam jiwa, yaitu kejadian atau reaksi dimana pasien berisiko mengalami kematian pada saat kejadian tersebut terjadi atau kejadian medis yang apabila tidak ditangani segera dapat menyebabkan kematian, misalnya syok anafilaksis, *Steven Johnson Syndrome*;
3. pasien memerlukan rawat inap;
4. perpanjangan waktu rawat inap;
5. cacat permanen, yaitu semua kejadian yang mengakibatkan kecacatan atau ketidakmampuan yang menetap atau bermakna secara medis;
6. kelainan kongenital, yaitu semua kejadian berupa cacat bawaan lahir yang disebabkan penggunaan Obat oleh ibu/ayah misalnya pada penggunaan talidomid; dan/atau
7. kejadian medis penting lainnya.

Semua laporan KTD atau ESO harus memiliki dokumen sumber, yaitu catatan atau data awal yang diterima Pemilik Izin Edar, dapat berupa formulir, email, hasil laboratorium atau dokumen lainnya yang terdokumentasi dengan baik.

KTD atau ESO serius baik yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) maupun yang dapat diperkirakan (*expected*) harus dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO sesegera mungkin dan paling lambat 15 (lima belas) hari kalender dihitung sejak Pemilik Izin Edar mengetahui adanya informasi KTD atau ESO tersebut.

Pemilik Izin Edar wajib melakukan pelaporan KTD atau ESO nonserius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*). Pelaporan tersebut disampaikan oleh Pemilik Izin Edar paling lambat 90 (sembilan puluh) hari kalender sejak informasi diterima. Pelaporan tersebut dapat disampaikan menggunakan formulir yang diterbitkan *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*.

B.2. Pelaporan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

Kewajiban pelaporan KIPI berlaku untuk Pemilik Izin Edar yang mengedarkan semua jenis vaksin dalam rangka program pemerintah maupun penggunaan umum lainnya di Indonesia. KIPI yang wajib dilaporkan meliputi KIPI serius yang tidak dapat diperkirakan

(*unexpected*) dan yang dapat diperkirakan (*expected*), serta KIPI nonserius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*). Untuk KIPI nonserius yang dapat diperkirakan (*expected*) wajib didokumentasikan.

Laporan awal KIPI serius berupa kematian harus disampaikan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam paling lambat pada hari kerja berikutnya sejak Pemilik Izin Edar mengetahui adanya informasi tersebut. Laporan lanjutan harus disampaikan paling lambat 15 (lima belas) hari kalender. Laporan KIPI serius lainnya, berupa kondisi yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau kejadian yang menimbulkan keresahan masyarakat, harus dilaporkan dalam waktu paling lambat 15 (lima belas) hari kalender.

Pemilik Izin Edar wajib melakukan pelaporan KIPI nonserius yang tidak dapat diperkirakan yang terjadi di Indonesia paling lambat 90 (sembilan puluh) hari kalender sejak informasi diterima. Pelaporan tersebut dapat disampaikan menggunakan formulir yang diterbitkan *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS).

Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional akan berkoordinasi dengan kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan dan komite nasional yang menangani KIPI terhadap laporan KIPI yang diterima, guna mendukung pelaksanaan investigasi KIPI di lapangan, termasuk kegiatan sampling dan pengujian sesuai kebutuhan. Selain itu, Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional juga melakukan pembahasan bersama komite nasional yang menangani KIPI terhadap laporan KIPI yang bersifat serius, terjadi secara berkelompok (*cluster*), dan/atau menjadi perhatian masyarakat.

B.3. Informasi pada Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI yang valid harus mencakup minimal 4 (empat) informasi sebagai berikut:

- a. pelapor;
- b. pasien yang dapat diidentifikasi;
- c. KTD, ESO, atau KIPI; dan
- d. Obat yang dicurigai.

Pemilik Izin Edar harus mencatat setiap informasi yang diperlukan untuk dapat melaporkan KTD, ESO atau KIPI kepada Kepala Badan sesuai informasi minimal di atas. Selanjutnya, Pemilik Izin Edar dapat menggali informasi tambahan untuk memenuhi laporan lanjutan (apabila diperlukan).

Informasi yang dicantumkan pada laporan, antara lain:

- a. informasi administratif, meliputi jenis laporan, tanggal dan nomor identifikasi laporan kasus, tanggal pembaruan informasi atau laporan pertama kali diterima dari sumbernya;
- b. informasi sumber laporan dapat berasal dari tenaga medis, tenaga kesehatan, fasyankes, pasien, studi, atau literatur;
- c. informasi pasien, meliputi inisial nama, tanggal lahir, usia, kelompok usia, berat dan tinggi badan, jenis kelamin, status kehamilan ketika reaksi teramati pada janin, status menyusui;
- d. informasi Obat yang dicurigai menimbulkan KTD, ESO, atau KIPI termasuk interaksi Obat, serta informasi Obat meliputi nama Obat, Pemilik Izin Edar, nomor izin edar, nomor bets, bentuk sediaan dan cara pemberian Obat, indikasi, dosis yang diberikan,

- tanggal mulai dan tanggal akhir pemberian, tindakan yang diambil terhadap produk Obat setelah reaksi, efek dari penghentian pemberian Obat (*dechallenge*), efek dari pemberian Obat kembali setelah dihentikan (*rechallenge*), dan interaksi Obat;
- e. informasi Obat lain yang digunakan bersamaan dengan Obat yang diduga kuat menimbulkan KTD, ESO, atau KIPI maka diidentifikasi sesuai dengan butir (d);
 - f. informasi mengenai KTD, ESO, atau KIPI, meliputi tanggal mulai dan tanggal berakhirnya reaksi atau lama durasi, tingkat dan kriteria keseriusan, akhir reaksi KTD, ESO, atau KIPI pada saat pengamatan terakhir, jarak waktu antara pemberian Obat yang dicurigai dengan timbulnya reaksi yang KTD, ESO, atau KIPI serta keterangan singkat untuk menggambarkan reaksi yang dialami;
 - g. riwayat medis yang relevan dan kondisi yang terjadi bersamaan;
 - h. hasil tes dan prosedur investigasi pasien yang relevan;
 - i. tanggal dan penyebab kematian yang dilaporkan, disajikan dalam urutan waktu yang logis, termasuk di dalamnya riwayat pasien, perjalanan klinik, terapi, hasil dan informasi tindak lanjut yang diperoleh. Jika tersedia, setiap temuan otopsi atau *post-mortem* yang relevan harus disampaikan di dalam narasi; dan
 - j. narasi kejadian yang menyediakan semua informasi yang relevan untuk laporan KTD, ESO, atau KIPI, termasuk kecurigaan adanya masalah mutu (atau produk palsu).

B.4. Pembatalan Laporan

Pembatalan laporan harus digunakan untuk menunjukkan bahwa pelaporan yang dikirimkan sebelumnya dianggap tidak sah (batal), misalnya ketika seluruh kasus yang ditemukan keliru/salah.

B.5. Amandemen Laporan

Amandemen laporan dapat dilakukan apabila tidak ada informasi baru yang diterima namun perlu dilakukan perubahan laporan, misalnya jika hasil pengkajian internal atau menurut pendapat ahli beberapa hal diperbaiki (seperti istilah KTD, ESO, atau KIPI yang digunakan, tingkat dan kriteria keseriusan atau penilaian kausalitas). Amandemen laporan dilaporkan sebagai laporan *follow up*.

C. Pelaporan Keamanan Berkala Pasca Pemasaran

1. Tujuan

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran merupakan kegiatan pemantauan dan pelaporan aspek keamanan Obat yang dilakukan oleh Pemilik Izin Edar terhadap Obat yang diedarkan. Tujuan pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran adalah untuk menyajikan analisis yang komprehensif, singkat, dan kritis terkait informasi keamanan baru yang berhubungan dengan manfaat-risiko Obat pada indikasi yang disetujui serta menilai kembali profil manfaat-risiko Obat tersebut. Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dapat berupa *Periodic Safety Update Report* (PSUR) atau *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER).

Informasi keamanan penting harus dilaporkan melalui mekanisme yang sesuai. Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran tidak dimaksudkan untuk pemberitahuan awal tentang informasi keamanan baru yang signifikan atau untuk menginformasikan isu keamanan baru yang terdeteksi. Bila perlu,

pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran juga mencakup tindakan yang diusulkan untuk mengoptimalkan profil manfaat-risiko.

2. Ruang Lingkup

Fokus utama dari pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran adalah evaluasi informasi keamanan terbaru berdasarkan sumber data yang tersedia, yang mungkin telah tersedia sejak *International Birth Date* (IBD - tanggal dimana persetujuan izin edar pertama kali disetujui oleh suatu negara di belahan dunia) atau *Development International Birth Date* (DIBD - tanggal persetujuan pertama kali untuk melakukan uji klinik intervensi di suatu negara). Semua informasi keamanan dan efektivitas baru yang ditemukan selama periode pelaporan harus disampaikan di bagian pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran.

Apabila dokumen pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran yang tersedia berbeda periodenya dengan ketentuan, yang disebabkan adanya perbedaan antara *International Birthdate* dengan *Indonesian Birthdate*, maka periode pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dapat mengikuti periode pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran yang sedang berjalan dengan memberikan informasi pada surat pengantar laporan. Jika pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran belum tersedia, Pemilik Izin Edar harus menginformasikan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran mencakup kumpulan informasi produk yang difokuskan pada informasi baru seperti evaluasi keamanan secara keseluruhan. Untuk PBRE, dilengkapi dengan evaluasi manfaat-risiko dengan mempertimbangkan semua informasi yang tersedia. Dengan memperhatikan bahwa uji klinik Obat masih berlanjut setelah persetujuan izin edar, maka informasi yang relevan terkait hasil studi pasca pemasaran atau hasil uji klinik dalam hal indikasi atau populasi yang tidak disetujui harus dimasukkan ke dalam pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran. Selain itu, informasi keamanan Obat yang diperoleh dari evaluasi data yang berhubungan dengan penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui dapat disampaikan dalam evaluasi risiko, jika relevan.

3. Penanganan dan Pelaporan

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dilaporkan setiap 6 (enam) bulan untuk 2 (dua) tahun pertama, dan setiap tahun untuk 3 (tiga) tahun berikutnya setelah disetujui beredar di Indonesia.

Setelah periode pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran yang dipersyaratkan (5 tahun) berakhir, Pemilik Izin Edar harus tetap mendokumentasikan pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dengan baik. Apabila sewaktu-waktu diperlukan dalam rangka pengkajian, Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dapat meminta Pemilik Izin Edar untuk menyampaikan pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran terbaru.

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran disampaikan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional selambat-lambatnya sesuai dengan *timeline* berikut:

- a. dalam 70 (tujuh puluh) hari kalender sejak *data lock point* untuk pelaporan berkala pasca pemasaran dengan interval ≤ 12 bulan;

- b. dalam 90 (sembilan puluh) hari kalender sejak *data lock point* untuk pelaporan berkala pasca pemasaran dengan interval >12 bulan.
- c. *timeline* untuk penyampaian laporan berkala pasca pemasaran tambahan (*ad hoc*) yang diminta oleh Kepala Badan akan ditentukan pada surat permintaan, namun jika tidak terdapat keterangan tersebut, PSUR *ad hoc* harus diserahkan dalam waktu 90 (sembilan puluh) hari kalender dari *data lock point*.

Kriteria Obat yang wajib dilaporkan dalam pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran adalah sebagai berikut:

- a. Obat baru;
 - b. produk biologi, termasuk produk biosimilar; atau
 - c. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan atau teridentifikasi isu keamanan baru.
4. Format dan Penyajian

Dalam penyampaian laporan keamanan berkala pasca pemasaran, Pemilik Izin Edar diminta untuk memberikan informasi dan/atau pernyataan kesimpulan atau ringkasan yang mencakup perihal isi dari pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran yang dimaksud dan tindak lanjut terhadap produk yang beredar di Indonesia pada surat pengantar.

Format dan isi pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran dapat mengacu pada pedoman ICH E2C (R2) atau EMA Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VII.

Pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran yang diserahkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional harus dilengkapi dengan surat pengantar dan ringkasan eksekutif, serta surat Persetujuan Izin Edar, surat Persetujuan Perubahan, dan/atau surat Hasil Evaluasi Khasiat dan Keamanan Komite Nasional Penilai Obat.

D. Pelaporan Studi Efektivitas dan/atau Keamanan Pasca Pemasaran

Studi Efektivitas Pasca Pemasaran adalah studi yang dilakukan untuk memastikan efektivitas dan/atau kebermanfaatan Obat sesuai dengan indikasi terapeutik yang disetujui yang dibuktikan pada pasca pemasaran. Sedangkan studi Keamanan Pasca Pemasaran adalah studi yang bertujuan mengidentifikasi, mengkarakterisasi atau mengukur bahaya, mengonfirmasi profil keamanan Obat, atau mengukur efektivitas implementasi atau penerapan manajemen risiko. Pelaksanaan PAES dan/atau PASS dapat dilakukan melalui Farmakovigilans aktif.

Studi Keamanan Pasca Pemasaran dapat bersifat wajib (*mandatory*), maupun sukarela (*voluntary*). Studi yang bersifat wajib berlaku untuk:

1. Obat yang dalam persetujuan izin edarnya atau persetujuan penggunaan kondisi darurat dipersyaratkan untuk dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran;
2. Obat tertentu yang telah beredar dan dipersyaratkan untuk dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dalam rangka perencanaan manajemen risiko berdasarkan hasil pengkajian manfaat risiko; atau
3. Obat beredar yang berdasarkan informasi terkini perlu dilakukan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran.

Studi yang bersifat sukarela biasanya merupakan bagian dari perencanaan manajemen risiko sebagaimana dokumen Perencanaan Manajemen Risiko yang diserahkan pada saat pendaftaran produk.

Studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dapat dilakukan dengan desain intervensional atau observasional. Pedoman ini berkaitan dengan pelaporan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran observasional.

D.1. Desain Studi Efektivitas dan/atau Keamanan Pasca Pemasaran

- a. Studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dengan desain intervensional

Pelaksanaan studi intervensional dilakukan dengan Uji Klinik Fase IV. Uji Klinik Fase IV yang dilakukan di Indonesia dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik. Terhadap studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dengan desain intervensional harus dilaporkan kepada Kepala Badan.

- b. Studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dengan desain observasional

Studi observasional yang dilakukan di Indonesia harus dilaporkan terlebih dahulu melalui mekanisme notifikasi ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

D.2. Notifikasi Studi Observasional ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Sebelum dimulai pelaksanaan studi observasional, Pemilik Izin Edar menyampaikan notifikasi kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Pengajuan notifikasi dilengkapi dengan dokumen sebagai berikut:

- a. Protokol studi
- b. Persetujuan Komisi Etik
- c. Dokumen lain yang terkait, a.l:
 - 1) Sertifikat *Good Clinical Practice* (GCP) Peneliti
 - 2) CV Peneliti
 - 3) Perjanjian kerja sama dengan Organisasi Riset Kontrak (ORK), bila menggunakan ORK

Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional akan memberikan tanggapan terhadap notifikasi yang disampaikan dalam jangka waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal diterimanya dokumen notifikasi.

Apabila dalam batas waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja sejak tanggal diterimanya dokumen notifikasi Pemilik Izin Edar tidak menerima tanggapan dari Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, maka studi observasional tersebut dapat mulai dilaksanakan.

D.3. Laporan Studi

Pemilik Izin Edar harus melaporkan hasil studi observasional kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sebagai berikut:

- a. dokumen studi, antara lain protokol penelitian versi terakhir, persetujuan etik versi terakhir, dan dokumen lain yang

mendukung studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran;

- b. laporan analisis sementara (jika tersedia), disampaikan secara berkala disesuaikan dengan masa studi; dan
- c. laporan akhir studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran, disampaikan dalam waktu 6 (enam) bulan setelah pengumpulan data terakhir.

Jika studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran dilakukan di negara lain yang indikasi/posologi/populasinya tidak disetujui di Indonesia, Pemilik Izin Edar harus melaporkan sinyal keamanan yang mungkin diperoleh dari studi tersebut sesuai dengan ketentuan pelaporan sinyal keamanan yang tercantum dalam Bab X Manajemen Sinyal Keamanan.

E. Pelaporan Pelaksanaan Perencanaan Manajemen Risiko (PMR)

Ketentuan dan tata cara penyusunan dokumen PMR merujuk pada Lampiran II Tata Laksana Perencanaan Manajemen Risiko. Pemilik Izin Edar harus melaporkan pelaksanaan PMR sesuai dengan rencana yang tercantum dalam dokumen PMR yang diserahkan kepada Kepala Badan. Laporan pelaksanaan tersebut harus disertai dengan hasil analisis sementara profil keamanan (rasio manfaat-risiko) dari produk tersebut.

F. Pelaporan sinyal keamanan

Ketentuan manajemen dan pelaporan sinyal keamanan merujuk pada Bab X Manajemen Sinyal Keamanan.

G. Pelaporan Nihil

Dalam hal tidak terdapat laporan KTD, ESO, atau KIPI, dan laporan sinyal keamanan dalam jangka waktu 1 (satu) tahun, Pemilik Izin Edar menyampaikan laporan nihil kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional paling lambat tanggal 10 (sepuluh) bulan Januari di tahun berikutnya.

H. Tata Cara Pelaporan

Pemilik Izin Edar menyampaikan laporan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan dalam Pedoman ini baik secara elektronik dan/atau nonelektronik kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pemilik Izin Edar diutamakan untuk dapat menyampaikan laporan secara elektronik. Dalam hal mekanisme pelaporan berupa elektronik terdapat kendala teknis/tidak dapat dilaksanakan, Pemilik Izin Edar dapat menyampaikan laporan berupa nonelektronik.

Tata cara pelaporan dengan menggunakan aplikasi dapat dilihat pada Buku Panduan Penggunaan Aplikasi yang dapat diunduh pada aplikasi.

Pelaporan Farmakovigilans yang diterima atau *timeline* pelaporan yang jatuh pada hari libur/cuti bersama dapat disampaikan pada hari kerja pertama setelah kantor beroperasi kembali. Kewajiban pelaporan dihitung sejak Pemilik Izin Edar di Indonesia mengetahui informasi keamanan tersebut.

BAB VII SURVEILANS AKTIF

A. Pendahuluan

Istilah aktif dan pasif digunakan untuk menggambarkan dua pendekatan alternatif terhadap surveilans. Pendekatan aktif berarti bahwa unit yang melakukan surveilans memulai prosedur untuk memperoleh laporan, seperti panggilan telepon rutin atau kunjungan ke dokter atau rumah sakit; sedangkan pendekatan pasif terhadap surveilans berarti bahwa unit yang melakukan surveilans tidak menghubungi calon pelapor melainkan menyerahkan inisiatif pelaporan kepada pihak lain.

Berbeda dengan surveilans pasif, surveilans aktif bertujuan untuk mengidentifikasi secara lebih lengkap jumlah KTD dalam suatu proses yang terorganisir dan berkelanjutan, baik pada semua Obat maupun Obat yang berisiko tinggi. Sebagai contoh, pemantauan pasien pengguna Obat tertentu melalui sistem manajemen risiko, survei pasien, atau skrining rekam medis. Surveilans aktif lebih efektif dibanding pelaporan pasif karena dapat mendeteksi masalah keamanan lebih cepat, meski tetap memiliki keterbatasan, khususnya pada efek yang muncul lama setelah paparan.

CIOMS membagi surveilans aktif menjadi tiga yaitu:

1. Berbasis tempat
2. Berbasis Obat
3. Berbasis kejadian

B. Desain Surveilans Aktif

1. Surveilans aktif berbasis tempat

Surveilans aktif berbasis tempat dilakukan di area tertentu, misalnya di unit rumah sakit atau praktik komunitas, dengan melibatkan petugas pemantau untuk meninjau rekam medis atau mengikuti kunjungan *visite* dalam rangka mewawancarai pasien dan/atau dokter untuk memastikan data KTD yang dilaporkan terkait Obat telah lengkap dan akurat. Pendekatan ini dapat dilakukan dengan metode *sentinel sites* atau *sentinel events*.

Lokasi yang dipilih dapat memberikan informasi seperti data dari subkelompok pasien tertentu, yang tidak akan tersedia dalam sistem pelaporan pasif (spontan). Surveilans aktif dengan menggunakan metode *sentinel sites* paling efisien untuk Obat yang terutama digunakan di fasilitas institusional, seperti rumah sakit, panti jompo, pusat hemodialisis, dan sebagainya. Fasilitas tersebut biasanya memiliki frekuensi penggunaan Obat tertentu yang lebih tinggi dan dapat menyediakan infrastruktur untuk pelaporan yang terkoordinasi. Selain itu, informasi mengenai penggunaan Obat, misalnya penyalahgunaan Obat, identifikasi risiko terhadap penggunaan Obat *orphan*, juga dapat secara khusus ditelusuri di lokasi sentinel tertentu.

Sistem ini memungkinkan dokumentasi informasi pasien dan paparan Obat lebih lengkap, meskipun membutuhkan tim pemantau terlatih dalam jangka panjang. Namun, metode ini memiliki kelemahan berupa potensi bias pemilihan lokasi, jumlah pasien terbatas, serta biaya yang relatif tinggi.

2. Surveilans aktif berbasis Obat

Surveilans aktif berbasis Obat dilakukan dengan mengidentifikasi KTD pada pasien yang menggunakan Obat tertentu. Kegiatan surveilans

aktif ini dapat dilakukan dengan metode *drug event monitoring*, *prescription event monitoring*, atau menggunakan data registri.

Pada *drug event monitoring* dan *prescription event monitoring*, pasien diidentifikasi melalui data resep elektronik atau klaim asuransi kesehatan secara otomatis. Selanjutnya, kuesioner tindak lanjut dapat dikirimkan kepada setiap dokter yang meresepkan atau pasien pada interval waktu yang telah ditentukan sebelumnya untuk memperoleh informasi mengenai hasil pengobatan. Informasi yang dikumpulkan dalam kuesioner dapat mencakup data demografis pasien, indikasi pengobatan, durasi terapi (termasuk tanggal mulai), dosis, kejadian klinis, serta alasan penghentian terapi. Metode ini banyak digunakan untuk mempelajari aspek keamanan Obat segera setelah produk diluncurkan.

Kelebihan pendekatan ini adalah kemampuannya mengumpulkan data rinci dari banyak dokter dan pasien. Namun, terdapat sejumlah keterbatasan, antara lain:

- a. rendahnya tingkat respons dari dokter dan pasien (banyak kehilangan peserta dalam proses *follow up*);
- b. pengumpulan data yang kurang terfokus sehingga dapat menyamarkan sinyal penting;
- c. durasi *follow up* yang singkat;
- d. selektivitas dalam sampel maupun pelaporan;
- e. keterbatasan untuk Obat yang hanya digunakan di rumah sakit; serta
- f. isu kerahasiaan pasien.

Surveilans aktif berbasis Obat juga dapat dilakukan dengan menggunakan data registri. Registri adalah sistem terorganisir yang menggunakan metode observasional untuk mengumpulkan data seragam tentang luaran tertentu pada populasi tertentu berdasarkan paparan Obat tertentu (registri Obat) atau penyakit (registri penyakit).

Registri Obat berfokus pada populasi yang terpapar Obat tertentu (misalnya registri pasien *rheumatoid arthritis* yang menggunakan terapi biologis) untuk menentukan apakah Obat tersebut memiliki dampak khusus pada kelompok pasien tersebut. Beberapa registri Obat juga memantau paparan Obat pada populasi khusus, seperti wanita hamil.

Sedangkan registri penyakit, seperti registri untuk kelainan darah (*blood dyscrasias*), reaksi kulit berat, atau kelainan bawaan, dapat membantu mengumpulkan data mengenai paparan Obat dan faktor lain yang berhubungan dengan suatu kondisi klinis. Sebuah registri penyakit juga dapat digunakan sebagai dasar untuk studi kasus-kontrol, dengan cara membandingkan paparan Obat antara kasus yang diidentifikasi dari registri dan kelompok kontrol, yang bisa berasal dari pasien dengan kondisi lain dalam registri tersebut, atau dari pasien di luar registri.

Pemilihan populasi registri dan desainnya harus ditentukan oleh tujuan registri, yaitu hasil yang ingin diukur serta analisis dan perbandingan yang akan dilakukan.

3. Surveilans aktif berbasis kejadian

Surveilans aktif berbasis kejadian berfokus pada identifikasi kejadian klinis tertentu yang dapat berhubungan dengan penggunaan Obat. Surveilans dengan pendekatan berbasis kejadian juga dapat dilakukan dengan menggunakan data registri.

Pada surveilans aktif menggunakan data registri, pasien dapat diikuti secara longitudinal (dari waktu ke waktu) dan dimasukkan dalam studi kohort untuk mengumpulkan data mengenai kejadian efek samping, menggunakan kuesioner yang terstandar. Studi kohort tunggal dapat mengukur angka kejadian (insidensi), tetapi tanpa kelompok pembanding, studi ini tidak dapat membuktikan adanya hubungan sebab-akibat. Namun demikian, studi seperti ini bermanfaat untuk memperkuat sinyal (*signal amplification*), terutama untuk kejadian langka. Registri bermanfaat terutama untuk penyakit langka, paparan yang jarang terjadi, dan populasi khusus.

Jika data yang tersedia telah memadai, registri dapat digunakan untuk membandingkan *outcome risks* antar berbagai kelompok. Sebagai contoh:

a. Studi kasus-kontrol

Dapat digunakan untuk membandingkan kasus KTD yang diidentifikasi dari registri dan kelompok kontrol, baik dari pasien dalam registri maupun di luar registri.

b. Studi kohort (*case only designs*)

Dapat dilakukan dalam kerangka registri menggunakan data pasien yang mengalami kejadian spesifik dan menilai pola paparan Obat pada pasien tersebut,

C. Notifikasi Pelaksanaan dan Pelaporan Surveilans Aktif

Pemilik Izin Edar yang akan melakukan surveilans aktif di Indonesia harus menyampaikan notifikasi dan melakukan pelaporan hasil surveilans aktif kepada Kepala Badan.

BAB VIII PEMANTAUAN KEAMANAN INTENSIF

A. Pendahuluan

Pemantauan keamanan secara intensif meliputi kegiatan pengawasan KTD, ESO, atau KIPI secara proaktif selama penggunaan Obat dan pelaporan Farmakovigilans yang dilakukan Pemilik Izin Edar, Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan, dan masyarakat untuk memperoleh profil keamanan Obat yang menyeluruh selama beredar. Dalam hal pemantauan keamanan secara intensif, Pemilik Izin Edar wajib mencantumkan logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) pada informasi produk sebagai pengingat visual untuk mendorong Pemilik Izin Edar, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan dan/atau masyarakat untuk melaporkan KTD, ESO, atau KIPI terhadap penggunaan Obat kepada Kepala Badan. Obat dengan logo ini tidak berarti memiliki masalah keamanan, namun artinya Obat tersebut masih baru atau masih kurangnya informasi yang tersedia, misal data penggunaan jangka panjang, sehingga diperlukan pemantauan lebih intensif dibandingkan Obat lain.



Gambar 1. Logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*)

B. Kriteria Umum

Logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) wajib dicantumkan secara proporsional pada informasi produk untuk kategori Obat sebagai berikut:

1. Obat dengan zat aktif baru;
2. Produk Biologi baru; atau
3. Obat dengan persetujuan penggunaan darurat.

Informasi produk yang dimaksud dapat berupa informasi produk dalam bentuk elektronik. Ketentuan lebih lanjut mengenai pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) pada informasi produk dilaksanakan sesuai Peraturan BPOM yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat.

C. Masa Berlaku

Pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) dilakukan dalam jangka waktu sesuai masa berlaku izin edar yang pertama kali diterbitkan. Dalam hal profil keamanan Obat telah memadai, Pemilik Izin Edar dapat mengajukan pencabutan pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) dengan menyerahkan kajian mandiri profil keamanan yang disampaikan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Pengajuan pencabutan pencantuman logo segitiga hitam terbalik (*inverted black triangle*) dapat diajukan paling singkat 2 (dua) tahun setelah izin edar diterbitkan. Kepala Badan menerbitkan rekomendasi hasil pengawasan keamanan berdasarkan hasil evaluasi terhadap kajian mandiri profil keamanan.

BAB IX AUDIT FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Secara umum, audit adalah proses yang sistematis, independen dan terdokumentasi untuk membuktikan dan mengevaluasi bukti secara objektif untuk menentukan sejauh mana kriteria audit tersebut terpenuhi, berkontribusi pada peningkatan proses manajemen risiko, pengendalian, dan tata kelola. Audit Farmakovigilans dilakukan untuk memverifikasi berbagai aktivitas dalam penerapan Farmakovigilans, melalui pemeriksaan dan evaluasi bukti obyektif, kesesuaian dan efektivitas penerapan dan pengoperasian sistem Farmakovigilans, termasuk sistem mutu untuk aktivitas Farmakovigilans.

Bukti audit terdiri dari catatan, pernyataan, atau informasi lain yang relevan dengan kriteria audit dan dapat diverifikasi. Dalam pelaksanaan audit, kriteria audit, standar kinerja dan pengendalian terhadap auditi dan aktivitasnya akan dinilai.

B. Perencanaan dan Pelaporan Audit

1. Perencanaan audit

Organisasi harus memastikan bahwa prosedur tertulis mengenai perencanaan dan pelaksanaan audit tersedia. Kerangka waktu untuk semua tahapan yang diperlukan untuk menggambarkan kinerja audit harus dijelaskan dalam prosedur terkait audit yang relevan. Selain itu, organisasi juga harus memastikan bahwa audit dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis. Audit Farmakovigilans berbasis risiko harus dilakukan secara berkala minimal 1 tahun sekali.

2. Pelaporan

Temuan auditor harus didokumentasikan dalam laporan audit dan harus dikomunikasikan kepada manajemen dengan tepat waktu. Proses audit harus mencakup mekanisme terkait proses komunikasi temuan audit kepada auditi, tata cara penerimaan umpan balik, dan pelaporan temuan audit kepada manajemen serta pihak terkait yang bertanggung jawab atas sistem Farmakovigilans. Temuan audit harus dilaporkan sejalan dengan tingkat risiko dan harus dinilai untuk menunjukkan kekritisannya terhadap risiko yang berdampak pada penerapan Farmakovigilans, proses, dan bagian dari proses. Masalah yang perlu segera ditangani harus dikomunikasikan dengan cepat ke manajemen auditi dan manajemen puncak.

C. Tindak Lanjut hasil audit

Hasil audit harus ditindaklanjuti sesuai dengan sifat temuan dan diberi kerangka waktu penyelesaian yang tepat. Tindakan korektif dan preventif untuk mengatasi masalah kritis dan utama harus diprioritaskan.

Manajemen organisasi bertanggung jawab untuk memastikan bahwa organisasi memiliki mekanisme untuk mengatasi masalah yang teridentifikasi saat audit Farmakovigilans. Tindakan harus mencakup analisis akar penyebab dan dampak temuan audit serta prosedur pelaksanaan tindakan korektif dan preventif. Manajemen puncak harus memastikan bahwa tindakan yang efektif telah dilakukan dan diterapkan untuk mengatasi temuan audit. Pelaksanaan tindakan yang disepakati harus dipantau secara sistematis, dan kemajuan implementasi harus

dikomunikasikan secara berkala. Bukti penyelesaian tindakan harus terdokumentasi.

D. Kompetensi auditor dan manajemen mutu audit

Organisasi harus menetapkan personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan audit Farmakovigilans. Manajemen organisasi harus memastikan independensi dan objektivitas audit Farmakovigilans secara terstruktur dan terdokumentasi. Auditor harus bebas dari campur tangan pihak lain dalam menentukan ruang lingkup, pelaksanaan, dan komunikasi hasil audit.

Auditor harus memiliki pengetahuan, keterampilan dan kemampuan yang diperlukan untuk melakukan audit Farmakovigilans yang mencakup:

1. prinsip, prosedur dan teknik audit;
2. peraturan yang berlaku dan persyaratan lain yang relevan dengan Farmakovigilans;
3. aktivitas, proses dan sistem Farmakovigilans;
4. Sistem Manajemen;
5. Sistem organisasi

E. Audit yang Dilakukan oleh Pihak Ketiga

Jika organisasi memutuskan untuk mengalihdayakan pelaksanaan audit Farmakovigilans menggunakan pihak ketiga, maka harus memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

1. persyaratan dan persiapan penilaian risiko audit, strategi audit dan audit program harus dijelaskan secara rinci kepada pihak ketiga secara tertulis;
2. ruang lingkup, tujuan dan prosedur audit harus dijelaskan secara rinci dan tertulis; dan
3. organisasi harus memperoleh dan mendokumentasikan jaminan independensi dan objektivitas pihak ketiga.

BAB X MANAJEMEN SINYAL KEAMANAN

A. Struktur dan Proses

1. Sumber Data dan Informasi

Sinyal dapat berasal dari berbagai sumber data sehingga berpotensi mencakup semua informasi ilmiah mengenai penggunaan produk Obat dan luaran hasil penggunaannya, yaitu mutu, data nonklinik dan klinik (termasuk data Farmakovigilans dan farmakoepidemiologi). Sumber umum sinyal meliputi *database* laporan KTD, ESO, atau KIPI, tindak lanjut otoritas regulatori negara lain, tindak lanjut pemilik izin edar negara lain, laporan studi terkait risiko keamanan terkini, dan lain-lain. Laporan studi tersebut dapat bersumber dari publikasi nasional dan internasional, studi yang dilaksanakan oleh Pemilik Izin Edar sebagai sponsor (di Indonesia atau di negara lain), dll.

2. Deteksi Sinyal

Deteksi sinyal harus mengikuti metodologi yang mempertimbangkan sifat dan karakteristik data (misalnya waktu pemasaran, paparan pasien, target populasi) serta jenis Obat (misalnya vaksin dan produk biologi dapat memerlukan strategi metodologi spesifik). Data dari semua sumber yang sesuai harus dipertimbangkan. Penilaian klinik harus selalu diterapkan.

Deteksi sinyal dapat melibatkan penilaian pelaporan Farmakovigilans, analisis statistik, atau kombinasi keduanya, tergantung pada besar data. Jika tidak relevan atau tidak dapat digunakan untuk menilai setiap kasus individu (misalnya sinyal yang terdeteksi dari penelitian yang dipublikasikan, data catatan layanan kesehatan), penilaian data agregat harus dipertimbangkan. Proses deteksi sinyal harus didokumentasikan secara memadai.

3. Evaluasi Selama Validasi Sinyal dan Penilaian Lebih Lanjut

Elemen-elemen berikut harus dipertimbangkan ketika melakukan validasi sinyal berdasarkan tinjauan data pelaporan Farmakovigilans:

- a. Pengetahuan sebelumnya, misalnya:
 - i. Sejauh mana informasi tentang KTD yang tercantum pada informasi produk.
 - ii. Apakah sinyal terkait dengan KTD sudah tercantum dalam ringkasan karakteristik produk untuk produk lain yang mengandung zat aktif sama, mengingat bahwa beberapa sinyal mungkin hanya relevan untuk Obat tertentu dan/atau formulasi spesifik.
 - iii. Apakah hubungan telah dinilai pada saat pengajuan izin edar, Perencanaan Manajemen Risiko (PMR), pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran atau prosedur lainnya, berdasarkan informasi yang dimiliki atau diketahui.
- b. Kekuatan bukti, dengan mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:
 - i. Jumlah total kasus (setelah duplikasi dikeluarkan), terutama jumlah kasus yang mendukung, misalnya kasus yang menunjukkan hubungan temporal yang sesuai, *dechallenge* atau *rechallenge* yang positif, kurangnya kemungkinan penyebab lain, dinilai mungkin terkait dengan pelaporan tenaga profesional kesehatan, dengan hasil yang mendukung dari investigasi yang relevan.

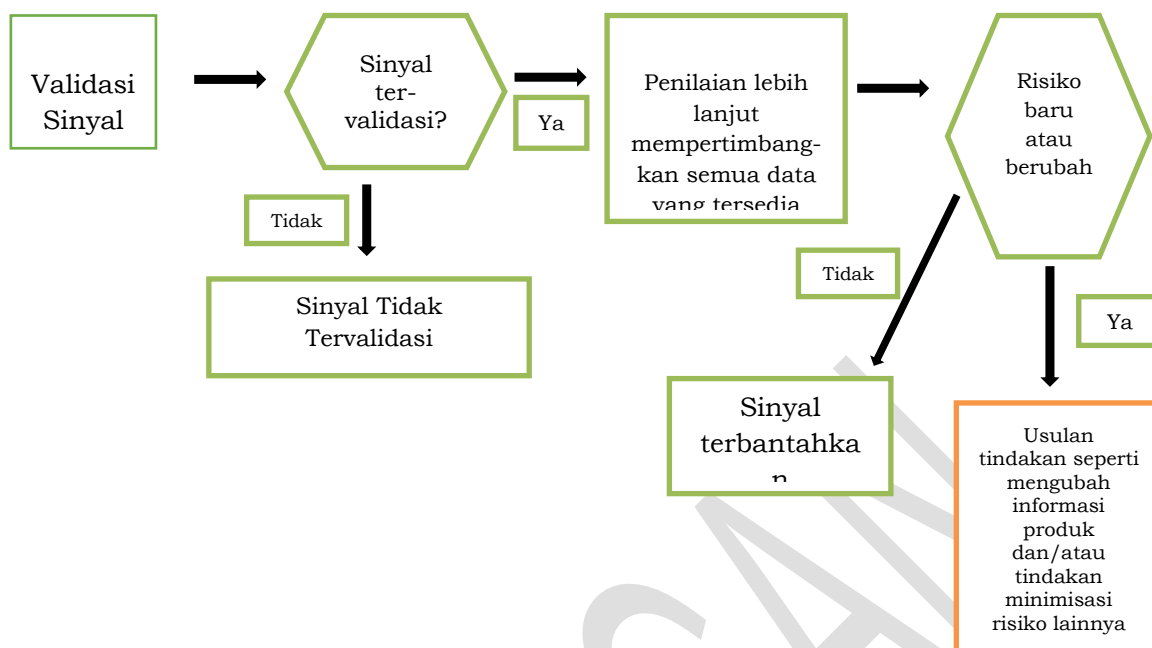
- ii. Jumlah kasus dalam konteks paparan pasien.
- iii. Kasus tambahan yang dilaporkan dengan istilah terkait (misal istilah MedDRA lainnya yang mengindikasikan komplikasi klinis atau tahapan yang berbeda dari reaksi yang sama).
- iv. Konsistensi bukti antar kasus (misal. waktu onset yang konsisten, pola dengan hasil pengamatan hubungan yang berulang).
- v. Mutu data dan dokumentasinya.
- vi. Kasus yang cocok dengan definisi kasus yang disepakati secara internasional, jika ada.
- vii. Hubungan dosis-reaksi.
- viii. Mekanisme yang mungkin dapat diterima secara biologis dan farmakologis.
- ix. Pelaporan yang tidak proporsional, jika ada.
- c. Relevansi dan konteks klinis, seperti:
 - i. Keseriusan dan keparahan kejadian.
 - ii. Luaran dan reversibilitas kejadian.
 - iii. Informasi tambahan tentang KTD yang diketahui, misalnya dalam hal ini keparahan, durasi, luaran, kejadian atau manajemen.
 - iv. Kejadian yang terjadi dalam konteks interaksi antar obat.
 - v. Kejadian yang terjadi pada populasi yang rentan (misal. wanita hamil, anak-anak atau lansia) atau pada pasien dengan faktor risiko yang sudah ada sebelumnya.
 - vi. Kejadian yang terjadi dalam pola penggunaan yang berbeda (misalnya overdosis, penyalahgunaan (*abuse*), penggunaan yang salah (*misuse*), penggunaan di luar label (*off-label use*), kesalahan pengobatan (*medication error*), produk yang dipalsukan (*falsified medicine*)).

Sumber tambahan informasi dapat memberikan bukti lebih lanjut atau berlawanan dengan hubungan sebab akibat, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, dan dapat dipertimbangkan selama penilaian sinyal lebih lanjut, tergantung pada relevansinya untuk sinyal dan ketersediaan untuk setiap organisasi. Sumber tambahan informasi tersebut termasuk:

- a. data uji klinik;
- b. temuan mengenai kasus serupa dalam laporan studi terkini, termasuk informasi tentang senyawa dari golongan Obat yang sama dari produk Obat;
- c. informasi tentang epidemiologi KTD atau penyakit yang mendasarinya;
- d. temuan eksperimental dan/atau nonklinik;
- e. *database* dengan kumpulan data yang lebih besar, ketika sinyal terdeteksi dari *database* nasional atau *database* spesifik Pemilik Izin Edar;
- f. *database* layanan kesehatan yang dapat memberikan informasi tentang karakteristik pasien yang terpapar dan pola pemanfaatan Obat; dan/atau
- g. informasi dari otoritas regulatori negara lainnya di seluruh dunia.

Sinyal yang diterima dapat dievaluasi untuk pengambilan keputusan dengan proses seperti contoh pada Gambar 2. Setiap proses pengambilan keputusan tersebut harus didokumentasikan sebagai bagian dari proses manajemen sinyal.

Gambar 2 – Contoh Proses Evaluasi Sinyal



4. Prioritas Sinyal

Setiap organisasi harus mempertimbangkan seluruh proses manajemen sinyal apakah sinyal menunjukkan risiko dengan dampak penting pada kesehatan pasien atau masyarakat dan/atau pada rasio manfaat-risiko Obat. Hal-hal berikut harus dipertimbangkan ketika mengevaluasi dampak ini:

- keparahan, keseriusan, luaran dan reversibilitas dari KTD dan potensi pencegahan;
- paparan pasien dan perkiraan frekuensi KTD;
- paparan pasien dalam populasi yang rentan dan/atau dalam populasi dengan pola penggunaan yang berbeda, jika perlu;
- konsekuensi dari penghentian pengobatan pada penyakit yang sedang diobati dan ketersediaan pilihan terapi lainnya;
- perluasan yang diperkirakan dari intervensi regulatori (mis. penambahan efek samping, peringatan, kontraindikasi, langkah-langkah minimalisasi risiko tambahan, penangguhan, pencabutan); dan
- kecenderungan sinyal berlaku untuk senyawa lain dari golongan Obat yang sama.

Pada keadaan tertentu, sinyal dapat menyebabkan perhatian media dan/atau kekhawatiran publik (misalnya efek buruk setelah imunisasi massal) sehingga perlu mendapat perhatian khusus.

Jangka waktu untuk pengelolaan sinyal tergantung pada penentuan prioritas. Langkah-langkah yang tepat harus dipertimbangkan pada setiap tahap jika informasi yang tersedia menunjukkan adanya risiko yang memerlukan pencegahan atau minimalisasi pada waktu yang tepat. Langkah-langkah tersebut mungkin diperlukan sebelum menyimpulkan penilaian terhadap sinyal. Penilaian klinik dan fleksibilitas harus diterapkan di seluruh proses.

5. Persyaratan Mutu

Manajemen sinyal dianggap sebagai proses kritis. Setiap sistem manajemen sinyal harus didokumentasikan dengan jelas untuk memastikan bahwa sistem berfungsi dengan baik dan efektif. Peran,

tanggung jawab dan tugas yang dipersyaratkan harus jelas dan terstandarisasi. Tugas ini dilakukan oleh staf dengan kualifikasi dan keahlian yang sesuai dan dilakukan pengawasan yang tepat serta peningkatan sistem bila diperlukan. Sistem manajemen mutu harus diterapkan pada semua proses manajemen sinyal. Prosedur terperinci untuk sistem mutu ini harus dikembangkan, didokumentasikan dan diimplementasikan, termasuk penentuan metode dan periode kegiatan deteksi sinyal.

Jejak audit kegiatan manajemen sinyal harus disimpan sehingga memudahkan penelusuran (misalnya pencatatan tanggal dan konfirmasi *timeline*), termasuk kontrol proses semua langkah manajemen sinyal yang mencakup analisis, keputusan, serta rasionalitas.

Peran dan tanggung jawab organisasi mencakup pemeliharaan dokumentasi, kontrol mutu dan peninjauan, serta untuk memastikan tindakan preventif dan korektif harus dilakukan dan didokumentasi. Setiap organisasi harus memastikan anggota staf dilatih secara khusus dalam kegiatan manajemen sinyal sesuai dengan peran dan tanggung jawab mereka.

Pemilik Izin Edar harus memiliki sistem manajemen dokumen untuk semua dokumen yang digunakan pada aktivitas Farmakovigilans yang menjamin ketertelusuran dokumen dalam proses investigasi masalah keamanan, *timeline* untuk investigasi dan keputusan tentang masalah keamanan, termasuk tanggal dan proses pengambilan keputusan. Proses kritis dan kegiatan manajemen sinyal harus diaudit secara berkala, termasuk tugas yang dilakukan oleh pihak ketiga. Kerahasiaan data dan dokumen (sesuai dengan hukum dan peraturan yang berlaku), keamanan dan validitas (termasuk integritas data saat ditransfer antar organisasi) harus dijamin.

Dokumentasi yang menunjukkan kepatuhan dengan persyaratan ini harus selalu tersedia, termasuk pembenaran/bukti untuk langkah yang diambil dan keputusan yang dibuat.

B. Pelaksanaan

1. Tanggung Jawab Pemilik Izin Edar

Pemilik Izin Edar harus terus memantau keamanan produk Obat mereka dan melaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional apabila ada informasi baru yang mungkin berdampak pada izin edar, seperti masalah keamanan. Pemilik Izin Edar harus melakukan pemantauan secara berkelanjutan terhadap laporan studi terkait risiko keamanan terkini dan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain.

Sinyal yang terdeteksi melalui sumber lain harus ditangani sesuai dengan proses manajemen sinyal Pemilik Izin Edar itu sendiri, dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip umum dalam manajemen sinyal. Sinyal tersebut harus dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sebagaimana mestinya, dengan mempertimbangkan kewajiban umum dari Pemilik Izin Edar untuk menjaga informasi produk tersebut tetap mutakhir di sepanjang siklus hidup produk dan untuk menyajikan informasi sinyal yang komprehensif dalam pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran.

Sinyal, dari sumber mana pun, yang memenuhi definisi *emerging safety issue* dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sesuai dengan proses yang diuraikan

pada bagian B.2. Pemilik Izin Edar bekerja sama dengan Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam penilaian sinyal dengan memberikan informasi tambahan yang diminta.

Pemilik Izin Edar harus selalu memperbarui informasi produk yang dimiliki berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang dipublikasikan oleh Kepala Badan.

2. Masalah keamanan yang mendesak (*emerging safety issue*)

Pemilik Izin Edar harus melaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional jika mengetahui adanya masalah keamanan yang mendesak, terutama yang memerlukan penanganan yang cepat. Pelaporan harus disampaikan paling lambat 3 (tiga) hari kerja setelah sinyal tervalidasi atau apabila masalah keamanan termasuk dalam Masalah keamanan yang mendesak (*emerging safety issue*). Contohnya:

- a. Masalah keamanan utama yang diidentifikasi dalam konteks studi yang sedang berlangsung atau yang baru selesai, misalnya peningkatan kejadian fatal yang tidak dapat diperkirakan atau yang mengancam jiwa.
- b. Masalah keamanan utama yang diidentifikasi melalui pelaporan KTD, ESO, atau KIPI atau dimuat dalam laporan studi terkini, yang dapat menyebabkan pertimbangan kontraindikasi, pembatasan penggunaan produk Obat atau penarikan dari pasar.
- c. Tindakan regulatori terkait isu keamanan utama di luar Indonesia, misalnya pembekuan atau pencabutan izin edar, penarikan Obat dari pasaran, pembatasan distribusi, perubahan indikasi karena alasan keamanan, penambahan *Boxed Warning* atau kontraindikasi pada informasi produk, perubahan penggolongan dan klasifikasi Obat, dan/atau kegagalan mendapatkan izin edar ulang karena alasan keamanan.

Dalam hal ini, Pemilik Izin Edar harus menjelaskan masalah keamanan, sumber informasi, tindakan yang direncanakan atau dilakukan dalam kurun waktu tertentu, dan harus menyediakan dokumentasi yang relevan pada saat pelaporan awal. Informasi lebih lanjut yang relevan terkait masalah ini harus segera diberikan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pada kondisi dimana Pemilik Izin Edar memutuskan untuk mengambil tindakan berupa penghentian sementara atau permanen atau penangguhan pemasaran suatu Obat, penarikan produk Obat dari pasar, mengajukan pembatalan izin edar atau tidak mengajukan pembaruan izin edar, maka tindakan tersebut harus dilaporkan secara paralel kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Informasi keamanan baru terkait dengan cacat mutu atau dugaan produk Obat palsu yang dapat mempengaruhi evaluasi manfaat dan risiko Obat dan menimbulkan pembatasan distribusi abnormal, tidak termasuk masalah keamanan yang mendesak. Permasalahan tersebut harus dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

3. Periode pemantauan

Pemilik Izin Edar harus menjamin pemantauan berkelanjutan dengan frekuensi yang proporsional terhadap risiko yang teridentifikasi, risiko potensial dan kebutuhan untuk informasi tambahan dari Obat atau zat aktif.

Frekuensi pemantauan yang sesuai dapat bervariasi dengan akumulasi informasi dari profil risiko zat aktif atau Obat dengan mempertimbangkan:

- a. Waktu sejak persetujuan awal
- b. Sejauh mana paparan terhadap pasien
- c. Risiko potensial yang penting dan informasi yang tidak tersedia yang terdokumentasi dalam PMR
- d. Frekuensi pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran
- e. Laporan KTD, ESO, atau KIPI yang diterima selama periode tertentu
- f. Isu keamanan pada situasi spesifik, misal kampanye vaksinasi

Setiap organisasi harus menentukan frekuensi pemantauan yang tepat untuk setiap zat aktif/Obat, dengan mempertimbangkan butir di atas. Frekuensi pemantauan (termasuk perubahannya) dan justifikasinya harus didokumentasikan sesuai dengan prosedur internal organisasi.

4. Pemberitahuan dan Prosedur untuk Sinyal yang Terdeteksi oleh Pemilik Izin Edar

Jika Pemilik Izin Edar mendeteksi sinyal, maka harus dilakukan proses manajemen sinyal hingga diketahui status validasi sinyal tersebut. Sinyal yang tervalidasi dapat dikategorikan sebagai masalah keamanan yang mendesak (*emerging safety issue*) atau tidak. Pelaporan masalah keamanan yang mendesak (*emerging safety issue*) sesuai dengan butir B.2.

Untuk sinyal yang tidak termasuk masalah keamanan yang mendesak (*nonemerging safety issue*), harus dilakukan penilaian lebih lanjut. Jika berdasarkan penilaian tersebut disimpulkan bahwa tidak ada hubungan kausal, maka dianggap sebagai sinyal terbantahkan. Sinyal tersebut harus dicantumkan dalam pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran.

Namun demikian, jika disimpulkan terdapat hubungan kausal, maka dalam hal pelaporan perlu mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

- a. Jika terdapat rencana dan/atau diperlukan variasi
Sinyal merupakan sumber informasi baru tentang suatu hubungan. Oleh karena itu, Pemilik Izin Edar sedapat mungkin harus memeriksa apakah suatu risiko mungkin telah tercantum dalam informasi produk Obat terdaftar lain yang mengandung zat aktif yang sama (kecuali untuk masalah spesifik produk). Pemilik Izin Edar juga harus memperhatikan informasi yang dipublikasikan atau dikomunikasikan oleh BPOM sehubungan dengan sinyal.

Pemilik Izin Edar harus menindaklanjuti pelaporan sinyal keamanan baru yang memengaruhi informasi produk dan/atau Perencanaan Manajemen Risiko dengan mengajukan permohonan registrasi variasi sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

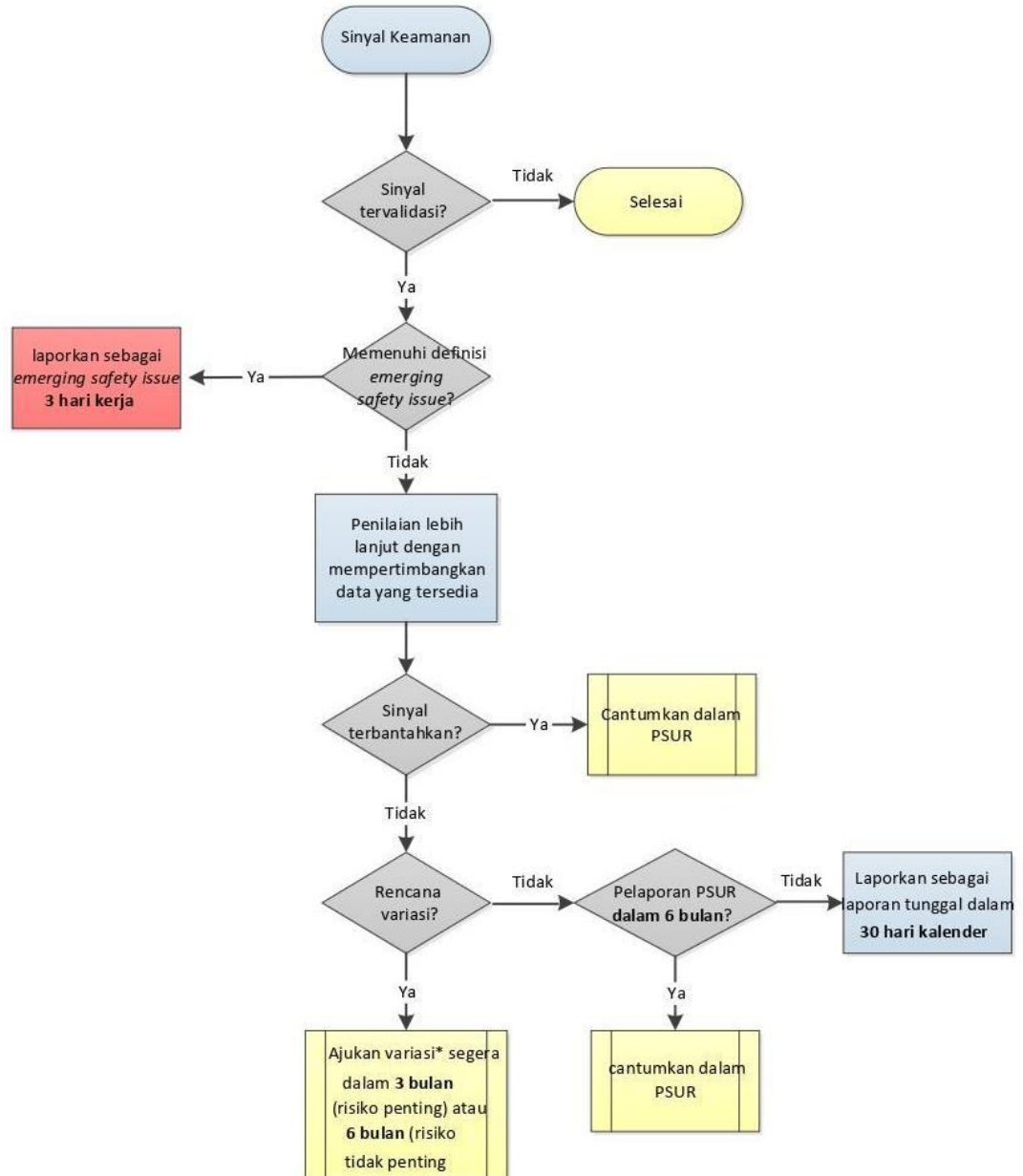
Pengajuan variasi harus dilakukan paling lambat 3 (tiga) bulan untuk risiko penting atau 6 (enam) bulan untuk risiko tidak penting.

- b. Jika waktu pelaporan bertepatan dengan pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran

Jika *data lock point* pelaporan keamanan berkala pasca pemasaran beririsan (paling lambat 6 (enam) bulan) dengan waktu Pemilik Izin Edar menyelesaikan penilaian sinyal, maka hal tersebut dapat dicantumkan dalam laporan keamanan berkala pasca pemasaran untuk pengelolaan sinyal lebih lanjut. Namun, jika batas waktu pelaporan lebih lama, maka pelaporan disampaikan sebagai laporan tunggal selambat-lambatnya 30 (tiga puluh) hari kalender setelah penilaian terhadap sinyal selesai dilakukan.

Berdasarkan evaluasi data keamanan kumulatif dan analisis rasio manfaat-risiko dalam laporan keamanan berkala pasca pemasaran, Pemilik Izin Edar harus menyimpulkan tentang perlunya perubahan ketentuan izin edar dan/atau tindakan, termasuk implikasi pada informasi produk yang disetujui untuk Obat yang pelaporannya telah diserahkan. Hal tersebut juga berlaku untuk kesimpulan yang diambil berdasarkan evaluasi sinyal keamanan.

Gambar 3 – Alur Pelaporan Sinyal



*Pelaksanaan variasi mengacu pada Peraturan Badan POM yang mengatur tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

BAB XI KOMUNIKASI KEAMANAN FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Penyampaian informasi keamanan kepada pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan sangat penting untuk mencapai tujuan Farmakovigilans dalam rangka mempromosikan penggunaan Obat yang rasional, aman dan efektif, mencegah bahaya dari KTD/ESO, meminimalkan risiko, dan berkontribusi terhadap perlindungan kesehatan pasien dan masyarakat.

Komunikasi keamanan adalah istilah yang mencakup berbagai jenis informasi tentang Obat, termasuk informasi yang tercantum dalam ringkasan karakteristik produk, leaflet, dan penandaan kemasan. Meskipun beberapa prinsip dalam pedoman ini (yaitu sub bagian B.1 dan B.2.) berlaku untuk semua jenis komunikasi keamanan, fokus pada pedoman ini adalah komunikasi 'informasi keamanan baru yang penting', yang berarti informasi baru dari suatu Obat tentang risiko yang sebelumnya diketahui atau tidak diketahui yang memiliki atau dapat berdampak pada profil rasio manfaat-risiko Obat dan kondisi penggunaannya. Kecuali dinyatakan lain, istilah 'komunikasi keamanan' dalam pedoman ini harus dibaca sebagai informasi keamanan baru.

B. Struktur dan Proses

1. Tujuan Komunikasi Keamanan

- a. Memberikan informasi tepat waktu dan berdasarkan bukti tentang penggunaan Obat yang aman dan efektif.
- b. Memfasilitasi perubahan pada praktik layanan kesehatan (termasuk swamedikasi), jika perlu.
- c. Perubahan sikap, keputusan dan tindakan sehubungan dengan penggunaan Obat.
- d. Mendukung tindakan minimalisasi risiko.
- e. Memfasilitasi keputusan berdasarkan informasi tentang penggunaan Obat secara rasional.

2. Prinsip Komunikasi Keamanan

- a. Komunikasi keamanan harus menyampaikan pesan yang relevan, jelas, akurat, dan konsisten serta menjangkau audiens yang tepat pada waktu yang tepat sehingga dapat mengambil tindakan yang sesuai.
- b. Komunikasi keamanan harus disesuaikan dengan audiens yang tepat (misalnya pasien dan tenaga profesional kesehatan) dengan menggunakan bahasa yang sesuai dan memperhitungkan berbagai tingkat pengetahuan dan kebutuhan informasi dengan tetap menjaga keakuratan dan konsistensi informasi yang disampaikan.
- c. Kebutuhan untuk mengomunikasikan informasi keamanan harus dipertimbangkan selama proses farmakovigilans dan manajemen risiko, dan harus menjadi bagian dari penilaian risiko dan langkah-langkah minimalisasi risiko.
- d. Harus ada koordinasi dan kerja sama yang memadai antara berbagai pihak yang terlibat dalam mengeluarkan komunikasi keamanan (misalnya BPOM, institusi/lembaga publik lainnya, dan Pemilik Izin Edar).
- e. Informasi tentang risiko harus disajikan dalam konteks manfaat Obat dan termasuk informasi yang tersedia serta relevan tentang

keseriusan, keparahan, frekuensi, faktor risiko, waktu onset kejadian, reversibilitas risiko ESO dan waktu pemulihan.

- f. Komunikasi keamanan harus menjawab ketidakpastian terkait masalah keamanan.
 - g. Jika diperlukan, pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan dapat diberikan konsultasi pada awal persiapan komunikasi keamanan, terutama pada masalah keamanan yang kompleks.
 - h. Jika relevan, komunikasi keamanan harus dilengkapi pada tahap selanjutnya dengan komunikasi lanjutan.
 - i. Efektivitas komunikasi keamanan dievaluasi (jika perlu dan memungkinkan).
 - j. Komunikasi keamanan harus memenuhi persyaratan yang relevan terkait dengan perlindungan dan kerahasiaan data pribadi.
3. Target Audiens

Target audiens komunikasi keamanan yang dikeluarkan oleh Kepala Badan dan Pemilik Izin Edar adalah pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan yang menggunakan Obat tersebut.

Sebagai target utama, Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan memiliki peran penting dalam memastikan Obat digunakan secara efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan untuk mengambil tindakan yang memadai dalam rangka meminimalkan risiko dan memberikan informasi yang jelas dan berguna kepada pasien. Baik Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan dalam praktik klinik dan yang terlibat dalam uji klinik harus diberi informasi yang tepat tentang masalah keamanan pada saat yang sama.

Pasien, konsumen, dan organisasi profesional kesehatan dapat berperan dalam menyebarkan informasi keamanan penting kepada audiens sasaran.

Media juga merupakan target untuk komunikasi keamanan. Kapasitas media untuk menjangkau pasien, Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, dan masyarakat umum adalah elemen penting untuk memperkuat informasi baru dan penting tentang Obat. Cara informasi keamanan dikomunikasikan melalui media akan mempengaruhi persepsi publik. Oleh karena itu penting bahwa media menerima informasi keamanan langsung dari BPOM disamping informasi yang mereka terima dari sumber lain.

4. Informasi dalam Komunikasi Keamanan

Informasi dalam komunikasi keamanan tidak boleh menyesatkan dan harus disajikan secara obyektif. Informasi keamanan tidak boleh mencakup materi atau pernyataan apapun yang mungkin merupakan iklan.

Oleh karena itu, dengan mempertimbangkan ketentuan di atas dan prinsip-prinsip dalam sub bagian B.2, komunikasi keamanan harus mengandung:

- a. informasi baru yang penting tentang Obat terdaftar yang berdampak pada rasio manfaat-risiko Obat dalam kondisi penggunaan apa pun;
- b. alasan untuk memulai komunikasi keamanan disampaikan dengan jelas kepada audiens;
- c. rekomendasi untuk tenaga profesional kesehatan dan pasien tentang cara menangani masalah keamanan;
- d. informasi tentang setiap perubahan informasi produk yang diajukan;

- e. informasi tambahan tentang penggunaan Obat atau data lain yang mungkin relevan untuk menyesuaikan pesan kepada audiens yang ditargetkan;
 - f. daftar referensi laporan studi, bila relevan atau referensi informasi lebih rinci yang dapat ditemukan, dan informasi latar belakang lainnya yang dianggap relevan; dan
 - g. jika relevan, pengingat akan perlunya melaporkan KTD, ESO, atau KIPI sesuai dengan sistem pelaporan KTD, ESO, atau KIPI.
5. Sarana Komunikasi Keamanan

Alat dan kanal komunikasi menjadi semakin banyak dan beragam dari waktu ke waktu, serta menawarkan lebih banyak informasi kepada publik dibandingkan sebelumnya. Alat dan kanal komunikasi yang relevan harus dipertimbangkan ketika menyampaikan komunikasi keamanan untuk mencapai audiens sasaran dan memenuhi harapan audiens.

a. *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*

DHPC adalah intervensi komunikasi di mana informasi keamanan penting disampaikan langsung kepada Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan oleh Pemilik Izin Edar atau BPOM, untuk menginformasikan kepada Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan tentang perlunya mengambil tindakan tertentu atau menyesuaikan praktik Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan terkait dengan Obat. DHPC tidak untuk menjawab pertanyaan dari Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan.

Persiapan DHPC melibatkan kerja sama antara Pemilik Izin Edar dan BPOM. Kepala Badan akan melakukan evaluasi DHPC sebelum dipublikasikan oleh Pemilik Izin Edar. Apabila terdapat beberapa Pemilik Izin Edar dengan zat aktif yang sama dan/atau golongan Obat yang dikeluarkan DHPC nya, satu pesan konsisten harus disampaikan.

DHPC merupakan salah satu langkah meminimalisasi risiko. DHPC harus disebarluaskan ketika diperlukan tindakan segera atau mengubah praktik yang dilakukan terkait dengan penggunaan Obat, misalnya:

- i. penangguhan, penarikan atau pencabutan izin edar untuk alasan keamanan;
- ii. perubahan penting dalam penggunaan Obat karena pembatasan indikasi, kontraindikasi baru, atau perubahan dosis yang dianjurkan karena alasan keamanan;
- iii. pembatasan ketersediaan atau penghentian Obat dengan potensi efek yang merugikan pasien.

Situasi lain dimana penyebaran DHPC harus dipertimbangkan adalah:

- i. peringatan atau tindakan pencegahan utama baru untuk penggunaan dalam informasi produk;
- ii. data baru yang mengidentifikasi risiko yang sebelumnya tidak diketahui atau perubahan frekuensi atau tingkat keparahan risiko yang diketahui;
- iii. bukti baru bahwa Obat tidak seefektif yang dipertimbangkan sebelumnya;
- iv. rekomendasi baru untuk mencegah atau mengobati ESO atau untuk menghindari penyalahgunaan (*abuse*) Obat atau kesalahan pengobatan (*medication error*);

- v. penilaian berkelanjutan terhadap risiko potensial yang penting, di mana data yang tersedia pada titik waktu tertentu tidak cukup untuk mengambil tindakan regulatori (dalam hal ini, DHPC harus mendorong pemantauan ketat terhadap masalah keamanan dalam praktik klinik dan mendorong pelaporan, dan mungkin menyediakan informasi tentang cara meminimalkan potensi risiko).

Jika diperlukan, Kepala Badan dapat menyebarluaskan atau meminta Pemilik Izin Edar untuk menyebarluaskan DHPC untuk penggunaan Obat yang aman dan efektif.

- b. Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum

Materi komunikasi dalam bahasa awam (misalnya menggunakan format pertanyaan dan jawaban) membantu pasien dan masyarakat umum untuk memahami masalah keamanan dan tindak lanjut regulatori. Hal ini juga bisa menjadi informasi tambahan yang dapat digunakan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dalam komunikasi yang dilakukan dengan pasien. Dokumen dalam bahasa awam harus berisi rekomendasi dan saran untuk meminimalkan risiko bagi pasien, dan harus disertai dengan informasi latar belakang yang relevan.

- c. Komunikasi Pers

Komunikasi pers mencakup siaran pers dan pengarah pers yang terutama ditujukan untuk jurnalis. Siaran pers dapat disiapkan dan dipublikasikan oleh Pemilik Izin Edar. Siaran pers harus mengacu pada tindak lanjut regulatori yang diambil oleh Kepala Badan. Tinjauan berkelanjutan yang relevan harus disebutkan dalam setiap komunikasi oleh Pemilik Izin Edar.

Meskipun ditujukan untuk jurnalis, siaran pers akan dibaca oleh audiens lain, seperti Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan, pasien dan masyarakat umum. Karena itu, harus dibuat materi komunikasi terkait topik tersebut. Dalam kasus di mana DHPC dan/atau komunikasi dari Kepala Badan juga disiapkan, Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan idealnya harus menerimanya sebelum atau sekitar waktu yang sama dari publikasi atau distribusi siaran pers sehingga Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan lebih siap untuk menanggapi pasien.

- d. Situs Web

Situs web adalah alat utama bagi anggota masyarakat (termasuk pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan) untuk memperoleh informasi spesifik tentang Obat di internet. BPOM dan Pemilik Izin Edar harus memastikan bahwa informasi keamanan penting yang dipublikasikan di situs web di bawah kendali masing-masing, mudah diakses dan dipahami oleh publik. Informasi di situs web harus selalu diperbarui.

- e. Media Sosial dan Komunikasi Daring Lainnya

Informasi keamanan secara daring dapat disebarluaskan melalui media sosial dan media daring lainnya. Ketika menggunakan kanal komunikasi yang lebih baru dan cepat, perhatian khusus harus diberikan untuk memastikan bahwa keakuratan informasi yang disampaikan terjamin. Selain itu, perlu adanya pertimbangan terhadap alat komunikasi digital yang umumnya digunakan oleh target audiens.

f. Buletin dan Jurnal

Buletin dan jurnal menyediakan informasi secara berkala tentang keamanan Obat. Media ini dapat berfungsi sebagai pengingat komunikasi sebelumnya.

g. Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat

Pemilik Izin Edar harus memiliki sistem untuk menanggapi pertanyaan tentang Obat dari masyarakat. Tanggapan harus mempertimbangkan informasi yang berada dalam ranah publik dan harus mengacu pada rekomendasi yang relevan untuk pasien, Tenaga Medis, dan Tenaga Kesehatan yang dikeluarkan oleh Kepala Badan.

h. Sarana Komunikasi Lainnya

Selain sarana komunikasi yang dijelaskan di atas, terdapat sarana komunikasi lain yang dapat digunakan untuk menyampaikan informasi keamanan, seperti jurnal ilmiah dan publikasi yang dikeluarkan oleh institusi/lembaga profesional.

6. Efektivitas Komunikasi Keamanan

Komunikasi keamanan dianggap efektif jika pesan yang dikirimkan diterima dan dipahami oleh target audiens, dan tindakan yang tepat diambil oleh target audiens. Jika memungkinkan, strategi komunikasi dilengkapi dengan mekanisme untuk mengukur efektivitas komunikasi. Pendekatan berbasis studi biasanya akan sesuai untuk menetapkan bahwa komunikasi keamanan telah memenuhi standar. Pendekatan ini dapat mengukur hasil yang berbeda, termasuk perilaku, sikap, dan pengetahuan. Ketika mengevaluasi efektivitas komunikasi keamanan, ruang lingkup evaluasi dapat diperluas untuk mencakup faktor-faktor selain kinerja alat individu yang digunakan dalam komunikasi keamanan.

Dalam kasus DHPC, Pemilik Izin Edar harus memberi tahu Kepala Badan tentang daftar Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan yang menerima DHPC dan tentang kesulitan yang diidentifikasi selama penyebaran DHPC (misalnya masalah yang terkait dengan daftar penerima atau waktu dan mekanisme penyebaran). Tindakan yang tepat harus diambil sesuai kebutuhan untuk memperbaiki situasi atau mencegah masalah serupa di masa mendatang.

7. Persyaratan Sistem Mutu untuk Komunikasi Keamanan

Sesuai dengan persyaratan sistem mutu, harus ada prosedur untuk memastikan bahwa komunikasi keamanan mematuhi prinsip-prinsip yang sesuai. Secara khusus, komunikasi keamanan harus sesuai dengan persyaratan sistem mutu untuk memastikan akurasi dan kejelasan komunikasi keamanan. Untuk tujuan ini, prosedur peninjauan dengan tanggung jawab yang dialokasikan harus diikuti dan didokumentasikan.

BAB XII INSPEKSI FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Inspeksi Farmakovigilans adalah pemeriksaan resmi yang dilakukan oleh Kepala Badan untuk memastikan penerapan Farmakovigilans oleh Pemilik Izin Edar atau pihak lain yang ditunjuk. Inspeksi dilakukan terhadap dokumen, fasilitas, rekaman, dan sumber daya lain yang diperlukan.

Tujuan dari inspeksi Farmakovigilans adalah:

- a. untuk memastikan bahwa Pemilik Izin Edar memiliki sistem, personel, dan fasilitas yang memadai sehingga dapat menunjang pemenuhan kewajiban Farmakovigilans;
- b. untuk mengidentifikasi, memantau, dan menindaklanjuti ketidakpatuhan yang dapat menimbulkan risiko bagi kesehatan masyarakat;
- c. hasil inspeksi dapat digunakan sebagai dasar dalam pemberian tindakan penegakan hukum, jika dianggap perlu.

B. Tipe Inspeksi Farmakovigilans

Inspeksi Farmakovigilans dapat dilakukan dalam rangka pemeriksaan rutin atau disebabkan karena permasalahan tertentu.

Inspeksi Farmakovigilans rutin adalah inspeksi yang dijadwalkan sebelumnya dan merupakan bagian dari program inspeksi. Tidak ada penyebab khusus untuk memulai inspeksi rutin, namun penggunaan pendekatan berbasis risiko untuk mengoptimalkan kegiatan pengawasan harus dilaksanakan. Pada inspeksi rutin, biasanya inspektur akan memeriksa satu atau lebih produk tertentu sebagai contoh untuk memverifikasi penerapan sistem dan untuk memberikan bukti mengenai penerapan fungsi dan kepatuhannya.

Inspeksi yang dilakukan karena adanya permasalahan tertentu umumnya cenderung berfokus pada proses Farmakovigilans tertentu atau yang terkait dengan masalah tertentu dan dampaknya terhadap suatu produk. Namun, inspeksi secara lengkap dapat dilakukan untuk memeriksa suatu masalah dan dampaknya secara menyeluruh. Inspeksi ini dapat dipicu oleh masalah terkait:

1. Profil rasio risiko-manfaat produk, mencakup:
 - a. perubahan profil rasio risiko-manfaat di mana pemeriksaan lebih lanjut melalui inspeksi dianggap tepat;
 - b. penundaan atau kegagalan dalam mengidentifikasi atau mengkomunikasikan risiko atau perubahan dalam profil rasio risiko-manfaat;
 - c. ketidakpatuhan atau masalah keamanan produk yang teridentifikasi selama pemantauan farmakovigilans oleh Kepala Badan; atau
 - d. penangguhan atau penarikan produk tanpa pemberitahuan sebelumnya kepada pihak yang berwenang.
2. Kewajiban pelaporan, seperti:
 - a. keterlambatan atau kelalaian dalam pelaporan;
 - b. laporan tidak lengkap; atau
 - c. inkonsistensi antara laporan dan sumber informasi lainnya.
3. Permintaan dari regulator, seperti:

- a. kegagalan untuk memberikan informasi atau data yang diminta dalam tenggat waktu yang ditentukan oleh Kepala Badan; atau
 - b. mutu data yang disediakan tidak memadai untuk memenuhi permintaan informasi dari Kepala Badan.
4. Pemenuhan komitmen, seperti:
 - a. kekhawatiran tentang status atau pemenuhan komitmen PMR;
 - b. keterlambatan atau kegagalan untuk melaksanakan kewajiban khusus yang berkaitan dengan pemantauan keamanan produk yang diidentifikasi pada saat pemberian izin edar; atau
 - c. mutu laporan yang kurang baik.
 5. Inspeksi, seperti:
 - a. keterlambatan implementasi atau implementasi tindakan korektif dan preventif yang tidak tepat;
 - b. informasi seperti masalah ketidakpatuhan atau keamanan produk dari jenis inspeksi lain (Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB), dan Cara Berlaboratorium yang Baik); atau
 - c. informasi inspeksi yang diterima dari otoritas regulatori lain, yang menyoroti masalah ketidakpatuhan;
 6. Lainnya, seperti:
 - a. adanya kekhawatiran setelah peninjauan terhadap Ringkasan Sistem Farmakovigilans;
 - b. informasi terkait noninspeksi yang diterima dari otoritas lain, yang menyoroti masalah ketidakpatuhan; atau
 - c. sumber informasi atau pengaduan lainnya.

C. Pelaksanaan Inspeksi

Pelaksanaan inspeksi dilakukan secara menyeluruh, dimulai dari kegiatan pembukaan (*opening meeting*), pemeriksaan, hingga penutupan (*closing meeting*) yang menandai berakhirnya seluruh rangkaian kegiatan inspeksi. Inspeksi Farmakovigilans juga dilakukan terhadap pelaksana Farmakovigilans yang bekerja sama dengan Pemilik Izin Edar dan dapat dilakukan ke lebih dari satu lokasi pemeriksaan.

Dalam pelaksanaan inspeksi, Kepala Badan memiliki kewenangan penuh untuk mengakses seluruh dokumen, data, serta fasilitas yang digunakan dalam penerapan sistem Farmakovigilans guna memastikan bahwa seluruh aspek pelaksanaan telah sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Jika Pemilik Izin Edar atau Pelaksana Farmakovigilans menolak untuk memberikan akses terhadap dokumen, data serta fasilitas tersebut, akan didokumentasikan dalam Berita Acara Pemeriksaan mengenai penolakan tersebut.

D. Kategori Temuan

Kepala Badan dalam melakukan penilaian terhadap ketidaksesuaian pemenuhan persyaratan sistem pelaksanaan Farmakovigilans mengkategorisasikan temuan sesuai dengan kriteria yang ditetapkan, mencakup tingkat keparahan, potensi risiko terhadap keamanan pasien, dan dampaknya terhadap efektivitas sistem Farmakovigilans secara keseluruhan.

Kategori dan kriteria temuan hasil inspeksi Farmakovigilans diuraikan sebagai berikut:

- 1) Kritis adalah temuan fundamental pada 1 (satu) atau lebih proses Farmakovigilans yang memengaruhi:
 - a. Seluruh sistem Farmakovigilans

- b. hak, keamanan, atau kesejahteraan pasien;
 - c. menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau
 - d. merupakan pelanggaran serius terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 2) Mayor adalah temuan kelemahan signifikan pada 1 (satu) atau lebih proses Farmakovigilans atau 1 (satu) kelemahan fundamental pada 1 (satu) atau lebih proses Farmakovigilans yang dapat memengaruhi seluruh proses atau dapat berpotensi memberikan dampak yang tidak diharapkan terhadap:
 - a. hak, keamanan atau kesejahteraan pasien;
 - b. berpotensi menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau
 - c. merupakan pelanggaran terhadap ketentuan perundang-undangan namun tidak dianggap serius.
 - 3) Minor adalah kelemahan pada salah satu atau lebih bagian proses Farmakovigilans yang diperkirakan tidak memengaruhi keseluruhan sistem Farmakovigilans dan/atau mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien.

E. Tindak lanjut inspeksi

Jika ketidaksesuaian atau ketidakpatuhan terhadap kewajiban Farmakovigilans teridentifikasi selama inspeksi, Pemilik Izin Edar harus melakukan tindak lanjut yang diperlukan sampai rencana tindakan korektif dan preventif diselesaikan. Tindak lanjut inspeksi Farmakovigilans misalnya:

1. penelaahan atas rencana tindakan korektif dan preventif Pemilik Izin Edar;
2. penelaahan atas laporan kemajuan berkala, jika dianggap perlu;
3. inspeksi ulang untuk menilai implementasi yang tepat dari rencana tindakan korektif dan preventif;
4. permintaan penyerahan data yang sebelumnya tidak disampaikan; penyerahan variasi, misalnya untuk perubahan informasi produk; penyerahan analisis dampak, misalnya setelah peninjauan data yang sebelumnya tidak dipertimbangkan selama aktivitas deteksi sinyal rutin;
5. permintaan untuk menerbitkan komunikasi keamanan, termasuk amandemen informasi pemasaran dan/atau periklanan;
6. permintaan pertemuan dengan Pemilik Izin Edar untuk membahas kekurangan, dampak dari kekurangan dan rencana aksi;
7. menyampaikan informasi temuan inspeksi kepada otoritas negara lainnya;
8. tindakan terkait produk lainnya tergantung pada dampak temuan dan hasil dari tindak lanjut (hal ini termasuk penarikan kembali atau tindakan yang berkaitan dengan otorisasi pemasaran atau otorisasi uji klinik).

BAB XIII DOKUMENTASI

A. Ketentuan Umum

Pelaksanaan Farmakovigilans harus didukung dengan dokumentasi yang baik dan dapat diakses oleh petugas BPOM pada saat dilakukan pemeriksaan. Dokumen-dokumen yang harus tersedia antara lain:

1. daftar riwayat hidup (*curriculum vitae*), uraian tugas dan catatan pelatihan untuk personel yang menangani farmakovigilans;
2. POB semua kegiatan yang dilakukan;
3. arsip kasus laporan KTD, ESO, atau KIPI serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) dan yang dapat diperkirakan (*expected*) per individual kasus dan tabel KTD, ESO, atau KIPI yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) nonserius;
4. laporan keamanan berkala pasca pemasaran, jika ada;
5. laporan studi efektivitas dan/atau keamanan pasca pemasaran;
6. laporan pelaksanaan PMR dan/atau
7. laporan manajemen sinyal.

Dokumen harus disimpan selama produk tersebut masih beredar dan sekurangnya 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku. Dokumentasi dapat berupa *hard copy* dan/atau *soft copy*. Dokumen disimpan minimal dalam tempat yang aman dari bencana seperti banjir atau kebakaran, atau kegagalan sistem, terlindungi dan memiliki akses terkontrol.

B. Prosedur Operasional Baku (POB) Kegiatan Farmakovigilans

Cakupan kegiatan yang harus didukung dengan POB, antara lain:

1. pemantauan, pengumpulan, pelaporan dan evaluasi termasuk *follow up*;
2. rekonsiliasi data;
3. perencanaan dan pelaksanaan pelatihan;
4. dokumentasi termasuk pemeliharaan dan pengendalian dokumen;
5. sistem audit dan manajemen mutu;
6. penanganan penyimpangan;
7. interaksi fungsi Farmakovigilans dengan fungsi lainnya misalnya dengan fungsi regulatori, QA, *marketing*, dan lain-lain; dan
8. pemantauan dan pelaporan manajemen sinyal.

Contoh POB dapat dilihat dalam huruf D.

C. Kerahasiaan Informasi

Semua informasi dan dokumen bersifat rahasia termasuk data identitas pasien dan pelapor, serta hanya akan digunakan untuk kepentingan regulasi.

D. Contoh Prosedur Operasional Baku (POB) Farmakovigilans

Berikut beberapa contoh POB kegiatan farmakovigilans.

1. Pemantauan, pengumpulan, pelaporan dan evaluasi termasuk *follow up*
Ruang Lingkup : POB ini menjelaskan mengenai mekanisme pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan di Pemilik Izin Edar; termasuk penerimaan, pengumpulan, tindak lanjut, pemantauan dan evaluasinya.
2. Rekonsiliasi data

- Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan mengenai bagaimana cara untuk mencocokkan laporan KTD yang diterima dari pihak/ proses lain, misalnya departemen QA, pihak ketiga terkait.
3. Perencanaan dan pelaksanaan pelatihan
Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan mengenai proses pelatihan Farmakovigilans di Pemilik Izin Edar.
 4. Dokumentasi termasuk pemeliharaan dan pengendalian dokumen
Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan proses yang digunakan dalam pengarsipan dan penyimpanan dokumen Farmakovigilans.
 5. Sistem audit dan manajemen mutu
Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan proses audit dan pemastian mutu penerapan Farmakovigilans di Pemilik Izin Edar.
 6. Interaksi fungsi Farmakovigilans dengan fungsi lainnya misalnya dengan fungsi regulatori, QA, *marketing*, dan lain-lain.
POB ini menjelaskan proses interaksi Farmakovigilans dengan bagian/ departemen lain yang terkait, misalnya *regulatory affairs*, *quality assurance*, *medical affairs*, *sales & marketing*; dapat mencakup pertukaran informasi atau penggunaan rujukan *database* regulasi global (misalnya melalui website otoritas regulatori negara lain, atau *database regulatory intelligence*) terhadap tindak lanjut Otoritas Regulatori Negara Lain dan Pemilik Izin Edar di Negara lain.
 7. Pemantauan dan pelaporan sinyal keamanan
Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan proses Pemilik Izin Edar dalam melakukan pemantauan dan pelaporan sinyal keamanan.

Beberapa POB tersebut di atas dapat digabungkan menjadi satu atau beberapa POB.

BAB XIV PENUTUP

Farmakovigilans merupakan aktivitas penting dalam rangka penjaminan khasiat dan keamanan Obat. Pemilik Izin Edar merupakan penanggung jawab utama dalam pelaksanaan aktivitas tersebut. Dalam hal pelaksanaan aktivitas Farmakovigilans, diperlukan penerapan Farmakovigilans yang efektif sehingga pemantauan terhadap aspek keamanan Obat dapat terlaksana dengan baik.

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional yang berkedudukan di BPOM berwenang dalam melakukan pengawalan penerapan Farmakovigilans nasional, serta pengawasan khasiat dan keamanan Obat. Dalam rangka penjaminan terhadap penerapan Farmakovigilans tersebut, BPOM menyusun Pedoman Penerapan Farmakovigilans bagi Pemilik Izin Edar sebagai panduan bagi Pemilik Izin Edar dalam mengimplementasikan Farmakovigilans di organisasinya.

Regulasi terkait Farmakovigilans akan terus berkembang, oleh karenanya, pedoman ini akan dikaji secara berkala menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

RANCANGAN

GLOSARIUM

1. **Analisis Manfaat – Risiko (*risk-benefit assessment*)** adalah suatu proses pengkajian untuk mengevaluasi manfaat dan risiko suatu Obat.
2. **Produk Biosimilar** adalah produk biologi dengan profil keamanan, khasiat, dan mutu yang similar/serupa dengan produk biologi yang telah terdaftar.
3. **Challenge** adalah pemberian Obat yang dicurigai melalui rute apapun
4. **CIOMS** adalah *the Council for International Organizations of Medical Sciences*.
5. **Company Core Data Sheet (CCDS)** adalah sebuah dokumen yang disiapkan oleh Pemilik Izin Edar yang terdiri dari informasi mengenai keamanan, bahan yang digunakan, indikasi, dosis, farmakologi dan informasi lainnya mengenai produk.
6. **Dear Doctor Letter (DDL)/Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** adalah bentuk komunikasi untuk memberikan informasi penting secara langsung kepada individu Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan profesional dari Pemilik Izin Edar atau otoritas regulatori mengenai perlunya dilakukan tindak lanjut atau penyesuaian terhadap praktik (klinik) terkait penggunaan Obat.
7. **Dechallenge** adalah penghentian pemberian Obat dari regimen terapi pasien untuk memonitor efeknya terhadap kemunculan KTD.
8. **Deteksi sinyal** adalah proses pencarian dan/atau identifikasi sinyal menggunakan data dari berbagai sumber.
9. **Efektivitas (*effectiveness*)** adalah ukuran kemampuan Obat dalam mengobati penyakit sesuai situasi klinis yang sebenarnya.
10. **Efek Samping Obat (ESO) atau Adverse Drug Reactions** adalah respon 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.
11. **Informasi Keamanan Mutakhir** adalah informasi keamanan yang menyebabkan perubahan atau potensi perubahan profil risiko-manfaat yang sudah diketahui sebelumnya dan/atau dampak terhadap kesehatan masyarakat.
12. **Informasi yang tidak tersedia (*missing information*)** adalah kesenjangan informasi terkait keamanan suatu Obat untuk pemanfaatan tertentu (misalnya penggunaan jangka panjang) atau digunakan pada populasi pasien tertentu. Tidak adanya data tersebut (misalnya pengecualian populasi dari studi klinik) tidak secara otomatis menjadi masalah keamanan. Namun, PMR harus memerhatikan risiko yang mungkin berbeda dari profil keamanan yang diketahui. Kesenjangan informasi tersebut harus dicantumkan dalam PMR.
13. **International Birth Date** adalah tanggal pertama kali izin edar produk suatu zat aktif, diberikan kepada suatu Pemilik Izin Edar, di suatu negara, di dunia.
14. **Isu Keamanan** adalah suatu risiko teridentifikasi yang penting, risiko potensial yang penting atau informasi penting yang tidak tersedia.
15. **Izin edar** adalah bentuk persetujuan registrasi Obat untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
16. **Keselamatan Pasien (*patient safety*)** adalah penghindaran, pencegahan dan pengurangan efek yang tidak diinginkan atau cedera akibat suatu proses perawatan kesehatan termasuk penggunaan Obat.
17. **Kegiatan Minimalisasi Risiko (digunakan secara sinonim dengan Intervensi Minimalisasi risiko atau Intervensi Minimalisasi Risiko Tambahan)** adalah suatu intervensi kesehatan masyarakat yang

dimaksudkan untuk mencegah atau mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping yang berhubungan dengan paparan terhadap Obat atau untuk mengurangi keparahan efek samping tersebut.

18. **Kejadian Tidak Diinginkan (Adverse Events)** adalah kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan Obat tetapi belum tentu disebabkan oleh Obat tersebut.
19. **Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)** adalah setiap kejadian medis yang terjadi setelah imunisasi dan tidak selalu memiliki keterkaitan atau hubungan sebab akibat dengan vaksin.
20. **Kejadian medis penting lainnya** adalah KTD yang berdasarkan penilaian dokter apabila tidak ditangani secara langsung akan membahayakan keselamatan pasien.
21. Kriteria **expectedness** merujuk pada kejadian ESO yang dapat diperkirakan dan terdokumentasi dalam informasi produk yang disetujui di Indonesia.
22. Kriteria **unexpectedness** merujuk pada kejadian ESO yang tidak dapat diperkirakan atau belum disebutkan dalam informasi produk yang disetujui di Indonesia.
23. **Khasiat (efikasi)** adalah kemampuan suatu Obat untuk menghasilkan efek terapeutik yang diharapkan.
24. **Konsumen**, dalam hal untuk pelaporan KTD adalah seseorang yang bukan Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan profesional seperti pasien, teman atau kerabat/orang tua/anak dari pasien.
25. **Lack of Therapeutic Efficacy** adalah kondisi medis yang tidak sesuai dengan efikasi/ efek yang diharapkan setelah menggunakan suatu produk sesuai dengan dosis dan cara pemberian yang sesuai.
26. **Laporan Lengkap Kejadian Tidak Diinginkan** adalah Laporan KTD yang memenuhi kriteria minimal untuk pelaporan sesuai dengan ICH-E2D, yaitu adanya:
 - a. Pelapor yang dapat diidentifikasi (dapat satu atau lebih pelapor), dan terkaraterisasi dengan kualifikasinya misalnya dokter, apoteker/ farmasis, atau praktisi kesehatan lainnya, pengguna produk atau nonpraktisi kesehatan; dengan nama inisial, alamat dan nomor kontak.
 - b. Pasien atau Pengguna Produk yang dapat diidentifikasi, misalnya terdapat karakterisasi berupa inisial, nomor identifikasi pasien, tanggal lahir, usia (atau grup usia), jenis kelamin, atau terdapat kekhususan lain.
 - c. Produk yang dicurigai (dapat satu atau lebih).
 - d. KTD (dapat satu atau lebih KTD).
27. **Manfaat (benefit)** adalah efek terapeutik Obat yang sudah terbukti, termasuk penilaian pasien terhadap efek terapi Obat tersebut.
28. **Obat Baru** adalah yang mengandung zat aktif baru, bentuk sediaan/rute pemberian baru, kekuatan baru, atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia .
29. **Occupational Exposure**, dalam hal pelaporan KTD, adalah paparan produk Obat ketika bekerja.
30. **Overdosis** adalah penggunaan Obat yang melebihi dosis maksimum yang direkomendasikan dalam informasi produk yang telah disetujui.
31. **Obat Substandard** atau disebut juga Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan adalah Obat yang tidak memenuhi ketentuan keamanan, khasiat, mutu dan penandaan.

32. **Penggunaan di luar label (*Off-label use*)** adalah situasi dimana Obat digunakan secara sengaja untuk tujuan medis yang tidak sesuai dengan informasi produk yang disetujui.
33. **Penggunaan yang salah (*Misuse*)** adalah situasi dimana Obat digunakan secara sengaja dan tidak sesuai dengan Informasi Produk yang disetujui termasuk juga untuk tujuan ilegal.
34. **Penilaian sinyal adalah** proses mengevaluasi lebih lanjut sinyal yang tervalidasi dengan mempertimbangkan semua bukti yang tersedia, untuk menentukan apakah ada risiko baru terkait dengan zat aktif/produk Obat atau apakah risiko yang diketahui telah berubah. Tinjauan ini dapat mencakup data klinik dan nonklinik serta harus selengkap mungkin sumber informasinya.
35. **Penyalahgunaan (*Abuse*)** adalah penggunaan Obat berlebihan secara sengaja, terus menerus atau kadang-kadang yang memberikan efek yang berbahaya terhadap fisik maupun psikologis.
36. **Perubahan Indikasi yang signifikan** adalah perubahan indikasi yang signifikan dapat berupa sebagai berikut:
 - a. Area penyakit baru (misal permintaan persetujuan untuk indikasi reumatologi pada produk yang sebelumnya disetujui untuk indikasi onkologi). Perluasan indikasi dalam area penyakit yang sama biasanya tidak dipertimbangkan sebagai perubahan yang signifikan. Misal, dua indikasi tumor yang berbeda, atau dua kondisi inflamasi tidak dianggap berubah signifikan jika pengobatan dan populasi pasiennya serupa. Namun, jika perluasan indikasi terkait dengan perubahan signifikan yang lain, misal bentuk dosis baru atau regimen dosis yang berbeda, maka PMR mungkin diperlukan.
 - b. Kelompok umur yang baru (misal indikasi pediatrik).
 - c. Perubahan dari pengobatan untuk penyakit dengan tingkat keparahan tinggi ke yang lebih rendah.
 - d. Perubahan menjadi regimen pengobatan kombinasi (terutama untuk indikasi onkologi dan antiviral, atau ketika terdapat masalah keamanan signifikan dengan satu Obat atau lebih).
37. **Populasi target (pengobatan)** adalah Kumpulan pasien yang mungkin diobati dengan Obat sesuai dengan indikasi dan kontraindikasi pada informasi Obat.
38. **Post Authorization Safety Study (PASS)** adalah penelitian terhadap produk yang telah memiliki izin edar dengan tujuan untuk mengidentifikasi, mengkarakterisasi, atau mengkuantifikasi bahaya keamanan, mengonfirmasi profil keamanan dari produk Obat, atau menghitung efektivitas dari manajemen risiko yang dilakukan. PASS dapat berupa uji klinik intervensi, atau berupa penelitian dengan design observasi, nonintervensi.
39. **Post Marketing Surveillance Studies** adalah penelitian nonintervensi yang diminta oleh otoritas regulatori untuk memverifikasi keamanan, tolerabilitas dari produk yang dipasarkan pada populasi khusus sesuai dengan label yang sudah disetujui.
40. **Produk yang dipalsukan (*Falsified medicine*)** disebut juga Obat palsu; yang dapat mengandung bahan dengan mutu rendah atau dosis yang tidak sesuai; atau dengan label yang berbeda yang tidak menggambarkan identitas atau isi dari produk tersebut; atau produk yang memiliki kemasan dengan isi yang berbeda, atau bahan aktif dengan kandungan lebih rendah.
41. **Proses manajemen sinyal** adalah serangkaian kegiatan yang dilakukan berdasarkan pada pemeriksaan pelaporan Farmakovigilans, data agregat dari sistem pengawasan aktif atau penelitian, informasi laporan studi

terkait risiko keamanan terkini atau sumber data lainnya, untuk menentukan adanya risiko baru yang terkait dengan zat aktif atau produk Obat atau perubahan risiko yang diketahui, serta rekomendasi terkait keputusan dan komunikasi. Proses manajemen sinyal meliputi deteksi sinyal, validasi sinyal, konfirmasi sinyal, analisis dan penentuan prioritas sinyal, penilaian sinyal dan rekomendasi tindak lanjut.

42. **Prioritas sinyal** adalah proses yang dilakukan secara terus-menerus sepanjang manajemen sinyal yang bertujuan untuk mengidentifikasi sinyal yang menunjukkan risiko dengan potensi dampak penting bagi kesehatan pasien atau masyarakat atau yang secara signifikan dapat mempengaruhi rasio manfaat-risiko Obat sehingga diperlukan manajemen dan perhatian segera tanpa penundaan.
43. **Rechallenge** adalah proses pemberian kembali Obat yang dicurigai menyebabkan KTD pasca *positive dechallenge*.
44. **Risiko (risk)** adalah probabilitas bahaya yang dapat ditimbulkan oleh suatu Obat selama penggunaan klinis, biasanya dinyatakan dalam bentuk persentase atau rasio; probabilitas (*chance, odds*) dari kejadian yang tidak diinginkan.
45. **Risiko penting yang teridentifikasi (important identified risk)** adalah PMR harus fokus pada risiko-penting yang diidentifikasi yang mungkin berdampak pada rasio manfaat-risiko Obat. Risiko penting yang teridentifikasi yang tercantum dalam PMR dilakukan untuk menjamin:
 - a. Evaluasi lebih lanjut sebagai bagian dari rancangan Farmakovigilans (misalnya untuk menyelidiki frekuensi, tingkat keparahan, keseriusan, dan kesudahan dari risiko tersebut dalam kondisi penggunaan normal, yang populasinya sangat berisiko).
 - b. Kegiatan untuk meminimalisasi risiko: informasi produk yang memberi petunjuk tentang tindakan klinik tertentu yang harus diambil untuk meminimalkan risiko, atau kegiatan minimalisasi risiko tambahan.
46. **Risiko potensial (potential risk)** adalah PMR harus fokus menangani risiko yang merupakan hasil klinis yang tidak diinginkan dan yang ada bukti ilmiah sebagai dasar untuk menilai hubungan kausal dengan Obat tersebut, tetapi pada saat ini belum ada cukup bukti.
47. **Risiko potensial yang penting (important potential risk)** adalah risiko potensial yang penting yang tercantum dalam PMR yang telah dikarakterisasi dan terkonfirmasi serta akan berdampak pada rasio manfaat-risiko dari Obat tersebut. Adanya justifikasi ilmiah bahwa hasil klinis yang merugikan mungkin terkait dengan penggunaan tidak sesuai label, penggunaan dalam populasi di luar yang sudah diteliti, atau timbul karena penggunaan jangka panjang Obat tersebut, maka KTD tersebut harus dianggap sebagai risiko potensial, dan jika dianggap penting, harus dimasukkan dalam daftar masalah keamanan yang harus diperhatikan sebagai potensi risiko yang penting. Risiko potensial yang penting yang termasuk dalam PMR biasanya akan memerlukan evaluasi lebih lanjut sebagai bagian rencana Farmakovigilans.
48. **Risiko yang teridentifikasi (identified risk)** adalah PMR harus fokus pada penanganan risiko yang merupakan reaksi-reaksi klinis yang tidak diinginkan dan yang ada bukti ilmiah yang mencukupi bahwa reaksi-reaksi tersebut disebabkan oleh Obat yang dimaksud. Laporan KTD dapat berasal dari berbagai sumber seperti temuan nonklinik yang dikonfirmasi oleh data klinik, uji klinik, studi epidemiologi, dan sumber data KTD, ESO, atau KIPI, termasuk laporan studi terkait risiko keamanan terkini. Reaksi tersebut mungkin terkait dengan situasi seperti penggunaan tidak sesuai label,

kesalahan pengobatan atau interaksi Obat. Tidak semua KTD yang dilaporkan harus dianggap sebagai risiko yang berkaitan dengan Obat yang diberikan.

49. **Sinyal** adalah informasi yang timbul dari satu atau beberapa sumber, termasuk observasi dan eksperimen, yang menunjukkan adanya hubungan sebab akibat yang baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui antara suatu intervensi dan suatu peristiwa atau serangkaian peristiwa terkait, baik yang merugikan ataupun menguntungkan, yaitu dinilai memiliki kemungkinan yang cukup untuk membenarkan tindakan verifikasi. Aspek baru dari hubungan yang diketahui dapat mencakup perubahan frekuensi, distribusi (misal, jenis kelamin, usia, dan negara), durasi, keparahan atau hasil dari ESO. Sinyal sering kali berhubungan dengan semua produk Obat yang mengandung zat aktif yang sama, termasuk produk kombinasi. Sinyal tertentu mungkin hanya relevan untuk produk Obat tertentu atau dalam indikasi, kekuatan, bentuk sediaan Obat atau cara pemberian spesifik sedangkan beberapa sinyal mungkin berlaku untuk seluruh golongan Obat.
50. **Sinyal yang tervalidasi adalah** suatu sinyal dimana proses validasi sinyal telah memverifikasi bahwa dokumentasi yang tersedia berisi bukti yang cukup yang menunjukkan adanya hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, sehingga dapat dilakukan analisis sinyal lebih lanjut.
51. **Sinyal yang tidak tervalidasi adalah** suatu sinyal dimana proses validasinya mengarah pada kesimpulan bahwa dokumentasi yang tersedia pada saat itu tidak mengandung bukti yang cukup yang menunjukkan adanya hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang diketahui, dan tidak diperlukan analisis sinyal lebih lanjut.
52. **Sinyal yang terbantahkan adalah** sinyal yang tervalidasi setelah penilaian lebih lanjut dan ditetapkan sebagai "salah" yaitu hubungan sebab akibat tidak dapat ditetapkan pada titik waktu tersebut.
53. **Solicited report** adalah laporan efek samping yang dicurigai yang diperoleh dari sistem pengumpulan data yang terorganisir, meliputi uji klinik, studi nonintervensi, pendaftaran, *post-approval named patient use programmes*, program manajemen dukungan pasien dan penyakit lainnya, survey pasien, Tenaga Medis, atau Tenaga Kesehatan, penggunaan *compassionate*, atau pengumpulan informasi terkait efikasi atau kepatuhan pasien.
54. **Tenaga Medis** adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki sikap profesional, pengetahuan, dan keterampilan melalui pendidikan profesi kedokteran atau kedokteran gigi yang memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.
55. **Tenaga Kesehatan** adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki sikap profesional, pengetahuan, dan keterampilan melalui pendidikan tinggi yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.
56. **Uji Klinik fase IV** adalah Uji klinik yang menggunakan produk yang telah memiliki izin edar di Indonesia, untuk mendapatkan data keamanan dan/atau untuk konfirmasi khasiat/manfaat yang telah disetujui.
57. **Unexpected beneficial effect**, adalah efek menguntungkan produk Obat yang tidak terduga sebelumnya dalam informasi produk yang telah disetujui.
58. **Validasi sinyal adalah** proses mengevaluasi data dukung sinyal yang terdeteksi untuk memverifikasi bahwa dokumentasi yang tersedia berisi bukti yang cukup untuk menunjukkan keberadaan hubungan sebab-akibat yang berpotensi baru, atau aspek baru dari hubungan yang

diketahui, dan oleh karena itu membenarkan analisis lebih lanjut dari sinyal.

59. **Zat tambahan baru** adalah zat tambahan yang belum memiliki profil keamanan yang diketahui.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

RANCANGAN

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2025
TENTANG
PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS

TATA LAKSANA PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO

A. Ketentuan Umum

1. Penyerahan dokumen PMR:
 - a. Ditujukan kepada Direktorat Registrasi Obat.
 - b. Bagian dari dokumen registrasi Obat.
 - c. Atas permintaan dari Kepala Badan jika ditemukan isu keamanan baru.
2. Penyerahan pembaruan dokumen PMR:
 - a. Atas permintaan dari Kepala Badan
 - b. Jika sistem manajemen risiko dimodifikasi, terutama jika ada informasi baru yang mengarah pada perubahan signifikan terhadap profil manfaat-risiko atau sebagai hasil dari Farmakovigilans penting atau pencapaian minimalisasi risiko.
3. Letak PMR dalam dokumen:
 - a. Dokumen PMR merupakan bagian dokumen registrasi yang terletak pada Bagian I. Apabila memungkinkan, hendaknya ditunjang dengan dokumen-dokumen lain yang relevan seperti protokol studi.
 - b. Modifikasi PMR hendaknya disajikan dalam dokumen terpisah, disertai dengan surat pengantar yang merinci bagian PMR yang telah diubah, dan laporan penelitian (jika ada).
4. Pembaruan dokumen/addendum
 - a. Jika Obat masih dalam proses registrasi, maka dokumen PMR dapat diserahkan ke Direktorat Registrasi Obat dan dapat diserahkan melalui mekanisme tambahan data.
 - b. Jika Obat sudah disetujui:
 - i. Jika pembaruan terkait dengan perubahan informasi produk maka dapat diserahkan ke Direktorat Registrasi Obat dan dapat diserahkan melalui mekanisme registrasi variasi.
 - ii. Jika pembaruan terkait dengan keamanan dan harus segera diimplementasikan antara lain dalam bentuk DHCP (*Dear Health Care Professional Communication*)/DDL (*Dear Doctor Letter*), maka dapat diserahkan ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Secara paralel, Pemilik Izin Edar juga akan diminta untuk melakukan registrasi variasi terkait informasi produk ke Direktorat Registrasi Obat dan dapat diserahkan melalui mekanisme registrasi variasi.
5. Dokumen PMR yang dilakukan di Indonesia:
 - a. Dapat menggunakan Bahasa Indonesia dan/atau Inggris.
 - b. Format PMR mengacu ke *template* sebagaimana tercantum dalam huruf C.
 - c. Dokumen PMR untuk produk yang diproduksi di luar negeri dapat diajukan dengan menggunakan format sesuai dengan negara asal dan dimasukkan ke dalam dokumen registrasi Bagian I (Dokumen Administratif).

B. Struktur Perencanaan Manajemen Risiko

PMR disusun berdasarkan format sebagaimana tercantum dalam huruf C. Secara umum struktur PMR dapat disusun berdasarkan format sebagai berikut:

Bagian I	Tinjauan produk
Bagian II	Spesifikasi keamanan
	Sub Bagian II.1. Epidemiologi dari indikasi dan populasi target
	Sub Bagian II.2. Bagian nonklinik dari spesifikasi keamanan
	Sub Bagian II.3. Paparan uji klinik
	Sub Bagian II.4. Populasi yang tidak diteliti dalam uji klinik
	Sub Bagian II.5. Riwayat pasca-pemasaran
	Sub Bagian II.6. Risiko teridentifikasi dan yang potensial
	Sub Bagian II.7. Ringkasan isu keamanan
Bagian III	Rencana Farmakovigilans
Bagian IV	Rencana studi efektivitas pasca-pemasaran
Bagian V	Kegiatan minimalisasi risiko (termasuk evaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko)
Bagian VI	Ringkasan Perencanaan manajemen risiko

B.1. Bagian I. Tinjauan Produk

Bagian ini berisi informasi administratif PMR dan tinjauan produk. Informasi tersebut harus mencakup:

1. Informasi zat aktif.
2. Kelompok farmakoterapeutik.
3. Nama pendaftar atau Pemilik Izin Edar.
4. Nama produk
5. Informasi singkat mengenai produk, yang meliputi klasifikasi kelas kimia, ringkasan mekanisme kerja, dan informasi penting tentang komposisi.
6. Indikasi (yang disetujui dan diajukan).
7. Dosis (ringkasan informasi).
8. Bentuk dan kekuatan sediaan.

B.2. Bagian II. Spesifikasi Keamanan

Pada bagian ini dijelaskan ringkasan profil keamanan yang meliputi risiko teridentifikasi yang penting dari Obat, risiko potensial yang penting, dan informasi yang tidak tersedia. Bagian ini juga harus membahas populasi yang berpotensi mengalami risiko (di mana Obat mungkin akan digunakan baik sesuai penggunaan yang disetujui ataupun penggunaan *off-label*), dan pertanyaan tentang keamanan yang memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menyempurnakan pemahaman tentang profil risiko-manfaat selama periode pasca-pemasaran. Dalam PMR, spesifikasi keamanan sebagai dasar rencana Farmakovigilans, dan rencana minimalisasi risiko.

Spesifikasi keamanan dapat mencakup unsur-unsur tambahan, tergantung sifat produk dan program pengembangannya. Unsur-unsur yang mungkin perlu dimasukkan meliputi:

1. aspek mutu jika relevan dalam kaitannya dengan efikasi dan keamanan produk,
2. pembuangan produk yang mungkin menimbulkan risiko tertentu karena zat aktif yang tersisa (misalnya *patch*),

3. bentuk sediaan inovatif, atau
4. penggunaan bersama dengan alat kesehatan.

Jika Pemilik Izin Edar mengidentifikasi isu keamanan baru yang spesifik terhadap produk (misal risiko yang berasosiasi dengan formula baru, rute administrasi atau zat tambahan baru, atau berdasarkan data klinis yang diperoleh), maka hal tersebut juga perlu dibahas dalam bagian ini.

Spesifikasi keamanan terdiri dari tujuh sub bagian PMR:

Subbagian II.1. Epidemiologi dari indikasi dan populasi target

Epidemiologi dari indikasi mencakup insidensi, prevalensi, mortalitas, morbiditas, dan komorbiditas yang relevan, dan sebaiknya dapat dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, ras dan/atau etnik, serta faktor risiko dari penyakit.

Subbagian II.2. Bagian nonklinik dari spesifikasi keamanan

PMR pada bagian ini harus menyajikan ringkasan temuan keamanan nonklinik yang penting, misalnya:

1. Toksisitas (isu utama yang diidentifikasi misalnya dari toksisitas akut atau dosis berulang, toksisitas reproduksi/perkembangan, genotoksisitas, karsinogenisitas).
2. Farmakologi umum (misalnya kardiovaskular, termasuk perpanjangan interval QT, sistem saraf).
3. Interaksi Obat.

Subbagian II.3. Paparan uji klinik

Dalam rangka menilai keterbatasan data keamanan pada manusia, ringkasan informasi data pasien yang mengikuti uji klinik harus diberikan dalam format yang paling sesuai, misalnya tabel/grafik, pada saat penyerahan PMR awal atau jika terdapat perubahan mayor karena terdapat data paparan baru dari uji klinik, misal pada indikasi baru. Besarnya populasi studi harus rinci menggunakan jumlah pasien dan, bila sesuai, lama pasien terpapar Obat (*patient-years*, *patient-months*). Hal ini harus dikelompokkan berdasarkan kategori yang relevan. Pengelompokan umumnya mencakup:

1. usia dan jenis kelamin
2. indikasi
3. dosis
4. stratifikasi lain harus diberikan ketika dapat memberi tambahan informasi bermakna untuk perencanaan manajemen risiko (misal asal etnis).

Subbagian II.4. Populasi yang tidak diteliti dalam uji klinik

Bagian ini membahas subpopulasi yang dalam populasi target belum diteliti atau diteliti secara terbatas. Informasi terkait paparan rendah atau kurang pada populasi khusus (wanita hamil, wanita menyusui, gangguan ginjal, gangguan hati, gangguan jantung, populasi dengan polimorfisme genetik yang relevan, pasien *immuno-compromised* dan populasi yang berasal dari etnis berbeda) harus disampaikan jika tersedia. Tingkat keparahan gangguan ginjal, jantung, atau hati serta polimorfisme genetik harus dijelaskan.

Jika produk diperkirakan akan digunakan pada populasi yang tidak diteliti dan jika terdapat penjelasan ilmiah kemungkinan perbedaan profil keamanan, namun informasi yang tersedia tidak memadai untuk menentukan apakah penggunaan produk dalam hal

ini dapat menyebabkan isu keamanan, maka hal tersebut harus dimasukkan ke dalam bagian informasi yang tidak tersedia pada PMR. Populasi yang dieksklusi dari program pengembangan uji klinik harus dianggap sebagai informasi yang tidak tersedia hanya jika hal tersebut relevan untuk indikasi yang disetujui atau diajukan, contoh “*on label*”) dan jika penggunaan pada populasi tersebut dapat berasosiasi dengan risiko klinis yang signifikan.

Dalam pembahasan mengenai perbedaan antara populasi target dan yang terpapar pada uji klinik, harus diperhatikan bahwa beberapa perbedaan mungkin muncul pada saat uji klinik dibandingkan melalui kriteria inklusi/eksklusi. Ketika populasi tersebut diajukan sebagai informasi yang tidak tersedia, maka hal tersebut juga harus dibahas pada bagian ini, terutama terkait subpopulasi yang relevan.

Jika terdapat bukti bahwa penggunaan pada populasi eksklusi berasosiasi dengan luaran klinis yang tidak diharapkan, maka luaran tersebut harus dianggap sebagai risiko potensial yang penting.

Subbagian II.5. Riwayat pasca-pemasaran (bila ada)

Jika data pasca pemasaran tersedia dari riwayat pasca pemasaran di luar negeri, ketika produk telah disetujui atau terdapat produk lain yang disetujui namun memiliki bahan aktif yang sama, dari pemilik izin edar yang sama, maka data tersebut harus dijelaskan pada bagian ini.

Bagian ini hanya menjelaskan gambaran riwayat pada fase pasca pemasaran yang ditujukan untuk perencanaan manajemen risiko. Harus digarisbawahi bahwa bagian ini tidak ditujukan untuk duplikasi informasi dengan PSUR. Selain itu, pembahasan mengenai bagaimana Obat digunakan dalam praktik dan penggunaan *on label* atau *off label*, termasuk penggunaan pada populasi khusus, dapat juga dibahas jika relevan untuk pembahasan identifikasi risiko.

Subbagian II.6. Risiko yang teridentifikasi dan yang potensial

Bagian ini membahas risiko penting yang teridentifikasi dan yang potensial, serta informasi yang tidak tersedia (misal isu keamanan). Berikut adalah beberapa topik keamanan yang diturunkan dari situasi spesifik/sumber data yang dianggap menjadi penting dalam identifikasi risiko, dan harus dibahas ketika dapat menyebabkan risiko produk:

- a. Potensi bahaya akibat overdosis, baik yang disengaja maupun tidak disengaja, misalnya dalam kasus Obat dengan indeks terapi sempit atau potensi toksisitas terkait dosis, dan/atau terdapat risiko tinggi overdosis yang disengaja pada populasi yang diobati (misalnya pada depresi). Jika bahaya akibat overdosis telah terjadi selama uji klinik, hal ini harus disebutkan secara eksplisit dan, jika relevan, risiko penting setelah overdosis harus dimasukkan sebagai masalah keamanan dalam modul PMR dan minimalisasi risiko yang diusulkan juga dimasukkan dalam modul PMR yang sesuai;
- b. potensi risiko akibat kesalahan pengobatan, didefinisikan sebagai kegagalan yang tidak diinginkan dalam proses pengobatan yang menyebabkan, atau berpotensi menyebabkan bahaya bagi pasien. Kesalahan pengobatan yang menyebabkan risiko penting, teridentifikasi selama pengembangan produk,

termasuk uji klinik, harus dijelaskan dan informasi tentang kesalahan, penyebab potensialnya, dan kemungkinan perbaikannya harus diberikan. Risiko penting yang terkait dengan kesalahan pengobatan pada pasca pemasaran dan tindakan untuk meminimalisasi kesalahan tersebut harus dijelaskan dalam PMR yang diperbarui;

- c. potensi penularan agens penginfeksi dapat terjadi karena proses pembuatan atau bahan yang digunakan. Untuk vaksin hidup yang dilemahkan, setiap potensi penularan virus vaksin hidup yang bermutasi, dan potensi yang menyebabkan penyakit pada kontak yang *immunocompromised* harus dijelaskan dengan sudut pandang bahwa hal tersebut merupakan risiko potensial yang penting;
- d. potensi penggunaan *off label*, ketika perbedaan pada isu keamanan antara populasi target dan populasi *off label* diantisipasi, risiko potensial yang muncul dari penggunaan *off label* harus dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam spesifikasi keamanan;
- e. jika risiko penting yang teridentifikasi atau yang potensial umum terhadap kelas farmakologi lainnya tidak dianggap sebagai risiko penting yang teridentifikasi atau yang potensial, maka bukti untuk mendukung hal tersebut harus diserahkan dan dijelaskan;
- f. risiko penting terkait interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik yang teridentifikasi dan potensial harus dibahas dalam kaitannya dengan terapi, tapi juga terkait dengan pengobatan yang umum digunakan pada populasi target. Bukti yang mendukung interaksi dan kemungkinan mekanisme harus diringkas, risiko kesehatan potensial dibahas untuk indikasi dan populasi yang berbeda, serta rencana untuk mengarakterisasi dan meminimalisir risiko lebih lanjut dijelaskan. Risiko penting yang berasal dari interaksi harus dimasukkan sebagai isu keamanan;
- g. risiko pada wanita hamil dan menyusui, misal risiko teratogenik – paparan secara langsung atau melalui semen (Air mani): rekomendasi kontrasepsi dapat dipertimbangkan sebagai tindakan minimalisasi risiko;
- h. efek terhadap fertilitas, tindakan minimalisasi risiko yang tepat harus dipertimbangkan, misal komunikasi risiko rutin dan/atau aktivitas tambahan yang merekomendasikan preservasi fertilitas: *cryopreservation* sperma pada laki-laki serta *cryopreservation* embrio dan oosit pada wanita;
- i. risiko terkait pembuangan Obat yang digunakan (misal *patch* transdermal dengan sisa zat aktif atau sisa diagnostik radioaktif);
- j. risiko terkait prosedur pemberian (misal risiko terkait penggunaan alat kesehatan, malfungsi yang berdampak pada dosis yang diberikan, risiko variabilitas dalam pemberian yang kompleks)
- k. isu keamanan pediatrik yang menjadi penyebab isu tertentu di populasi pediatrik.

II.6.1. Identifikasi isu keamanan pada awal pengajuan PMR

Bagian PMR ini harus mengandung identifikasi awal isu keamanan dan diharapkan untuk diisi pada pengajuan awal PMR, baik saat penerbitan izin edar awal atau pasca pemasaran (misal untuk produk yang telah disetujui yang sebelumnya tidak memiliki PMR). Bagian ini diharapkan dapat “dikunci” dan tidak berubah setelah persetujuan awal PMR.

II.6.1.a. “Risiko yang dianggap penting untuk dituliskan dalam daftar isu keamanan” dan “Risiko yang tidak dianggap penting untuk dituliskan dalam daftar isu keamanan”

Pada bagian PMR ini, informasi berikut harus diringkas dan dibahas:

- keseriusan risiko
- frekuensi risiko
- dampak manfaat – risiko

Untuk risiko yang tidak dianggap sebagai isu keamanan, informasi dapat dikelompokkan berdasarkan alasan untuk tidak mengelompokkan hal tersebut sebagai isu keamanan.

II.6.2. Isu keamanan baru dan reklasifikasi pada PMR yang diperbarui

Pada fase pasca pemasaran, diharapkan risiko baru yang teridentifikasi dan potensial dari suatu produk disajikan pada bagian keamanan dossier (misal dengan evaluasi sinyal, evaluasi manfaat-risiko periodik, atau prosedur variasi keamanan) bersama dengan evaluasi apakah risiko harus dianggap penting dan ditambahkan dalam spesifikasi keamanan dalam PMR. Pembahasan ini tidak boleh duplikasi dalam PMR, namun detail risiko penting yang baru teridentifikasi atau potensial harus disertakan dalam bagian “Detail risiko penting yang teridentifikasi, risiko penting yang potensial, dan informasi yang tidak tersedia”.

Ketika risiko penting yang teridentifikasi atau potensial atau informasi tidak tersedia direklasifikasi atau dihilangkan, justifikasi harus diberikan pada bagian PMR ini, dengan referensi data keamanan yang sesuai. Informasi yang disertakan dalam bagian ini dapat berupa pernyataan yang menjelaskan permintaan regulatori sebelumnya, dengan referensi terhadap prosedur dimana permintaan tersebut diformulasikan.

II.6.3. Rincian risiko penting yang teridentifikasi, risiko penting yang potensial, dan informasi yang tidak tersedia

Untuk PMR yang mengandung beberapa produk, jika terdapat perbedaan signifikan antar produk (misal produk kombinasi dosis tetap), maka sebaiknya harus dijelaskan isu keamanan tertentu berkenaan dengan produk yang dimaksud.

Bagian RMP ini berlaku untuk seluruh tahap siklus produk.

Informasi data risiko penting yang teridentifikasi dan risiko penting yang potensial

- nama risiko
- mekanisme potensial
- bukti keamanan dan kekuatan bukti

- karakterisasi risiko: misal frekuensi, risiko absolut, risiko relatif, keparahan, reversibilitas, luaran jangka panjang, dampak terhadap kualitas hidup
- faktor risiko dan kelompok risiko
- preventabilitas (misal kemampuan memprediksi risiko, kemungkinan deteksi pada tahap awal)
- dampak terhadap profil rasio risiko – manfaat produk
- dampak terhadap kesehatan masyarakat

Informasi data yang tidak tersedia

- nama informasi yang tidak tersedia
- bukti bahwa profil keamanan dapat diperkirakan berbeda dibandingkan populasi target umum
- deskripsi populasi yang membutuhkan karakterisasi lebih lanjut, atau deskripsi risiko yang diantisipasi pada populasi yang tidak diteliti.

Subbagian II.7. Ringkasan isu keamanan

Ringkasan isu keamanan dapat berupa:

1. Risiko penting yang teridentifikasi
2. Risiko penting yang potensial
3. Informasi yang tidak tersedia

B.3. Bagian III. Rencana Farmakovigilans

Bagian ini bertujuan untuk memberikan gambaran dan mendiskusikan bagaimana Pemilik Izin Edar berencana mengkarakterisasi lebih lanjut isu keamanan dalam spesifikasi keamanan. Bagian ini berisi rencana terstruktur untuk:

1. Investigasi apakah risiko potensi terkonfirmasi sebagai risiko yang teridentifikasi atau terbantahkan
2. Karakterisasi lebih lanjut isu keamanan termasuk keparahan, frekuensi, dan faktor risiko
3. Bagaimana informasi yang tidak tersedia akan dicari tahu
4. Mengukur efektivitas tindakan minimalisasi risiko

Bagian ini tidak termasuk kegiatan yang ditujukan untuk mengurangi atau mencegah risiko.

Rencana Farmakovigilans harus didasarkan pada isu keamanan yang terangkum dalam PMR Subbagian II.7. (Ringkasan isu keamanan) dari profil keamanan dan harus proporsional dengan manfaat dan risiko produk. Diperlukan diskusi awal antara BPOM dengan Pemilik Izin Edar untuk mengidentifikasi apakah diperlukan aktivitas Farmakovigilans tambahan. Kegiatan Farmakovigilans terdiri dari kegiatan Farmakovigilans rutin dan kegiatan Farmakovigilans tambahan.

Subbagian III.1. Kegiatan Farmakovigilans rutin

Farmakovigilans Rutin adalah kegiatan utama/minimal yang dipersyaratkan untuk semua Obat. Deteksi sinyal, yang merupakan bagian dari Farmakovigilans rutin, adalah elemen penting dalam mengidentifikasi risiko baru untuk seluruh Obat. Uraian kegiatan tersebut dalam *master file* sistem Farmakovigilans tidak harus dijelaskan kembali dalam PMR. Bagian PMR ini hanya menjelaskan

kegiatan Farmakovigilans rutin diluar pelaporan reaksi efek samping dan deteksi sinyal.

a. *Questionnaire follow-up* reaksi efek samping spesifik

Ketika Pemilik Izin Edar diminta atau berencana untuk menggunakan *questionnaire* spesifik untuk mendapatkan informasi yang terstruktur mengenai pelaporan reaksi efek samping tertentu yang dicurigai, penggunaan bahan tersebut harus dicantumkan dalam bagian kegiatan Farmakovigilans dan salinan formulir tersebut harus disediakan dalam annex 4 PMR.

Tanpa mengesampingkan originalitas format *questionnaire*, diharapkan agar *questionnaire* yang digunakan oleh setiap Pemilik Izin Edar untuk KTD yang sama dibuat sedemikian rupa mirip, untuk menyampaikan pesan yang konsisten dan untuk menyediakan data yang bermanfaat untuk analisis laporan, yang relevan dalam pengambil keputusan regulatori, dengan menurunkan beban bagi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan. Oleh karena itu, Pemilik Izin Edar diharapkan dapat berbagi isi *questionnaire* ketika diminta oleh Pemilik Izin Edar lain.

b. Kegiatan Farmakovigilans lainnya

Rencana atau bentuk lain dari kegiatan Farmakovigilans rutin harus diuraikan di bagian ini, misalnya uraian terkait sistem surveilan pasif yang lebih intensif, hasil observasi versus analisis yang diharapkan, revidi kumulatif kejadian tidak diinginkan.

Subbagian III.2. Kegiatan Farmakovigilans tambahan

Pemilik Izin Edar harus menjelaskan rencana aktivitas Farmakovigilans tambahan pada bagian PMR ini, dengan menjelaskan informasi yang diharapkan untuk dikumpulkan yang dapat memberikan pertimbangan informasi dari rasio risiko – manfaat.

Kegiatan Farmakovigilans tambahan adalah aktivitas Farmakovigilans yang tidak dianggap rutin, misal dapat berupa studi nonklinik, uji klinik atau studi epidemiologi (nonintervensi atau intervensi). Studi dalam rencana Farmakovigilans bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi risiko, untuk mengumpulkan data lebih lanjut ketika terdapat area informasi yang tidak tersedia atau untuk mengevaluasi efektivitas tindakan minimalisasi risiko tambahan. Hal tersebut harus berhubungan dengan isu keamanan yang teridentifikasi pada spesifikasi keamanan dan tidak memasukan elemen promosi.

Pemilik Izin Edar harus mempertimbangkan kapan kegiatan Farmakovigilans tambahan diperlukan dan memberikan justifikasi mengapa kegiatan tersebut diperlukan. Sebagai contoh, suatu produk Obat yang ditujukan untuk penggunaan kronis mungkin hanya memiliki data tindak lanjut jangka pendek pada saat disetujui beredar. Tindak lanjut jangka panjang pasien dari populasi uji klinik atau studi kohort dapat memberikan jaminan tambahan pada efek jangka panjang Obat tersebut.

Protokol studi dapat diikutkan dalam evaluasi PMR yang diperbarui hanya jika studi termasuk dalam rencana

Farmakovigilans dan pengajuan protokol telah diminta oleh BPOM. Protokol yang direviu dan setuju untuk studi dalam rencana Farmakovigilans harus disediakan pada anex 3 – bagian C PMR. Protokol dari studi yang telah selesai harus dihilangkan dari anex 3 – PMR setelah laporan studi final diserahkan ke BPOM untuk dievaluasi dan dihilangkan dari rencana Farmakovigilans.

Penyerahan laporan studi final kepada BPOM harus dilakukan untuk seluruh studi dalam rencana Farmakovigilans.

Subbagian III.3. Tabel ringkasan kegiatan Farmakovigilans tambahan

Bagian PMR ini menjelaskan kegiatan Farmakovigilans yang dirancang untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi risiko penggunaan Obat. Beberapa mungkin dilakukan sebagai persyaratan tambahan dari izin edar, baik karena merupakan gambaran utama dari profil risiko-manfaat produk (kategori 1 studi pada rencana Farmakovigilans), atau karena terdapat kewajiban spesifik dalam konteks persetujuan bersyarat atau izin edar dalam kondisi tertentu (kategori 2 studi dalam rencana Farmakovigilans).

Studi lain dapat dipersyaratkan dalam PMR untuk meneliti isu keamanan atau mengevaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko. Studi tersebut termasuk dalam rencana Farmakovigilans dan juga secara legal dapat dilaksanakan (kategori 3 studi dalam rencana Farmakovigilans). Tabel ringkasan rencana Farmakovigilans harus jelas menggambarkan kategori kegiatan rencana Farmakovigilans, sebagai berikut:

	Tipe aktivitas	Kategori studi	Status
PASS yang dipersyaratkan	Intervensional	1	Wajib dan dapat dikenakan sanksi
	Nonintervensional		
Kewajiban spesifik	Intervensional	2	Wajib dan dapat dikenakan sanksi
	Nonintervensional		
Diperlukan	Intervensional	3	Dapat dilaksanakan
	Nonintervensional		

Untuk produk generik, rencana Farmakovigilans akan bergantung pada kebutuhan untuk meneliti lebih lanjut aspek keamanan pada saat persetujuan. Dalam hal PASS yang berlangsung atau direncanakan oleh produk originator, maka hal tersebut juga dipersyaratkan untuk dilakukan oleh produk generik. Pemilik Izin Edar disarankan untuk melakukan PASS bersama.

B.4. Bagian IV. Rencana studi efektivitas pasca pemasaran

Untuk beberapa Obat yang dipersyaratkan studi efektivitas pasca pemasaran atau termasuk kewajiban spesifik dalam hal persetujuan bersyarat atau izin edar dalam kondisi tertentu.

Jika studi tersebut tidak dipersyaratkan, maka bagian ini dapat dikosongkan.

B.5. Bagian V. Kegiatan Minimalisasi Risiko

PMR harus menyediakan informasi detail terkait aktivitas minimalisasi risiko yang akan diambil untuk mereduksi risiko yang berkaitan dengan isu keamanan tertentu.

Untuk zat aktif dalam bentuk produk tunggal dengan indikasi atau populasi target yang berbeda, lebih tepat bila disiapkan

rencana minimalisasi risiko yang spesifik untuk setiap produk. Kebutuhan tindakan minimalisasi risiko yang berkelanjutan harus direviu pada interval yang reguler dan dilakukan penilaian terhadap efektivitas aktivitas minimalisasi risiko.

Aktivitas minimalisasi risiko rutin

Aktivitas minimalisasi risiko yang rutin adalah kegiatan yang berlaku untuk setiap Obat, terkait dengan:

1. Ringkasan karakteristik produk
2. Penandaan
3. Brosur
4. Ukuran kemasan
5. Status golongan produk (Obat bebas, Obat bebas terbatas, dsb)

Bahkan formulasi mungkin memiliki peranan penting dalam meminimalisasi risiko produk.

Aktivitas minimalisasi risiko tambahan

Aktivitas minimalisasi risiko tambahan disarankan ketika hal tersebut penting untuk penggunaan Obat yang efektif dan aman. Jika aktivitas minimalisasi risiko tambahan diajukan, maka harus disebutkan secara rinci serta justifikasi diperlukannya aktivitas tersebut. Kebutuhan untuk pelaksanaan kegiatan tersebut secara berkelanjutan harus direviu secara periodik.

Evaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko

Ketika PMR diperbarui, rencana minimalisasi risiko harus disertakan dalam pembahasan dampak aktivitas minimalisasi risiko tambahan.

Pembahasan terkait hasil penilaian formal aktivitas minimalisasi risiko harus disertakan ketika tersedia. Jika strategi minimalisasi risiko tertentu terbukti tidak efektif, atau menyebabkan beban berlebih bagi pasien atau sistem pelayanan kesehatan, maka pertimbangan harus diberikan untuk aktivitas alternatif. Pemilik Izin Edar harus menginformasikan pada PMR apakah aktivitas minimalisasi risiko tambahan atau yang berbeda diperlukan untuk setiap isu keamanan atau justru dapat dihilangkan (misal ketika tindakan minimalisasi risiko telah menjadi bagian praktik pelayanan standar).

Jika studi untuk mengevaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko diperlukan atau dipersyaratkan oleh Kepala Badan, studi harus disertakan dalam rencana Farmakovigilans.

Subbagian V.1. Rencana minimalisasi risiko

Pada bagian ini, informasi berikut ini harus disediakan untuk setiap isu keamanan dalam spesifikasi keamanan:

- Aktivitas minimalisasi risiko rutin
- Aktivitas minimalisasi risiko tambahan (termasuk tujuan dan justifikasi mengapa diperlukan, dan bagaimana efektivitasnya akan diukur)

Subbagian V.2. Ringkasan kegiatan minimalisasi risiko

Ringkasan langkah-langkah minimalisasi risiko dapat disajikan dalam bentuk tabel.

B.6. Bagian VI. Ringkasan Perencanaan Manajemen Risiko

Ringkasan ini harus mencakup unsur-unsur kunci dari PMR, meliputi isu risiko teridentifikasi dan yang potensial serta informasi yang tidak tersedia. Ringkasan PMR harus diperbarui ketika perubahan penting terdapat dalam PMR. Perubahan yang dianggap penting jika terkait dengan:

- Risiko penting yang baru teridentifikasi atau potensial atau perubahan penting atau penghilangan isu keamanan
- Penambahan atau penghapusan aktivitas minimalisasi risiko tambahan atau aktivitas minimalisasi risiko rutin yang merekomendasikan pengukuran klinis yang spesifik untuk menangani risiko
- Perubahan major terkait rencana Farmakovigilans

Pembaca PMR sangatlah beragam. Untuk menjamin bahwa ringkasan dapat dipahami oleh semua pihak, maka harus ditulis dengan jelas menggunakan bahasa awam. Namun, tidak berarti istilah teknis harus dihindari. Dokumen harus secara jelas menunjukkan tujuan dan bagaimana hubungannya dengan informasi lain, terutama informasi produk.

B.7. Bagian VII. Anex Perencanaan Manajemen Risiko

PMR dapat memiliki aneks. Jika PMR berlaku untuk lebih dari satu Obat, maka anex diperkirakan akan relevan untuk semua produk. Beberapa aspek spesifik yang tidak berlaku untuk seluruh produk harus disebutkan secara jelas.

1. Anex 1. Kerangka PMR
2. Anex 2. Tabel ringkasan studi Farmakovigilans yang direncanakan, sedang berlangsung, dan telah selesai (tujuan, isu keamanan, dan rencana penyerahan laporan harus disertakan)
3. Anex 3. Protokol untuk studi dalam rencana Farmakovigilans yang diajukan, sedang berlangsung, dan telah selesai
4. Anex 4. Formulir *follow up* KTD spesifik
5. Anex 5. Protokol untuk studi yang diajukan dan sedang berlangsung dalam PMR
6. Anex 6. Detail aktivitas minimalisasi risiko tambahan
7. Anex 7. Data pendukung lainnya
8. Anex 8. Ringkasan seluruh perubahan PMR sejak versi awal

- C. Format Perencanaan Manajemen Risiko (PMR)
Berikut merupakan format yang dapat digunakan Pemilik Izin Edar dalam menyusun dokumen PMR.

<Halaman Muka>

PMR versi X (isi nomor versi PMR)

PMR harus diberikan nomor baru dan tanggal setiap kali diperbarui dan diserahkan untuk evaluasi.

Data lock point PMR: X <tuliskan tanggal>

Tanggal penandatangan: X <tuliskan tanggal PMR difinalisasi dan siap diserahkan ke regulator>

Alasan penyerahan PMR yang diperbarui: X <untuk penyerahan PMR awal dapat dikosongkan>

Ringkasan perubahan signifikan dalam PMR ini: X <tambahkan deskripsi terkait perubahan major dalam setiap modul>

Nama penanggung jawab Farmakovigilans: X

Tanda tangan QPPV <dapat berupa tanda tangan elektronik yang valid>

DAFTAR ISI

...

Bagian I. Tinjauan produk

Tabel I.1 – Tinjauan produk

Zat aktif (INN atau nama umum)	
Kelas farmakoterapeutik (ATC code)	
Pemilik Izin Edar	
Kategori Registrasi	
Nama produk yang dimaksud dalam PMR	
Uraian singkat Obat	Kelas kimia
	Ringkasan mekanisme kerja
	Informasi penting tentang komposisi Obat
Indikasi	Yang disetujui
	Yang diajukan (jika ada)
Dosis	Yang disetujui
	Yang diajukan (jika ada)
Bentuk sediaan dan kekuatan	Yang disetujui (jika ada)
	Yang diajukan (jika ada)

Bagian II Spesifikasi keamanan

Sub Bagian II.1. Epidemiologi dari indikasi dan populasi target

Modul ini mungkin tidak berlaku atau beberapa bagiannya dikurangi untuk PMR yang diajukan pada pengajuan NIE awal produk berikut:

- Obat generik
- Obat kombinasi tetap yang tidak mengandung zat aktif baru
- Produk yang penggunaannya telah *well established*.
- Produk biosimilar

<Indikasi>

Insidensi:

Prevalensi:

Demografi populasi di indikasi yang <disetujui> indikasi yang <diajukan> <usia, jenis kelamin, ras dan/atau etnik> dan faktor risiko penyakit:

Pilihan pengobatan utama yang tersedia:

Riwayat kondisi untuk indikasi pada populasi yang <tidak diobati>, termasuk mortalitas dan morbiditas.

Komorbidity yang penting:

Sub Bagian II.2. Bagian nonklinik dari spesifikasi keamanan

Temuan keamanan utama dari studi nonklinik dan relevansinya pada penggunaan pada manusia:

Toksisitas

- isu utama yang teridentifikasi dari studi toksisitas akut atau dosis berulang:

- toksisitas reproduksi/perkembangan
- genotoksisitas
- karsinogenisitas

Farmakologi keamanan

- Sistem kardiovaskular, termasuk efek potensial pada interval QT
- Sistem saraf
- dan lain-lain

Data atau informasi lain yang berkaitan dengan toksisitas:

Modul ini mungkin tidak berlaku atau beberapa bagiannya dikurangi untuk PMR yang diajukan pada pengajuan NIE awal produk berikut:

- Obat generik
- Produk yang penggunaannya telah *well established*.

Untuk Obat kombinasi tetap dengan zat aktif baru, fokus dari modul ini harus ditujukan pada data yang dihasilkan dari zat aktif baru. Untuk Obat kombinasi tetap yang tidak mengandung zat aktif baru, modul ini harus berisi informasi terkait data studi nonklinik baru, jika tersedia.

Sub Bagian II.3. Paparan uji klinik

Tabel II.3.1: Durasi paparan

Kumulatif untuk seluruh indikasi (<i>person time</i>)		
Durasi paparan	Pasien	<i>Person time</i>
<i>Total person time</i>		

<Indikasi>

Durasi paparan	Pasien	<i>Person time</i>
<i>Total person time</i> untuk indikasi		

Tabel II.3.2: Kelompok usia dan jenis kelamin

Kelompok usia	Pasien		<i>Person time</i>	
	P	LK	P	LK
Total				

<Indikasi 1>

Kelompok usia	Pasien		<i>Person time</i>	
	M	F	M	F

Total				
-------	--	--	--	--

Tabel II. 3.3: Dosis

Dosis paparan	Pasien	Person time
Total		

<Indikasi 1 >

Dosis paparan	Pasien	Person time
Total		

Tabel II. 3.4: Etnis

Etnis	Pasien	Person time
<Indikasi 1 >		
Total		

Modul ini mungkin tidak berlaku atau beberapa bagiannya dikurangi untuk PMR yang diajukan pada pengajuan NIE awal produk berikut:

- Obat generik
- Produk yang penggunaannya telah *well established*.

Untuk Obat kombinasi tetap dengan zat aktif baru, fokus dari modul ini harus ditujukan pada data yang dihasilkan dari zat aktif baru. Untuk obat kombinasi tetap yang tidak mengandung zat aktif baru, modul ini harus berisi informasi terkait data studi nonklinik baru, jika tersedia.

Sub Bagian II.4. Populasi yang tidak diteliti dalam uji klinik

Modul ini mungkin tidak berlaku atau beberapa bagiannya dikurangi untuk PMR yang diajukan pada pengajuan NIE awal produk berikut:

- Obat generik
- Obat kombinasi tetap yang tidak mengandung zat aktif baru
- Produk yang penggunaannya telah *well established*.

Untuk Obat kombinasi tetap dengan zat aktif baru, fokus dari modul ini harus ditujukan pada data yang dihasilkan dari zat aktif baru.

II.4.1 Kriteria eksklusi dalam studi klinik pivotal dalam program pengembangan

<Kriteria>

Alasan eksklusi:

Apakah termasuk sebagai informasi yang tidak tersedia? <Ya>/<Tidak>

Alasan:

II.4.2. Keterbatasan untuk mendeteksi reaksi efek samping dalam program pengembangan uji klinik

Program pengembangan uji klinik yang biasanya tidak dapat mendeteksi efek samping tertentu seperti <efek samping yang jarang>, <efek samping dengan latensi yang panjang>, atau yang disebabkan oleh <paparan diperpanjang> atau <paparan kumulatif>.

II.4.3. Keterbatasan pada populasi yang tidak diwakili dalam program pengembangan uji klinik

Tabel II.4.2: Paparan populasi khusus termasuk atau tidak dalam program pengembangan uji klinik

Tipe populasi khusus	Paparan
Wanita hamil	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik> <i>Pada sebagian besar kasus, data paparan untuk populasi ini dapat dihilangkan</i>
Wanita menyusui	
Pasien dengan komorbiditas yang relevan: <ul style="list-style-type: none"> • Pasien dengan kerusakan hati • Pasien dengan kerusakan ginjal • Pasien dengan kerusakan kardiovaskular • Pasien immunokompromi • Pasien dengan keparahan penyakit yang berbeda dengan kriteria inklusi dalam uji klinik 	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik> <i>Derajat keparahan harus dijelaskan</i>
Populasi dengan etnis berbeda yang relevan	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik>
Subpopulasi yang membawa polimorfisme genetik yang relevan	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik> <i>Tipe polimorfisme genetik harus disebutkan</i>
Lainnya <i>Jika ada</i>	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik>

Sub Bagian II.5. Riwayat pasca-persetujuan

Modul ini mungkin tidak berlaku atau beberapa bagiannya dikurangi sesuai dengan situasi yang berlaku pada Sub Bagian II.4

II.5.1. Paparan pasca pemasaran

II.5.1.1. Metode yang digunakan untuk menghitung paparan

II.5.1.2. Paparan

Tabel II.5.1: Tabel paparan berdasarkan indikasi, <jenis kelamin>, <kelompok usia>, <wilayah>

Indikasi	Jenis kelamin		Usia (tahun)				Dosis		Formula		Wilayah	
	P	LK										
Keseluruhan												
<Indikasi 1>												
<Indikasi 2>												

Sub Bagian II.6. Risiko yang teridentifikasi dan yang potensial

<<Justifikasi <isu keamanan baru> <dan/atau reklasifikasi> dengan pengajuan PMR ini dibandingkan dengan Obat pembanding yang dipublikasi di <otoritas nasional yang kompeten > <website>:

<<Risiko 1> adalah <risiko penting yang teridentifikasi> <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia>> yang baru

<<Risiko 2> yang sebelumnya diklasifikasikan sebagai <risiko penting yang teridentifikasi > <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia> untuk direklasifikasi sebagai <risiko penting yang teridentifikasi > <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia> atau <dihilangkan dari daftar isu keamanan>

<Perubahan pada tingkatan bukti ilmiah untuk hubungan kausal atau dampak terhadap manfaat-*risiko* termasuk faktor risiko dan kelompok risiko>

II.6.1 Identifikasi isu keamanan dalam penyerahan PMR awal

II.6.1.1. Risiko yang dianggap tidak penting untuk dimasukkan dalam daftar isu keamanan dalam PMR

Alasan tidak dimasukkan sebagai risiko teridentifikasi atau yang potensial dalam daftar isu keamanan dalam PMR:

<Risiko dengan dampak klinis minimal pada pasien (terkait dengan keparahan indikasi yang diobati):>

<Daftar risiko>

<Reaksi efek samping dengan konsekuensi klinis, bahkan serius, tetapi terjadi dengan frekuensi rendah dan dipertimbangkan dapat diterima dalam kaitannya dengan keparahan indikasi yang diobati>

<Daftar risiko>

<Risiko yang diketahui yang tidak memerlukan karakterisasi lebih lanjut dan *follow-up* melalui Farmakovigilans rutin yaitu melalui deteksi sinyal dan pelaporan efek samping, dan tindakan minimalisasi risiko pada informasi produk yang diimplementasikan oleh dokter:>

<Daftar risiko>

<Risiko yang diketahui yang tidak mempengaruhi profil manfaat-risiko>

<Daftar risiko>

<Alasan lain dalam mempertimbangkan risiko sebagai risiko yang tidak penting>

<Daftar risiko>

II.6.1.2. Risiko yang dianggap penting untuk dimasukkan dalam daftar isu keamanan dalam PMR.

<Risiko penting yang teridentifikasi 1>:

Dampak risiko-manfaat:

<Risiko penting yang potensial 1>:

Dampak risiko-manfaat:

<Informasi yang tidak tersedia>

Dampak risiko-manfaat:

II.6.2. Isu keamanan baru dan reklasifikasi pada PMR yang diperbarui

<<Risiko 1> adalah <risiko penting yang teridentifikasi > yang baru <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia>>

<<Risiko 2> yang sebelumnya diklasifikasikan sebagai <risiko penting yang teridentifikasi > <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia> untuk direklasifikasi sebagai <risiko penting yang teridentifikasi > <risiko penting yang potensial > <informasi yang tidak tersedia> atau <dihilangkan dari daftar isu keamanan>

<Perubahan pada tingkat bukti ilmiah untuk hubungan kausal atau dampak manfaat-risiko>

atau

<Permintaan Kepala Badan yang terdahulu>

II.6.3. Rincian risiko penting yang teridentifikasi, risiko penting yang potensial, dan informasi yang tidak tersedia

II.6.3.1. Penyajian risiko penting yang teridentifikasi dan risiko penting yang potensial

<Risiko penting yang teridentifikasi/potensial >:

Mekanisme potensial:

Sumber dan kekuatan bukti tersebut:

Karakterisasi risiko:

Faktor risiko dan kelompok risiko:

Kemampuan untuk dilakukan pencegahan:

Dampak pada rasio manfaat-risiko Obat:

Dampak pada kesehatan masyarakat:

II.6.3.2. Penyajian informasi yang tidak tersedia

<Informasi yang tersedia>

Sumber bukti:

Populasi yang memerlukan karakterisasi lebih lanjut:

Risiko yang diantisipasi/konsekuensi dari informasi yang tidak tersedia:

Sub Bagian II.7. Ringkasan isu keamanan

Tabel II.7.1: Ringkasan isu keamanan

Ringkasan isu keamanan	
Risiko penting yang teridentifikasi	<Daftar>
Risiko penting yang potensial	<Daftar>
Informasi yang tidak tersedia	<Daftar>

Bagian III Rencana Farmakovigilans (termasuk studi keamanan pasca pemasaran)

III.1. Kegiatan Farmakovigilans rutin

Kegiatan Farmakovigilans rutin di luar pelaporan reaksi efek samping dan deteksi sinyal:

Questionnaire follow-up reaksi efek samping spesifik untuk <isu keamanan>:

Bentuk lain kegiatan Farmakovigilans rutin untuk <isu keamanan>:

III.2. Kegiatan Farmakovigilans tambahan

Ringkasan <nama singkat studi>

Judul dan nama singkat studi:

Latar belakang dan Tujuan studi:

Desain studi:

Populasi studi:

Tahapan studi:

III.3. Tabel ringkasan kegiatan Farmakovigilans tambahan

Tabel III.3.1: Kegiatan Farmakovigilans tambahan yang direncanakan dan yang masih berlangsung

Studi<XX> Status <XX>	Ringkasan tujuan	Isu keamanan yang diangkat	Capaian studi	Tanggal pelaksanaan
Kategori 1 – Kegiatan Farmakovigilans tambahan yang wajib dan merupakan syarat pengajuan izin edar				
Kategori 2 - Kegiatan Farmakovigilans tambahan yang wajib dan merupakan kewajiban spesifik dalam konteks pemberian izin edar bersyarat atau pemberian izin edar dibawah kondisi khusus				
Kategori 3 – Kegiatan Farmakovigilans tambahan yang dipersyaratkan				

Bagian IV Rencana studi efektivitas pasca-pemasaran

Tabel IV.1: Studi efektivitas pasca pemasaran yang direncanakan dan yang masih berjalan dan merupakan syarat pengajuan izin edar atau yang merupakan kewajiban spesifik

Studi <XX> Status <XX>	Ringkasan tujuan	Isu keamanan yang diangkat	Capaian studi	Tanggal pelaksanaan
Studi efektivitas yang merupakan syarat pengajuan izin edar				
Studi efektivitas yang merupakan kewajiban khusus dalam konteks pemberian izin edar bersyarat atau pemberian izin edar dibawah kondisi khusus				

Bagian V Aktivitas minimalisasi risiko (termasuk evaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko)

Rencana minimalisasi risiko

<Informasi keamanan dalam informasi produk yang diajukan sejalan dengan Obat acuan>

V.1. Aktivitas minimalisasi risiko rutin

Tabel V.1: Uraian aktivitas minimalisasi risiko berdasarkan isu keamanan

Isu keamanan	Aktivitas minimalisasi risiko rutin
<Isu keamanan 1>	<Komunikasi risiko rutin:> <Aktivitas minimalisasi risiko rutin yang merekomendasikan tindakan klinis spesifik untuk membahas risiko:> <Aktivitas minimalisasi risiko lainnya diluar informasi produk:> <Kemasan> <Status>
<Isu keamanan 2>	<Tidak ada>

V.2. Aktivitas minimalisasi risiko tambahan

<Aktivitas minimalisasi risiko rutin sebagaimana diuraikan dalam Bagian V.1 untuk mengatasi isu keamanan obat dengan memadai >

Atau

<Aktivitas minimalisasi risiko tambahan 1>

Panduan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dan pasien Bahan pelatihan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan Ceklist dokter Diari pasien <i>Patient alert card</i> Program pencegahan kehamilan
--

Tujuan:

Alasan dilakukannya aktivitas minimalisasi risiko tambahan:

Sasaran publik dan rencana jalur distribusi:

Rencana evaluasi efektivitas intervensi dan kriteria keberhasilan:

<Penghilangan aktivitas minimalisasi risiko tambahan>

<Alasan penghilangan>

V.3. Ringkasan Aktivitas minimalisasi risiko

Tabel V.3: Tabel ringkasan aktivitas Farmakovigilans dan aktivitas minimalisasi risiko berdasarkan isu keamanan

Isu keamanan	Aktivitas minimalisasi risiko	Aktivitas Farmakovigilans
<Isu keamanan 1>	<Aktivitas minimalisasi risiko rutin>	<Aktivitas Farmakovigilans rutin diluar pelaporan reaksi

	<p>< Aktivitas minimalisasi risiko tambahan> misal: <Panduan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan> <Panduan untuk pasien> <Ceklist untuk dokter bedah> <Manual rehabilitasi> <Tidak ada kegiatan minimalisasi risiko></p>	<p>efek samping dan deteksi sinyal:> <Formulir <i>follow-up</i> kejadian yang tidak diinginkan untuk reaksi efek samping> <Aktivitas Farmakovigilans tambahan:> <Nama singkat studi dan tanggal batas terakhir laporan studi akhir> <Tidak ada></p>
--	--	--

Bagian VI Ringkasan Perencanaan manajemen risiko

Ringkasan perencanaan manajemen risiko untuk <nama obat> (<INN>)

Dokumen ini merupakan ringkasan perencanaan manajemen risiko (PMR) untuk <nama Obat>. PMR merinci risiko penting dari <nama Obat>, <bagaimana risiko tersebut dapat diminimalisasi>, dan bagaimana lebih banyak informasi risiko dan ketidakpastian (informasi yang tidak tersedia) <nama Obat> dapat diperoleh.

Ringkasan Karakteristik Obat (SmPC) <Nama obat> dan informasi produk memberikan informasi penting bagi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dan pasien mengenai bagaimana <nama Obat> harus digunakan.

<Ringkasan PMR <nama Obat> ini harus dibaca dalam konteks keseluruhan informasinya, termasuk laporan penilaian dan ringkasannya, yang kesemuanya merupakan bagian dari laporan teknis hasil evaluasi Obat>.

Isu baru yang penting atau perubahan-perubahan terhadap Obat yang ada saat ini akan dimasukkan ke dalam pembaruan PMR <nama Obat>.

I. Obat dan penggunaannya

<Nama Obat> disetujui untuk <indikasi> (lihat SmPC untuk indikasi selengkapnya). Mengandung <INN> sebagai zat aktif dan diberikan melalui <rute pemberian>

<Informasi lebih lanjut tentang evaluasi manfaat <nama Obat> dapat dilihat di laporan hasil evaluasi <nama Obat>, termasuk ringkasannya.

II. Risiko yang berhubungan dengan Obat dan kegiatan untuk meminimalkan risiko atau mengkarakterisasi risiko lebih lanjut

Risiko penting <nama Obat>, dengan kegiatan untuk meminimalkan risiko dan studi yang diajukan untuk mempelajari <nama Obat> lebih lanjut, diuraikan di bawah ini.

Kegiatan untuk meminimalkan risiko yang teridentifikasi pada Obat dapat berupa:

- Informasi spesifik, seperti peringatan, perhatian, dan saran penggunaan yang benar, dalam informasi produk untuk pasien dan SmPC yang ditujukan untuk Tenaga Medis, Tenaga Kesehatan dan pasien;
- Saran yang penting pada kemasan Obat

- Kemasan yang disetujui – jumlah Obat dalam kemasan dipilih untuk memastikan Obat digunakan dengan benar;
- Status Obat – Cara Obat diberikan ke pasien (mis. dengan atau tanpa resep) dalam membantu meminimalkan risiko.

Semua kegiatan tersebut berkontribusi dalam kegiatan minimalisasi risiko.

<Dalam hal <nama Obat>, kegiatan tersebut dilengkapi dengan kegiatan minimalisasi risiko tambahan yang disebutkan dalam risiko penting yang relevan, dibawah ini>

Melengkapi kegiatan tersebut, informasi mengenai reaksi efek samping yang dikumpulkan secara berkelanjutan dan dianalisis secara rutin <termasuk evaluasi PSUR> sehingga dapat diambil tindakan yang diperlukan secepatnya. Kegiatan tersebut membentuk kegiatan Farmakovigilans rutin.

<Jika informasi penting dapat mempengaruhi penggunaan <nama Obat> yang aman belum tersedia, hal tersebut didaftarkan sebagai “informasi yang tidak tersedia” dibawah ini>

II.A Daftar risiko yang penting dan informasi yang tidak tersedia

Risiko <nama Obat> yang penting adalah risiko yang memerlukan kegiatan manajemen risiko khusus untuk meneliti atau meminimalkan risiko lebih lanjut, sehingga Obat dapat <diberikan> dengan aman. Risiko penting dapat dikategorikan sebagai risiko yang teridentifikasi atau potensial. Risiko yang teridentifikasi dinilai dengan bukti yang memadai yang berhubungan dengan penggunaan <nama Obat>. Risiko yang potensial dinilai sebagai risiko yang belum terbukti dan membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Informasi yang tidak tersedia adalah informasi keamanan Obat yang belum tersedia atau perlu dikumpulkan (mis. pada penggunaan obat jangka panjang).

Daftar risiko penting dan informasi yang tidak tersedia	
Risiko penting yang teridentifikasi	<>
Risiko penting yang potensial	<>
Informasi yang tidak tersedia	<>

II.B Ringkasan risiko yang penting

<Informasi keamanan dalam informasi produk yang diajukan sejalan dengan Obat acuan>

<Risiko <teridentifikasi><potensial> yang penting atau <informasi yang tidak tersedia>	
Bukti yang menghubungkan risiko terhadap Obat	
Faktor risiko dan kelompok risiko	<Tidak perlu>
Aktivitas minimalisasi risiko	< Aktivitas minimalisasi risiko rutin> < Aktivitas minimalisasi risiko tambahan> <Tidak ada aktivitas minimalisasi>
Aktivitas Farmakovigilans tambahan	Aktivitas Farmakovigilans tambahan <Nama singkat studi>

<Risiko <teridentifikasi><potensial> yang penting atau <informasi yang tidak tersedia>

	Lihat bagian II.C ringkasan ini untuk tinjauan rencana pengembangan pasca pemasaran.
--	--

<Risiko <teridentifikasi><potensial> yang penting atau <informasi yang tidak tersedia>

Aktivitas minimalisasi risiko	<Aktivitas minimalisasi risiko rutin> <Aktivitas minimalisasi risiko tambahan>
Aktivitas Farmakovigilans tambahan	Aktivitas Farmakovigilans tambahan <Nama singkat studi> Lihat bagian II.C ringkasan ini untuk tinjauan rencana pengembangan pasca pemasaran.

II.C. Rencana pengembangan pasca pemasaran

II.C.1 Studi yang merupakan persyaratan untuk memperoleh izin edar

<Studi berikut ini adalah persyaratan untuk memperoleh izin edar:>

<Nama singkat studi>

Tujuan studi:

<Tidak ada studi yang merupakan persyaratan untuk izin edar atau kewajiban spesifik dari <nama Obat>.>

II.C.2 Studi lain dalam rencana pengembangan pasca pemasaran

<Nama singkat studi>

Tujuan studi:

<Tidak ada studi yang dipersyaratkan untuk <nama Obat>.>

Bagian VII. Anex

Daftar Isi

Anex 1: kerangka PMR

Anex 2. Tabel ringkasan studi Farmakovigilans yang direncanakan, sedang berlangsung, dan telah selesai (tujuan, isu keamanan, dan rencana penyerahan laporan harus disertakan)

Anex 3: Protokol untuk studi dalam rencana Farmakovigilans yang diajukan, sedang berlakung, dan telah selesai

Anex 4: Formulir *follow up* KTD spesifik

Anex 5. Protokol untuk studi yang diajukan dan sedang berlangsung dalam PMR

Anex 6. Detail aktivitas minimalisasi risiko tambahan

Anex 7. Data pendukung lainnya

Anex 8. Ringkasan seluruh perubahan PMR sejak versi awal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2025
TENTANG
PENERAPAN FARMAKOVIGILANS

PEDOMAN PELAPORAN KTD, ESO, ATAU KIPI
BAGI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN

BAB I
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) memiliki peran strategis untuk melindungi masyarakat dari Obat, termasuk vaksin yang tidak memenuhi syarat. Untuk menjalankan peran tersebut, BPOM melakukan pengawasan menyeluruh sepanjang siklus hidup produk (*product life cycle*) mencakup pengawasan Obat sebelum dan selama beredar (*pre* dan *post market*). Salah satu pengawasan Obat selama beredar adalah melalui pengawasan Farmakovigilans yang mencakup kegiatan pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping Obat atau masalah lainnya terkait dengan mutu dan keamanan Obat. Fungsi tersebut merupakan salah satu fungsi penting dari suatu otoritas regulator Obat dan menjadi salah satu fungsi yang dinilai oleh WHO berdasarkan *Global Benchmarking Tools* (GBT) dan *Manual for Performance Evaluation of Regulatory Authorities seeking Designation as WHO Listed Authority*.

Pemantauan aspek khasiat dan keamanan Obat merupakan kegiatan yang strategis dalam rangka menjamin keamanan Obat (*ensuring drug safety*). Kegiatan ini pada gilirannya, berdampak terhadap jaminan keamanan pasien (*ensuring patient safety*) sebagai pengguna akhir Obat. Dalam rangka melaksanakan pengawasan khasiat dan keamanan Obat pasca pemasaran, secara nasional, Kepala Badan membentuk Pusat Farmakovigilans/Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Nasional yang salah satu tugasnya adalah menerima dan mengevaluasi setiap pelaporan Farmakovigilans yang diterima, baik dari Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan, Pemilik Izin Edar dan masyarakat secara umum.

Farmakovigilans telah berkembang secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir dan pentingnya Farmakovigilans dalam sistem pelayanan kesehatan telah diakui di seluruh dunia. Namun demikian, penerapan Farmakovigilans untuk memastikan keamanan Obat belum sepenuhnya disadari oleh seluruh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan.

Selain Farmakovigilans, dalam lingkup keamanan Obat juga dikenal istilah Efek Samping Obat (ESO). Tingginya prevalensi ESO telah meningkatkan morbiditas dan mortalitas, baik yang terjadi di rumah sakit maupun di masyarakat. ESO merupakan salah satu penyebab utama kerugian yang dialami pasien di dunia. Untuk mencegah atau mengurangi kerugian yang dialami oleh pasien, maka diperlukan peningkatan kesehatan masyarakat melalui aktivitas pemantauan yang tepat terhadap keamanan Obat.

Berbeda dengan istilah ESO yang digunakan untuk Obat, istilah yang digunakan dalam penggunaan vaksin adalah Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI). Kegiatan surveilans KIPI merupakan salah satu bagian dari kegiatan Farmakovigilans yang sangat bermanfaat dalam meningkatkan kepercayaan dan keyakinan masyarakat mengenai

keamanan vaksin serta akan membantu meningkatkan kualitas program imunisasi. Untuk mencapai tujuan ini, Farmakovigilans serta sistem pelaporan ESO dan KIPI yang efisien perlu diterapkan di semua negara.

Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan memainkan peranan penting dalam pelaporan KTD, ESO, atau KIPI. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan memerlukan pengetahuan dan keahlian yang cukup di bidang keamanan Obat, termasuk vaksin seperti pengenalan awal, manajemen, dan pelaporan masalah keamanan Obat. Maraknya isu global terhadap keamanan Obat, tidak diimbangi dengan kesadaran dan pengetahuan tentang Farmakovigilans dan pelaporan ESO di kalangan Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kualitas pelaporan ESO oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan kurang lengkap, terutama di negara-negara berkembang. Sangat direkomendasikan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan seperti dokter, dokter gigi, apoteker, bidan dan perawat untuk melaporkan seluruh kejadian tidak diinginkan yang diduga akibat reaksi Obat terutama kejadian (reaksi) yang baru dan merupakan kejadian serius.

Pelaporan KTD, ESO, dan/atau KIPI adalah ujung tombak Farmakovigilans. Pelaporan ini sangat membantu dalam mengidentifikasi reaksi yang sangat jarang atau tertunda yang tidak dapat dideteksi selama periode singkat uji klinik. Keamanan suatu Obat, termasuk vaksin dapat diketahui setelah Obat tersebut disetujui dan sepanjang siklus hidupnya dengan melakukan pelaporan. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan harus mewaspadaai setiap kejadian yang dicurigai sebagai KTD, ESO, atau KIPI serta melaporkan hal tersebut kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional BPOM untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian sinyal keamanan. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan harus memperhatikan bahwa tidak ada Obat yang aman sepenuhnya untuk semua orang, di semua tempat, dan setiap waktu.

B. Tujuan

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dalam:

1. meningkatkan kesadaran mengenai pentingnya masalah keamanan Obat;
2. meningkatkan pelaporan Efek Samping Obat (ESO) dan/atau Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi sehingga dapat diperoleh data yang baik dan cukup memadai untuk proses evaluasi untuk mengawal keamanan penggunaan Obat, termasuk vaksin di Indonesia;
3. mengurangi morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh Obat melalui deteksi awal masalah keamanan Obat pada pasien dan meningkatkan pemilihan serta penggunaan Obat yang rasional; dan
4. meningkatkan kepercayaan dan keyakinan masyarakat mengenai keamanan vaksin.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini mengatur tata cara pemantauan dan pelaporan KTD, ESO, atau KIPI yang dilakukan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan mencakup antara lain klasifikasi ESO, jenis pelaporan, waktu pelaporan, tata cara pelaporan, penilaian kausalitas dan komunikasi keamanan.

Sebagai catatan, pelaporan KIPI yang dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional adalah KIPI yang

bersumber dari imunisasi mandiri. Sedangkan untuk KIPI yang berasal dari program imunisasi, Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dapat melakukan pelaporan sesuai dengan pedoman yang diterbitkan oleh kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan dan komite nasional yang menangani KIPI.

RANCANGAN

BAB II

KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD), EFEK SAMPING OBAT (ESO), DAN KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI (KIPI)

A. Terminologi Terkait dengan Pengalaman Keamanan Klinis

1. Ketentuan Umum

Efek Samping Obat (ESO) sering disalah artikan dengan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD). Perbedaan utama antara ESO dan KTD adalah bahwa ESO terjadi pada pemberian dan dosis normal, sedangkan KTD tidak selalu berkaitan dengan efek Obat. Adanya hubungan sebab akibat berlaku pada ESO, namun tidak disyaratkan ada untuk KTD. KTD juga dapat disebabkan oleh kesalahan dalam pengobatan, yang didefinisikan oleh *National Council for Medication Error Reporting and Prevention/ NCC MERP* sebagai “kejadian yang dapat dicegah yang dapat menyebabkan atau mengarah pada penggunaan Obat yang tidak tepat atau membahayakan pasien saat Obat berada dalam kontrol Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan, pasien, atau konsumen.

Sedangkan KIPI didefinisikan sebagai setiap kejadian medis yang terjadi setelah imunisasi dan tidak selalu memiliki keterkaitan atau hubungan sebab akibat dengan vaksin. KIPI dapat berupa gejala, tanda, abnormalitas hasil pemeriksaan penunjang atau penyakit.

2. Kejadian Tidak Diinginkan Serious (KTDS)/ *Serious Adverse Event* (SAE)

Kejadian Tidak Diinginkan yang terjadi selama penggunaan Obat dapat bersifat serius dan harus segera dilaporkan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Oleh karena itu, diperlukan kriteria khusus untuk menentukan kejadian medis yang bersifat (“serius”) atau tidak terduga.

Dalam dunia medis dikenal istilah “serius” dan “parah”. Kedua istilah tersebut sering kali menimbulkan kesalahpahaman dalam penggunaannya. Istilah “parah” sering digunakan untuk menggambarkan intensitas (keparahan) dari peristiwa tertentu (seperti pada infark miokardial ringan, sedang, atau parah). Kejadian ini mungkin memiliki perbedaan kondisi medis yang relatif kecil (seperti sakit kepala parah). Hal ini tidak sama dengan “serius”, yang berdasarkan pada kondisi pasien/kesudahan kejadian tidak diinginkan yang biasanya dapat mengancam jiwa pasien atau kelainan fungsi fisiologis pasien. Tingkat keseriusan (bukan keparahan) berfungsi sebagai panduan untuk mendefinisikan kewajiban pelaporan yang sesuai dengan regulator.

KTDS meliputi semua kejadian medis pada penggunaan Obat yang menyebabkan:

- a. kematian;
- b. keadaan yang mengancam jiwa;
CATATAN: Istilah “mengancam jiwa” dalam definisi “serius” mengacu pada kejadian di mana pasien berisiko meninggal dunia pada saat kejadian; hal tersebut tidak merujuk pada suatu kejadian yang secara hipotesis mungkin menyebabkan kematian jika kejadian tersebut lebih parah.
- c. pasien memerlukan rawat inap;
- d. perpanjangan rawat inap;
- e. cacat permanen;
- f. kelainan bawaan/ cacat lahir (kelainan kongenital); dan/atau
- g. kejadian medis penting lainnya.

Pertimbangan medis dan ilmiah harus dilakukan dalam memutuskan apakah kejadian tersebut perlu segera dilaporkan, seperti kejadian medis penting yang mungkin tidak secara langsung mengancam jiwa atau mengakibatkan kematian atau memerlukan rawat inap di rumah sakit tetapi dapat membahayakan pasien atau mungkin memerlukan intervensi untuk mencegah salah satu dari akibat lainnya yang tercantum dalam definisi di atas. Hal ini biasanya juga dianggap serius.

Contoh kejadian tersebut adalah perawatan intensif di ruang gawat darurat atau di rumah untuk *bronchospasm* akibat alergi, diskrasia darah, konvulsi yang tidak berakibat rawat inap di rumah sakit, ketergantungan Obat, atau penyalahgunaan Obat-obatan (*abuse*).

3. ESO yang Dapat Diperkirakan (*Expected Adverse Drug Reaction*)
ESO yang dapat diperkirakan (*expected adverse reactions*) adalah kejadian ESO yang dapat diperkirakan dan terdokumentasi dalam informasi produk yang disetujui di Indonesia.
4. ESO yang Tidak Diperkirakan (*Unexpected Adverse Drug Reaction*)
ESO yang tidak Diperkirakan adalah reaksi merugikan yang sifat atau tingkat keparahannya tidak tercantum dalam informasi produk yang disetujui otoritas regulatori (BPOM) atau tidak dapat diperkirakan dari karakteristik Obat.
5. Kategori KIPI
Secara umum, KIPI bisa digolongkan menjadi dua, yaitu:
 - a. KIPI nonserius: setiap kejadian medis yang terjadi setelah imunisasi dan tidak menimbulkan risiko potensial pada kesehatan penerima imunisasi.
 - b. KIPI serius: setiap kejadian medis setelah imunisasi yang menyebabkan kematian, kondisi yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau menimbulkan keresahan di masyarakat.

B. Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO)

1. Klasifikasi ESO secara umum (Dosis dan Waktu Pemakaian)
 - a. TIPE A: Terkait dengan Dosis (*Augmented*)
Tipe ini merupakan perpanjangan dari efek farmakologi yang umumnya terjadi sekitar $\pm 80\%$ dari seluruh ESO. Efeknya berkaitan dengan besar dosis dan mekanisme kerja Obat. Efek Obat dapat diprediksi dan memiliki tingkat mortalitas yang rendah. Contoh dari efek samping Obat tipe ini antara lain:
 - i. Perdarahan akibat warfarin
 - ii. Hipoglikemik akibat insulin
 - iii. Konstipasi akibat pemakaian morfin
 - iv. Iritasi saluran cerna akibat pemakaian NSAID
 - v. Bronkospasme akibat Beta bloker nonselektif
 - vi. Mulut kering akibat *tricyclic antidepressants*
 - vii. Depresi pernapasan akibat opioid

Adapun penanganan untuk tipe ini antara lain menurunkan dosis Obat atau menghentikan terapi dengan Obat tersebut. Cara ini paling mudah karena mengeliminasi dosis yang menimbulkan efek samping pada pasien. Namun, jika pasien tetap harus mengkonsumsi Obat tersebut, maka harus dilakukan tatalaksana efek samping yang ditimbulkan.

- b. **TIPE B: Tidak Terkait dengan Dosis (*Bizarre*)**
 Tipe ini tidak terjadi secara umum, tidak terkait dosis dan tidak terkait mekanisme kerja Obat. Efek samping tipe B ini tidak dapat diprediksi sehingga tingkat mortalitasnya tinggi. Manajemen yang bisa dilakukan hanya dengan menghentikan penggunaan Obat dan menghindarinya di waktu mendatang. Contoh efek samping Obat tipe B antara lain:
- i. Reaksi imunologi: syok anafilaktik pada penggunaan penisilin;
 - ii. Reaksi *idiosyncratic (malignant hyperthermia)* oleh anestesi umum; dan
 - iii. Apnoe akibat suksinil kolin.
- c. **TIPE C: Terkait dengan Dosis dan Terkait dengan Waktu (*Chronic*)**
 ESO tipe C ini terkait dengan besar dosis, lama pemberian Obat (kumulatif), dan tidak umum terjadi. Efek ini disebabkan oleh penggunaan Obat jangka panjang. Penanganan yang dapat dilakukan adalah menurunkan dosis atau menghentikan pemakaian Obat yang dapat disertai efek *withdrawal*. Contoh efek samping Obat tipe C antara lain:
- i. Supresi aksis *hypothalamus pituitary adrenal* dan osteoporosis oleh kortikosteroid;
 - ii. Osteonekrosis pada pemakaian bisfosfonat; dan
 - iii. Fibrosis hepatic akibat metotreksat.
- d. **TIPE D: Terkait dengan Waktu (*Delayed*)**
 ESO tipe D lebih dikaitkan dengan waktu pemakaian Obat dan tidak umum terjadi (*uncommon*). Efeknya terjadi atau terlihat jelas setelah penggunaan Obat beberapa waktu. Efek samping obat tipe D ini sering kali tidak terselesaikan sampai tuntas. Contoh efek samping Obat tipe D, antara lain:
- i. *Carcinogenesis Tardive dyskinesia Teratogenesis Leucopenia with lomustine*; dan
 - ii. Karsinogenesis: kanker endometrium yang dapat disebabkan oleh estrogen.
- e. **TIPE E: Berhenti Menggunakan Obat (*End of Use*)**
 Jenis ESO ini tidak umum terjadi (*uncommon*). Efeknya langsung terjadi setelah pasien berhenti menggunakan Obat (*withdrawal*). Penanganan yang dapat dilakukan adalah mengurangi dosis Obat secara berangsur-angsur sampai mampu berhenti total (*tapering-off*). Contoh tipe ini antara lain:
- i. Sindrom *withdrawal* opioid
 - ii. Penghentian kortikosteroid mendadak dapat menyebabkan insufisiensi adrenal akut.
- f. **TIPE F: Kegagalan Terapi yang Tidak Diduga (*Failure*)**
 Efek ini umum terjadi disebabkan oleh kegagalan terapi. Biasanya dikaitkan dengan dosis dan sering kali akibat dari interaksi Obat. Penanganan yang dilakukan untuk efek tipe F ini adalah peningkatan dosis atau menghindari efek pemakaian bersama. Contoh efek samping Obat yang termasuk tipe F ini antara lain:
- i. dosis lazim kontrasepsi oral jadi tidak memadai ketika digunakan dengan Obat penginduksi induser enzim spesifik; dan
 - ii. resistensi terhadap agen antimikroba.

2. ESO Berdasarkan Frekuensi Kejadian

Tipe ESO yang telah dijelaskan di atas lebih menggambarkan efek berdasarkan jumlah dosis dan waktu pemakaiannya. Selain jenis tersebut, adapula kategori berdasarkan frekuensi kejadian yang dipaparkan dalam tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. ESO berdasarkan frekuensi kejadian

Kategori	Frekuensi Kejadian ESO
Sangat umum (<i>very common</i>) <i>commoncommon</i>)	$\geq 1 / 10$
Umum (<i>common</i>)	$\geq 1/100$ dan $< 1/10$
Tidak umum (<i>uncommon</i>)	$\geq 1/1000$ dan $< 1/100$
Jarang (<i>rare</i>)	$\geq 1/10.000$ dan $< 1/1000$
Sangat jarang (<i>very rare</i>)	$< 1/10.000$

3. Cara Mengidentifikasi ESO

ESO dapat timbul melalui mekanisme fisiologis dan patologis yang sama dengan mekanisme terjadinya suatu penyakit, terkadang sulit dan hampir tidak mungkin membedakannya. Namun demikian, langkah- langkah yang dapat dilakukan untuk membantu dalam mengkaji kemungkinan suatu ESO sebagai berikut:

- a. Memastikan bahwa Obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien sesuai dengan dosis yang dianjurkan.
- b. Memverifikasi onset (mulai terjadinya) ESO yang dicurigai terjadi setelah Obat dikonsumsi, bukan sebelumnya dan diskusikan dengan cermat apa saja yang dirasakan oleh pasien setelah mengkonsumsi Obat tersebut.
- c. Menentukan interval waktu antara awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO.
- d. Mengevaluasi ESO yang dicurigai setelah menghentikan pemakaian Obat atau menurunkan dosisnya dan selalu mengawasi keadaan pasien. Jika memungkinkan, mulai kembali pengobatan dengan Obat yang sama dan lakukan pengawasan keberulangan terjadinya ESO apapun.
- e. Menganalisa kemungkinan penyebab lainnya (selain Obat) yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut.
- f. Menggunakan laporan studi terkini dan relevan serta pengalaman sebagai layanan kesehatan mengenai Obat dan ESO kemudian lakukan verifikasi apakah terdapat laporan sebelumnya yang menyimpulkan hubungan antara Obat dengan ESO tersebut. Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional BPOM merupakan sumber informasi yang dapat membantu untuk mengetahui informasi mengenai ESO.

C. Klasifikasi KIPI

Berdasarkan hubungannya dengan imunisasi yang diberikan, KIPI diklasifikasikan menjadi:

1. Konsisten:
 - a. Reaksi terkait produk vaksin: KIPI yang disebabkan atau dipicu oleh vaksin karena satu atau lebih sifat bawaan dari produk vaksin.
 - b. Reaksi terkait *defect* kualitas vaksin: KIPI yang disebabkan atau dipicu oleh *defect* kualitas produk vaksin, termasuk alat atau bahan

pemberian vaksin (seperti *dropper*, pelarut, atau *prefilled syringe*) sebagaimana disediakan oleh produsen.

- c. Reaksi terkait kekeliruan prosedur imunisasi: KIPI yang disebabkan oleh penanganan, peresapan, atau pemberian vaksin yang tidak tepat, dan dengan demikian berdasarkan sifatnya dapat dicegah.
 - d. Reaksi kecemasan terkait imunisasi/*Immunization Stress-Related Responses* (ISRR).
2. *Indeterminate*:
 - a. Hubungan temporal konsisten tetapi tidak ada cukup bukti definitif bahwa vaksin menyebabkan peristiwa tersebut. Perlu dipertimbangkan untuk investigasi lebih lanjut, terutama vaksin baru.
 - b. Terdapat faktor-faktor yang konsistensinya dengan vaksin bertentangan dalam laporan KIPI ini; sebagian data konsisten dengan faktor yang terbukti berhubungan dengan vaksin, namun sebagian lagi inkonsisten.
 3. Inkonsisten (koinsiden): KIPI yang muncul secara kebetulan akibat kondisi penyerta atau riwayat penyakit sebelumnya atau penyebab lain di luar vaksin.
 4. *Unclassifiable*: Jika data tidak memadai atau tidak lengkap, KIPI dapat dianggap tidak memenuhi syarat untuk pengkajian kausalitas atau tidak dapat diklasifikasikan.

BAB III PENILAIAN KAUSALITAS

A. Latar Belakang

Farmakovigilans mencakup laporan mengenai KTD yang diduga diakibatkan oleh penggunaan Obat dan KIPI yang diduga disebabkan oleh vaksin. KTD seringkali tidak spesifik diakibatkan oleh satu Obat kecuali pada tes kulit untuk mendeteksi alergi. Disamping itu, aktivitas *rechallenge* juga seringkali terbentur alasan etis. Oleh karena itu, dalam serangkaian pengobatan seringkali dijumpai penggunaan banyak Obat dan timbulnya KTD. Selain itu, KTD juga seringkali sulit dibedakan dengan perjalanan penyakitnya.

Dalam praktik klinisnya, hubungan antara penggunaan Obat dengan KTD serta penggunaan vaksin dengan KIPI dapat merupakan hubungan kausal yang 'sangat pasti berhubungan' (*certain*) atau 'kemungkinan besar tidak terjadi' (*unlikely*); sebagian besar berada pada level di antara yang ekstrem tersebut, yaitu: 'belum pasti terjadi' (*possible*) atau 'dapat terjadi' (*probable*).

Dalam upaya memecahkan masalah ini banyak sistem telah dikembangkan dalam rangka melakukan penilaian kausalitas yang terstruktur. Namun, tidak ada sistem yang secara sempurna menghasilkan estimasi kuantitatif kemungkinan hubungan yang tepat dan andal. Namun demikian, penilaian kausalitas telah menjadi prosedur rutin yang umum dalam Farmakovigilans.

Tabel 2. Kemampuan dan keterbatasan penilaian kausalitas pada pengkajian laporan ESO

Apa yang dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas	Apa yang tidak dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas
Mengurangi perbedaan pendapat di antara para evaluator	Memberikan pengukuran kuantitatif yang akurat tentang kemungkinan adanya hubungan
Klasifikasi kemungkinan adanya hubungan	Membedakan kasus yang valid dan yang tidak valid
Tandai setiap laporan kasus	Membuktikan hubungan antara obat dan kejadian
Pengkajian secara ilmiah	Menghitung kontribusi Obat dalam perkembangan kejadian tidak diinginkan
	Mengubah ketidakpastian menjadi kepastian

B. Informasi yang diperlukan saat penilaian kausalitas

1. Kriteria Dasar untuk Penilaian Kausalitas
 - a. Farmakologi dan pengetahuan sebelumnya tentang ESO.
 - b. Terdapat hubungan waktu antara terjadinya KTD dan penggunaan Obat.
 - c. Dapat dijelaskan secara medis/biologis.
 - d. Kemungkinan atau pengecualian penyebab lain.
 - e. Melakukan analisis semua yang ada dalam laporan dan mencatat data yang tidak ada dalam laporan
2. Kriteria Penting untuk Kausalitas
 - a. Indikasi produk; durasi penggunaan Obat

- b. Hubungan sementara KTD dengan penggunaan Obat
 - i. Terjadinya KTD = “*challenge*”
 - ii. Tidak ada KTD saat Obat dihentikan = positif “*de-challenge*”
 - iii. Munculnya kembali KTD apabila Obat diberikan kembali = positif “*re-challenge*”
 - c. Paparan sebelumnya = “*pre-challenge*: (paparan sebelumnya terhadap Obat yang dicurigai)
 - i. “*Pre-challenge*” yang positif = KTD terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar Obat
 - ii. “*Pre-challenge*” yang negatif = KTD tidak terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar Obat
3. Cara Menentukan Kausalitas
- a. Metode yang digunakan untuk menentukan hubungan sebab akibat:
 - i. Penilaian Klinis
Penilaian klinis dilakukan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan yang berpengalaman (biasanya dokter) dalam pengambilan keputusan.
 - ii. Algoritma
Menggunakan metode penilaian kausalitas yang terpercaya seperti, metode WHO-*Uppsala Monitoring Centre* (UMC) atau algoritma Naranjo.
 - iii. Metode lainnya seperti Probabilistik, analisis Bayesian.
Beberapa metode statistik lainnya jarang digunakan karena membutuhkan lebih banyak data atau data yang “introspektif” - sehingga kurang praktis.
 - b. Metode Algoritma untuk Penilaian Kausalitas
 - i. Penilaian kausalitas menggunakan WHO-UMC
Sistem WHO-UMC dikembangkan oleh WHO dan digunakan oleh banyak pusat Farmakovigilans di negara-negara anggotanya. Metode ini disusun sebagai panduan praktis untuk penilaian kausalitas laporan ESO.
Metode ini pada dasarnya merupakan penilaian gabungan dengan mempertimbangkan aspek farmakologi klinis dari riwayat kasus dan kualitas dokumentasi serta pengamatan. Karena Farmakovigilans terutama berkaitan dengan deteksi KTD yang tidak diketahui dan tidak terduga, kriteria lain seperti pengetahuan sebelumnya dan peluang statistik memainkan peran yang kurang menonjol dalam sistem. Definisi operasional tentang tingkatan hubungan kausal sangat penting untuk meminimalisasi perbedaan penilaian individu. Terdapat algoritma lain yang sangat kompleks atau terlalu spesifik untuk penggunaan secara umum. Metode ini memberikan panduan dengan definisi yang secara umum mudah dipahami untuk memilih satu kategori tingkatan hubungan kausal dari yang lain.

Tabel 3. Kategori Kausalitas WHO –UMC

Jenis Hubungan Kausal	Kriteria Penilaian*
Sangat pasti berhubungan dengan penggunaan Obat (<i>certain</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan Obat - Tidak bisa dijelaskan oleh penyakit atau Obat lain

Jenis Hubungan Kausal	Kriteria Penilaian*
	<ul style="list-style-type: none"> - Respons terhadap penghentian penggunaan Obat (<i>withdrawal</i>) yang masuk akal (secara farmakologis, patologis) - Kejadian atau fenomena farmakologis yang pasti (yaitu gangguan medis objektif dan spesifik atau fenomena farmakologis yang diakui) - <i>Re-challenge</i> positif
Dapat terjadi (<i>probable</i>)/ kemungkinan besar berhubungan dengan penggunaan Obat (<i>likely</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan Obat - Kemungkinan tidak disebabkan oleh penyakit atau Obat lain - Respons terhadap penghentian penggunaan Obat (<i>withdrawal</i>) yang masuk akal secara klinis - <i>Re-challenge</i> tidak diperlukan
Belum pasti berhubungan dengan penggunaan Obat (<i>possible</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan Obat - Masih mungkin disebabkan penyakit atau Obat lain - Informasi tentang penghentian penggunaan Obat (<i>withdrawal</i>) mungkin kurang atau tidak jelas
Kemungkinan besar tidak berhubungan dengan penggunaan Obat (<i>unlikely</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal mustahil memiliki hubungan waktu dengan penggunaan Obat (tetapi bukan tidak mungkin) - Penyakit atau Obat lain mungkin menyebabkan KTD ini
Bersyarat/Tidak Terklasifikasi (<i>Conditional/Unclassified</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Kelainan uji laboratorium - Diperlukan lebih banyak data untuk penilaian yang tepat, atau - Data dan pemeriksaan lanjutan diperlukan
Tidak dapat dinilai/Tidak dapat diklasifikasikan (<i>Un- assessable/ Unclassifiable</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Laporan mengenai KTD namun tidak dapat dinilai karena informasi tidak mencukupi atau bertentangan - Data tidak dapat ditambah atau diverifikasi

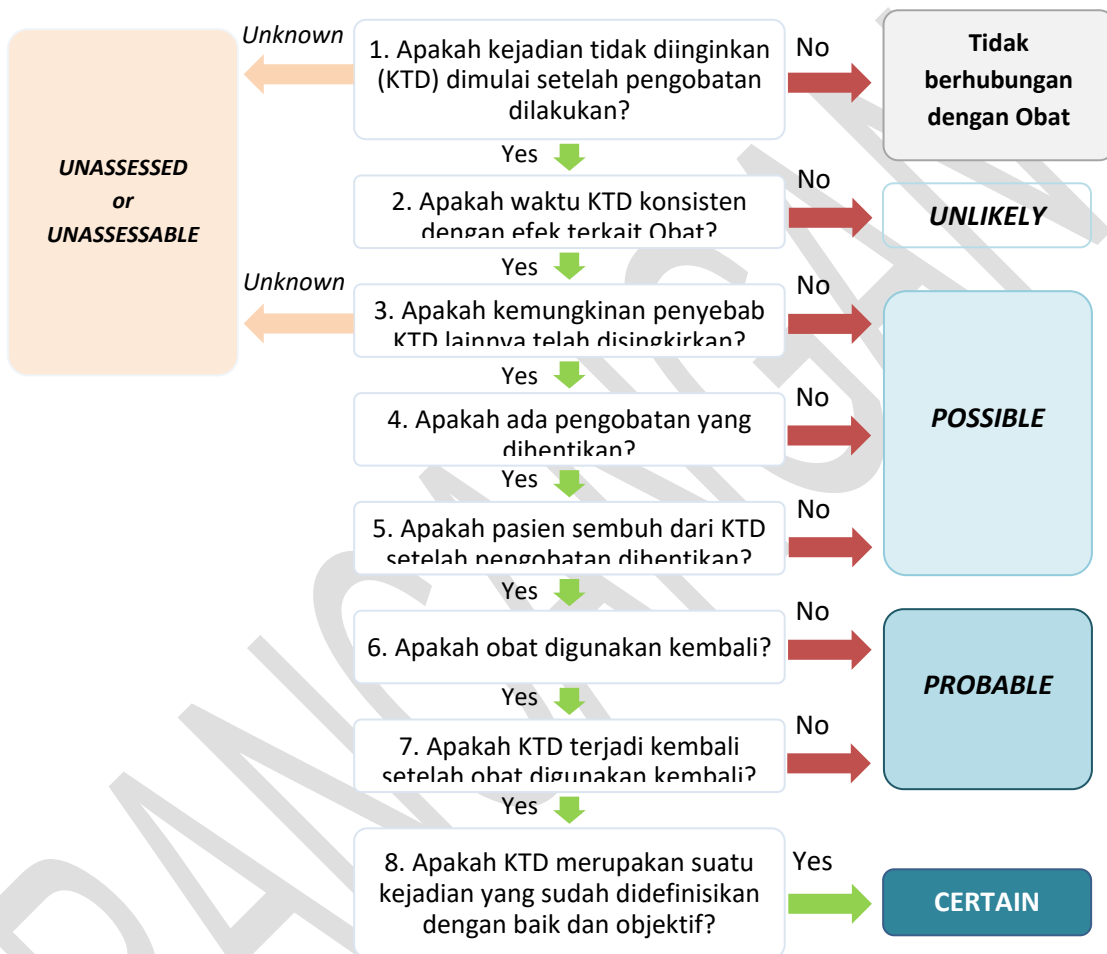
*Semua butir harus dipenuhi

Sistem WHO-UMC untuk penilaian kausalitas kasus terstandarisasi

- | | | |
|--|---|---------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sangat pasti terjadi (<i>certain</i>) 2. Dapat terjadi (<i>probable</i>) 3. Belum pasti terjadi (<i>possible</i>) | } | Terkait dengan Obat |
|--|---|---------------------|

- | | |
|---|---|
| <p>4. Kemungkinan besar ▼ tidak terjadi</p> <p>5. Tidak dinilai (<i>unassessed</i>)</p> <p>6. Tidak dapat dinilai (<i>unassessable</i>)</p> | <p>Tidak terkait dengan Obat (<i>unlikely</i>)</p> <p>} Informasi tidak cukup untuk menilai adanya hubungan</p> |
|---|---|

DIAGRAM ALIR PENILAIAN KAUSALITAS



ii. Penilaian Kausalitas Naranjo

- 1) Algoritma Naranjo dikembangkan pada tahun 1991 oleh Naranjo et al., dari Universitas Toronto dan sering disebut sebagai Skala Naranjo. Skala ini dikembangkan untuk membantu standarisasi penilaian kausalitas untuk semua ESO. Skala ini juga dirancang untuk digunakan dalam uji coba berpembandingan dan studi registrasi Obat baru, bukan dalam praktik klinis rutin. Meskipun demikian, hal ini sederhana untuk diterapkan dan digunakan secara luas.
- 2) Kuisioner yang dirancang oleh Naranjo et al., untuk menentukan kemungkinan apakah ESO benar-benar disebabkan oleh Obat daripada akibat faktor-faktor lain. Probabilitas diberikan melalui skor yang disebut sangat pasti, dapat terjadi, belum pasti terjadi atau diragukan

Algoritma Naranjo

1. Apakah ada laporan ESO yang serupa?
Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
2. Apakah ESO terjadi setelah pemberian Obat yang dicurigai?
Ya (+2) Tidak (-1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
3. Apakah ESO membaik setelah obat dihentikan atau Obat antagonis khusus diberikan?
Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
4. Apakah ESO terjadi berulang setelah Obat diberikan kembali?
Ya (+2) Tidak (-1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
5. Adakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadi ESO?
Ya (-1) Tidak (+2) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
6. Apakah ESO muncul kembali ketika plasebo diberikan?
Ya (-1) Tidak (+1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
7. Apakah Obat yang dicurigai terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?
Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
8. Apakah ESO bertambah parah ketika dosis Obat ditingkatkan, atau menjadi ringan ketika Obat diturunkan dosisnya?
Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
9. Apakah pasien pernah mengalami ESO yang sama atau dengan Obat yang mirip sebelumnya?
Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
10. Apakah ESO dapat dikonfirmasi dengan bukti objektif?
Ya (+1) No. (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)

Tabel 4. Algoritma Naranjo - Skala Probabilitas ESO

Nilai	Interpretasi atas nilai
Nilai keseluruhan ≥ 9	Sangat pasti (<i>Definite/Highly Probable</i>). Reaksinya (1) Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah Obat atau di mana tingkat Obat toksik telah ditetapkan dalam cairan atau jaringan tubuh, (2) Mengikuti respons yang diketahui terhadap Obat yang dicurigai, dan (3) Dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan Obat dan muncul kembali pada paparan ulang
Nilai keseluruhan 5 hingga 8	Dapat terjadi (<i>Probable</i>). Reaksinya (1) Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah Obat, dan (2) Mengikuti respons yang diketahui terhadap Obat yang dicurigai, (3) Dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan Obat tetapi tidak oleh paparan Obat, dan (4) Tidak dapat dijelaskan secara wajar oleh karakteristik penyakit pasien yang diketahui.

Nilai	Interpretasi atas nilai
Nilai keseluruhan 1 hingga 4	Belum pasti terjadi (<i>Possible</i>). Reaksinya (1) Mengikuti urutan temporal setelah Obat dan (2) Kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap Obat yang dicurigai, dan (3) Dapat dijelaskan oleh karakteristik penyakit pasien.
Nilai keseluruhan ≤ 0	Diragukan (<i>Doubtful</i>) Reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain Obat

Respons “tidak tahu” harus digunakan dengan bijaksana dan hanya jika kualitas data tidak memungkinkan jawaban “Ya” atau “Tidak”. “Tidak tahu” dapat diterapkan jika informasi tersebut tidak tersedia dan juga jika pertanyaannya tidak dapat diterapkan pada kasus tersebut. Ketika lebih dari satu Obat terlibat atau dicurigai, Skala Probabilitas ESO biasanya diterapkan secara terpisah untuk masing-masing etiologi yang mungkin, dan Obat dengan skor tertinggi harus dianggap sebagai penyebab. Selain itu, potensi interaksi harus dievaluasi.

Pertanyaan 1

Apakah ada laporan ESO yang serupa? Jawaban “Ya” (+1) berlaku jika telah ada dua atau lebih laporan yang terpublikasi di mana reaksi merugikan telah dijelaskan secara rinci atau jika reaksi merugikan terdaftar dalam sumber yang dapat diandalkan, seperti buku literatur medis, ulasan artikel ilmiah tentang Obat atau reaksi yang merugikan, atau informasi produk. Tanggapan “Tidak” berlaku ketika peristiwa buruk belum dijelaskan sebelumnya atau jika hanya satu laporan yang telah terpublikasi. Atau jika laporan yang dipublikasikan tidak meyakinkan. Jawaban “Tidak tahu” hanya berlaku ketika tidak ada informasi, belum tersedia untuk jangka waktu yang memadai atau belum pernah dievaluasi sebelumnya untuk reaksi yang merugikan ini. Nilai yang diberikan untuk “Tidak” dan “Tidak tahu” adalah sama (0), jadi tidak penting untuk memutuskan antara dua jawaban ini.

Pertanyaan 2.

Apakah ESO terjadi setelah pemberian Obat yang dicurigai? Pertanyaan ini mengevaluasi hubungan temporal antara reaksi dan pemberian Obat. Jawaban “Ya” (+2) berlaku jika ada bukti pasti bahwa reaksi terjadi setelah Obat dimulai. “Tidak” (-1) berlaku ketika reaksi terjadi sebelum dosis pertama Obat. “Tidak tahu” (0) berlaku jika informasi tidak tersedia atau tidak jelas.

Pertanyaan 3.

Apakah ESO membaik setelah Obat dihentikan atau Obat antagonis khusus diberikan? Pertanyaan ini mengevaluasi respons terhadap penolakan atau penghentian pengobatan. Jawaban “Ya” (+1) berlaku jika reaksi berkurang atau menghilang kapan saja setelah menghentikan pengobatan,

atau jika reaksi menghilang setelah pemberian antagonis farmakologis tertentu (misalnya, antikolinergik yang diberikan untuk reaksi kolinergik terhadap physostigmine). Jawaban “Tidak” (0) berlaku jika reaksi tidak membaik atau membaik sebagai respons terhadap terapi nonspesifik atau penangkal Obat atau perawatan lain dari penyakit yang mendasarinya. Jawaban “Tidak tahu” (0) berlaku jika Obat tidak dihentikan atau perjalanan selanjutnya tidak diketahui, tidak meyakinkan atau tidak jelas.

Pertanyaan 4.

Apakah ESO terjadi berulang setelah Obat diberikan kembali. Pertanyaan ini mengevaluasi respons terhadap *re-challenge* atau paparan ulang. Jawaban “Ya” (+2) menunjukkan bahwa ada kemunculan kembali atau pemburukan reaksi ketika Obat dimulai kembali dalam dosis yang sama dan dengan alur yang sama. Skala Naranjo juga memungkinkan untuk “Ya” jika hubungan sebab akibat diketahui dengan baik dan *re-challenge* tidak dapat dilakukan karena alasan klinis atau etika. Jawaban “Tidak” (-1) hanya berlaku jika *re-challenge* dilakukan, tetapi peristiwa buruk tidak muncul kembali atau memburuk. Jawaban “Tidak tahu” (0) berlaku jika *re-challenge* tidak dilakukan atau informasi tentang *re-challenge* tidak tersedia atau reaksinya ambigu.

Pertanyaan 5.

Adakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadi ESO? Pertanyaan ini menilai penjelasan alternatif untuk KTD yang terjadi. Karena reaksi sering tidak spesifik dan dapat menjadi manifestasi dari perjalanan penyakit atau penyakit atau kondisi bersamaan yang tidak berhubungan, diagnosis lain perlu dipertimbangkan dan dikecualikan. Jawaban “Tidak” (+2) berlaku jika penyebab alternatif telah dikeluarkan, berdasarkan evaluasi yang sistematis dan lengkap, sehingga melibatkan Obat lebih kuat. Faktor risiko atau kerentanan bukanlah jalan alternatif. Jawaban “Ya” (-1) berlaku ketika ada penyebab atau penjelasan alternatif. “Tidak tahu” (0) berlaku jika investigasi penyebab lain tidak lengkap, tidak konklusif, atau tidak dilakukan.

Pertanyaan 6.

Apakah ESO muncul kembali ketika plasebo diberikan? Jawaban “Ya” (-1) berlaku jika reaksi berkurang/membaik saat Obat dihentikan dan ada kemunculan kembali kejadian merugikan setelah pemberian plasebo (*single* atau *double blind*). Jawaban “Tidak” (+1) berlaku jika reaksi tidak muncul kembali atau memburuk setelah pemberian plasebo. “Tidak tahu” (0) berlaku jika tantangan plasebo tidak dilakukan atau hasilnya tidak meyakinkan.

Pertanyaan 7.

Apakah Obat yang dicurigai terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? Pertanyaan ini berlaku khusus untuk kejadian merugikan yang tergantung dosis ketika darah, urin, jaringan atau konsentrasi spesimen Obat lain tersedia. Jawaban “Ya” (+1)

berlaku jika konsentrasinya berada dalam dosis toksik atau di atas dosis terapi yang diterima. “Tidak” (0) berlaku jika konsentrasinya di bawah dosis toksik. Jawaban “Tidak tahu” (0) berlaku jika tingkat Obat tidak tersedia atau tidak meyakinkan.

Pertanyaan 8.

Apakah ESO bertambah parah ketika dosis Obat ditingkatkan, atau menjadi ringan ketika Obat diturunkan dosisnya? Pertanyaan ini mengevaluasi hubungan respons dosis Obat dan reaksi yang merugikan. “Ya” (+1) berlaku jika kejadian merugikan lebih parah atau memburuk ketika dosis Obat ditingkatkan, atau menjadi berkurang parahnya dan membaik ketika dosis dikurangi. “Tidak” (0) berlaku jika tidak ada perubahan yang cukup besar dalam keparahan kejadian merugikan dengan modifikasi dosis. “Tidak tahu” (0) berlaku jika dosis atau rejimen tidak diubah atau informasinya tidak tersedia atau tidak meyakinkan.

Pertanyaan 9.

Apakah pasien pernah mengalami ESO yang sama atau dengan Obat yang mirip sebelumnya? Pertanyaan ini diarahkan pada riwayat medis sebelumnya dari reaksi yang merugikan terhadap Obat yang sama atau mirip secara struktural. “Ya” (+1) berlaku ketika ada dokumentasi dari reaksi serupa sebelumnya terhadap Obat tertentu atau Obat sejenis. “Tidak” (0) berlaku ketika pasien tidak memiliki paparan sebelumnya dengan Obat yang sama atau ketika pasien tidak mengalami KTD pada paparan sebelumnya terhadap Obat yang sama atau sejenis. “Tidak tahu” (0) berlaku ketika tidak ada informasi tentang reaksi sebelumnya atau informasi tersebut tidak meyakinkan.

Pertanyaan 10

Apakah ESO dapat dikonfirmasi dengan bukti objektif? Pertanyaan terakhir menilai kualitas data di mana suatu KTD dinilai. “Ya” (+1) menunjukkan bahwa ada dokumentasi uji laboratorium tentang kejadian merugikan atau bahwa kejadian tersebut diamati secara langsung oleh orang yang memenuhi syarat (misalnya, ruam kulit dijelaskan dalam catatan perawatan atau catatan dokter). Jawaban “Tidak” (0) berlaku ketika tes laboratorium atau dokumentasi klinis langsung tidak dapat memverifikasi reaksi. “Tidak tahu” (0) berlaku jika tidak ada informasi spesifik yang tersedia (tidak ada pengujian laboratorium, tidak ada deskripsi klinis) atau informasi tersebut tidak dapat disimpulkan. Nilai yang diberikan untuk “Tidak” dan “Tidak tahu” adalah sama (0), jadi tidak penting untuk memutuskan antara dua jawaban ini.

iii. Kriteria Hill

Selain WHO-UMC dan Naranjo, kriteria Hill atau dikenal sebagai kriteria sebab akibat Hill, adalah sekelompok kondisi minimal yang diperlukan untuk memberikan bukti yang memadai tentang hubungan sebab akibat antara kejadian dan konsekuensi, yang dibuat oleh ahli epidemiologi Inggris Sir Austin Bradford Hill (1897 - 1991) pada tahun 1965. Kriteria menilai kausalitas dari berbagai

sumber informasi menggunakan parameter kekuatan asosiasi, temporalitas, konsistensi, masuk akal teoritis, koherensi, spesifisitas penyebabnya, hubungan respons dosis, bukti eksperimental, analogi.

- c. Kendala dalam melakukan penilaian kausalitas dapat disebabkan oleh:
- i. informasi tidak lengkap;
 - ii. polifarmasi;
 - iii. variabilitas respon klinis;
 - iv. KTD menyerupai perjalanan penyakit utama;
 - v. penyakit kambuhan; dan/atau
 - vi. penilaian klinis dari sudut pandang yang berbeda.

RANCANGAN

BAB IV PELAPORAN

A. Pelaporan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan

Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan (termasuk dokter, dokter spesialis, dokter gigi, apoteker, perawat, bidan dan tenaga kesehatan lainnya) diminta untuk melaporkan dugaan KTD dan/atau KIPI yang diperoleh dari praktik pelayanan klinis. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan sangat dihimbau untuk melaporkan semua dugaan reaksi baik terhadap Obat yang baru memiliki izin edar, obat yang dalam studi pemantauan tambahan dan reaksi yang dicurigai dari penggunaan vaksin atau Obat-obatan yang digunakan dalam kondisi kehamilan. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan memainkan peran penting dalam Farmakovigilans. Keterbatasan pada uji klinik memberikan konsekuensi bahwa ketika Obat pertama kali dipasarkan, informasi mengenai efikasi akan lebih banyak dibandingkan dengan informasi mengenai profil keamanannya. Oleh karena itu, pengawasan setelah pemasaran sangat penting untuk membantu identifikasi masalah keamanan Obat yang tidak terdeteksi selama evaluasi sebelum pemasaran.

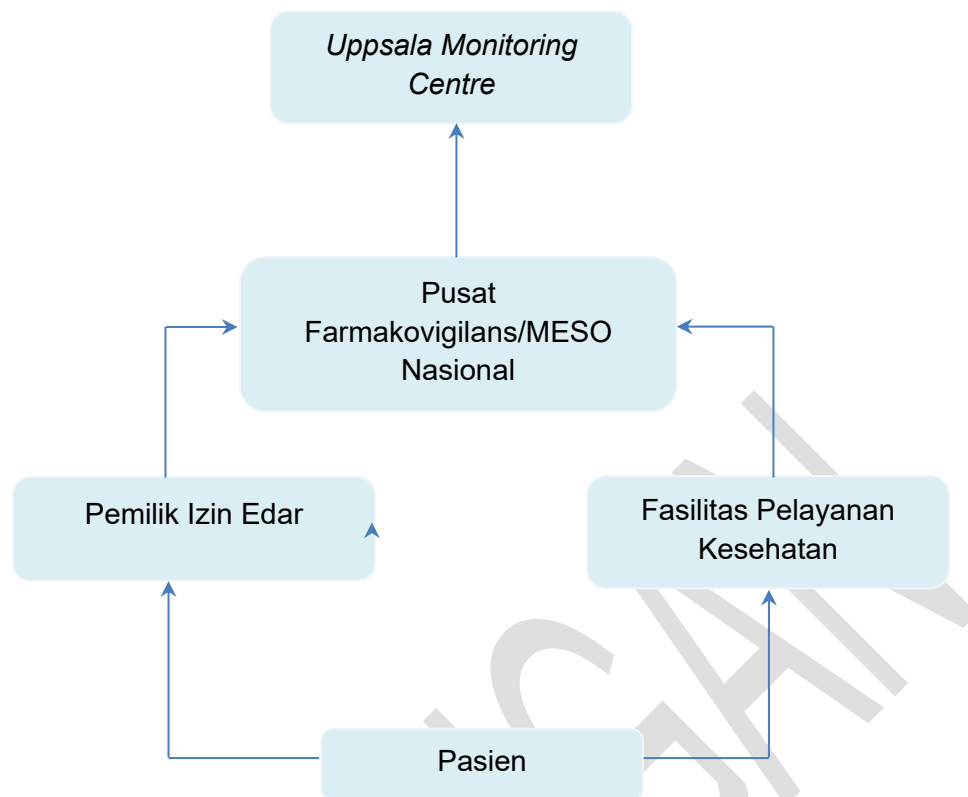
Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI digunakan dalam aktivitas Farmakovigilans untuk menghasilkan hipotesis dan sinyal tentang potensi bahaya Obat dipasarkan yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI yang dicurigai sangat berguna dalam mengidentifikasi reaksi yang jarang atau tertunda. Hal ini memberikan informasi bahwa sistem pemantauan keamanan Obat dapat dilakukan sepanjang siklus hidupnya. Dengan demikian, penilaian keamanan Obat harus dianggap sebagai bagian yang tidak terpisahkan dari praktik klinis sehari-hari bagi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan. Sangat penting bagi para Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan untuk mengetahui profil toksisitas Obat, untuk selalu waspada terhadap terjadinya KTD yang tidak terduga dan untuk melaporkan dugaan KTD tersebut kepada Kepala Badan dan/atau Pemilik Izin Edar untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian yang tepat waktu dan akurat dari signal keamanan Obat.

B. Pelaporan yang dilakukan Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan

Berikut adalah kondisi dimana Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan harus menyampaikan laporan KTD, ESO, dan/atau KIPI:

1. Seluruh KTD, ESO, dan/atau KIPI serius dan nonserius
2. Peningkatan frekuensi KTD, ESO, dan/atau KIPI yang sama.
3. Semua KTD, ESO, dan/atau KIPI mencurigakan yang terkait dengan interaksi Obat dengan Obat, Obat dengan makanan, atau Obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal).
4. KTD, ESO, dan/atau KIPI yang terjadi pada kondisi khusus, seperti penyalahgunaan Obat (*abuse*), atau penggunaan Obat pada kehamilan dan selama menyusui.
5. KTD, ESO, dan/atau KIPI yang dicurigai berhubungan dengan penghentian suatu Obat.
6. KTD, ESO, dan/atau KIPI yang terjadi karena overdosis atau kesalahan pengobatan.
7. Jika terdapat kurangnya efikasi/kemanfaatan suatu Obat (*lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan terhadap cacat mutu Obat (*pharmaceutical defects*) yang mempengaruhi keamanan Obat.

Alur Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

Pengamatan Lainnya

Terdapat beberapa kondisi yang menjadikan suatu kasus “serius” mungkin memerlukan komunikasi cepat kepada BPOM. Penilaian medis dan ilmiah yang sesuai harus diterapkan untuk setiap kasus. Secara umum, informasi tersebut mungkin secara signifikan dapat mempengaruhi penilaian terhadap risiko manfaat dari Obat atau sebagai pertimbangan perubahan dalam penggunaan produk. Hal ini dicontohkan sebagai berikut:

1. Untuk KTD yang “diduga” serius, peningkatan frekuensi kejadian dinilai menjadi hal penting secara klinis.
2. Suatu bahaya yang signifikan terhadap populasi pasien, seperti kurangnya efikasi atau kemanfaatan dari Obat yang digunakan untuk mengobati penyakit yang mengancam jiwa.

Laporan harus diserahkan dengan kriteria pelaporan minimal sebagai berikut:

1. Informasi pasien
 - a) Identitas pasien
 - b) Usia dan atau tanggal dan tahun lahir
 - c) Jenis kelamin
 - d) Berat badan
2. Informasi Obat yang dicurigai
 - a) Nama Obat (zat aktif dan nama dagang)
 - b) Dosis, frekuensi dan rute pemberian Obat
 - c) Tanggal mulai penggunaan Obat
 - d) Indikasi penggunaan Obat
 - e) Informasi kejadian KTD membaik setelah Obat dihentikan atau dikurangi dosisnya
 - f) Nomor bets
 - g) Informasi apakah KTD muncul ketika Obat diberikan kembali
 - h) Obat yang dikonsumsi bersama Obat yang dicurigai beserta tanggal mulai mengkonsumsi Obat tersebut

3. Informasi pelapor
 - a) Nama, alamat dan nomor telepon
 - b) Pekerjaan/ profesi
4. Manifestasi KTD yang terjadi
 - a) Tanggal terjadinya KTD
 - b) Tanggal dilaporkan
 - c) Hasil tes laboratorium atau tes lainnya yang sesuai jika ada
 - d) Informasi/ riwayat pasien yang relevan lainnya
 - e) Kesudahan efek samping
5. Dugaan hubungan kausalitas, jika tersedia.
6. Informasi lain sebagai tindak lanjut harus secara aktif disampaikan pada saat informasi tersebut tersedia.

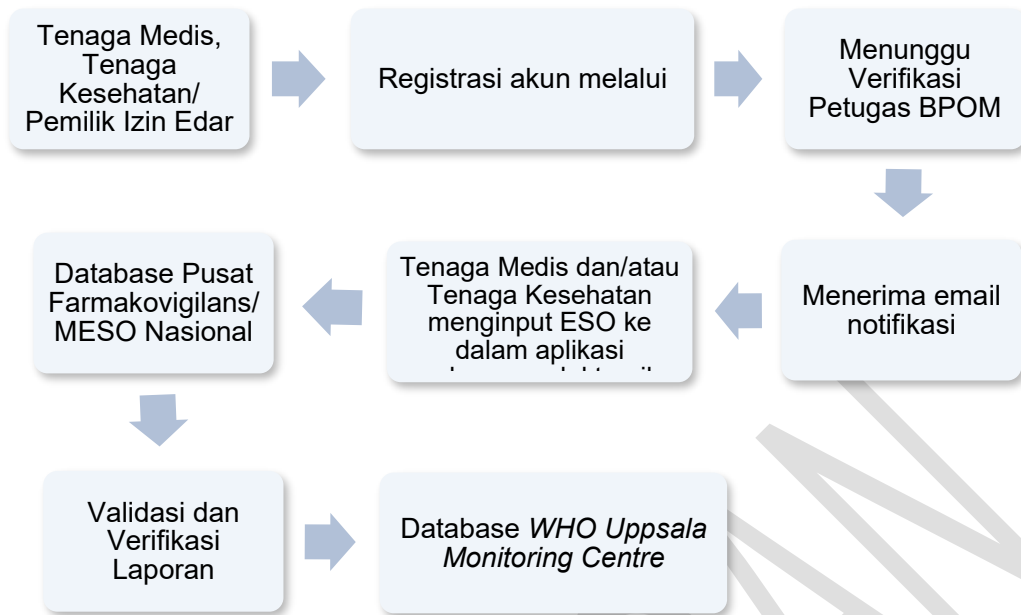
C. Kerangka Waktu Pelaporan

Pelaporan KTD, ESO, atau KIPI dari Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dilakukan sesegera mungkin setelah terjadi KTD, ESO, dan/atau KIPI.

D. Tata Cara Pelaporan

Setiap kejadian yang dicurigai sebagai KTD, ESO, dan/atau KIPI dilaporkan menggunakan Formulir Pelaporan KTD, ESO dan/atau KIPI. Apapun bentuk atau format yang digunakan, penting agar elemen informasi/kriteria minimal pelaporan dimasukkan dalam pelaporan KTD, ESO, atau KIPI, baik dalam tampilan daftar informasi maupun naratif. Sangat diharapkan bahwa semua elemen data dalam formulir pelaporan harus dipenuhi. Jika beberapa informasi belum tersedia saat pelaporan, maka diperlukan upaya untuk memperolehnya. Semua laporan tersebut harus dikirim kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Setiap Kejadian yang dicurigai sebagai KTD, ESO, dan/atau KIPI dilaporkan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan secara mandiri atau kolaboratif dengan Tim di Fasilitas Pelayanan Kesehatan kepada Kepala Badan melalui Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional BPOM dan/atau melalui Pemilik Izin Edar secara elektronik dan nonelektronik.

Diagram Alur Pelaporan ESO secara elektronik melalui aplikasi pelaporan

BAB V KOMUNIKASI KEAMANAN

A. Pendahuluan

Penyampaian informasi keamanan kepada pasien, Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan adalah tanggung jawab kesehatan masyarakat dan sangat penting untuk mencapai tujuan Farmakovigilans dalam hal mempromosikan penggunaan Obat-obatan dan/atau vaksin secara rasional, aman dan efektif, mencegah bahaya dari KTD, meminimalkan risiko dan berkontribusi pada perlindungan kesehatan pasien dan masyarakat.

Komunikasi keamanan adalah istilah luas yang mencakup berbagai jenis informasi tentang Obat dan/atau vaksin, termasuk informasi wajib sebagaimana yang terkandung dalam informasi produk [yaitu: ringkasan karakteristik produk (*summary of product characteristic*/SmPC), brosur (*package leaflet*/PL) dan label kemasan] dan laporan penilaian masyarakat. Pedoman ini berfokus pada komunikasi 'informasi keamanan baru yang penting', yang berarti informasi baru tentang risiko Obat yang sebelumnya diketahui atau tidak diketahui yang memiliki atau dapat berdampak pada risiko-manfaat atas Obat dan ketentuan penggunaannya. Kecuali dinyatakan lain, maka istilah 'komunikasi keamanan' dalam pedoman ini harus dibaca sebagai merujuk pada informasi keamanan yang baru.

Tingkat kepentingan masyarakat yang tinggi diantisipasi ketika masalah keamanan baru muncul dan pesan yang jelas dan konsisten disediakan di seluruh negara pada waktu yang tepat.

Komunikasi informasi keamanan baru yang penting pada Obat harus mempertimbangkan pandangan dan harapan pihak yang berkepentingan, termasuk pasien, Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan, dengan mempertimbangkan ketentuan hukum dan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

B. Tujuan Komunikasi Keamanan

Komunikasi keamanan bertujuan untuk:

1. Memberikan informasi secara tepat waktu dan berbasis bukti ilmiah tentang penggunaan Obat, termasuk vaksin yang aman dan efektif.
2. Memfasilitasi perubahan pada praktik layanan kesehatan (termasuk praktik pengobatan sendiri/ swamedikasi) jika diperlukan.
3. Perubahan sikap, keputusan dan perilaku pada penggunaan Obat, termasuk vaksin.
4. Mendukung perilaku untuk meminimasi risiko.
5. Memfasilitasi keputusan berdasarkan informasi tentang penggunaan obat secara rasional.
6. Selain hal tersebut di atas, komunikasi keamanan yang efektif dan berkualitas dapat mendukung kepercayaan masyarakat terhadap sistem regulatori.

C. Target Audiens

Target audiens utama untuk komunikasi keamanan yang dipublikasikan oleh BPOM dan Pemilik Izin Edar adalah pasien, Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan yang menggunakan (yaitu meresepkan, menangani, mengeluarkan, menggunakan atau mengambil) Obat.

Sebagai target audiens utama, Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan berperan penting dalam memastikan bahwa Obat yang

digunakan efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan untuk mengambil tindakan yang tepat untuk meminimalkan risiko dan memberikan informasi yang jelas dan berguna kepada pasien. Hal ini pada akhirnya meningkatkan keamanan dan kepercayaan pasien terhadap sistem regulatori. Baik Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dalam praktik klinis dan pihak yang terlibat dalam uji klinik harus diberi informasi yang tepat tentang masalah keamanan pada saat yang sama.

Pasien, konsumen dan organisasi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dapat berperan sebagai *multipliers* karena mereka dapat menyebarkan informasi keamanan penting kepada target audiens.

D. *Direct Healthcare Professional Communication/DHPC*

DHPC adalah komunikasi yang dilakukan dengan menyampaikan informasi keamanan yang penting secara langsung kepada Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan oleh Pemilik Izin Edar atau BPOM, untuk memberitahukan kepada Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan tentang perlunya pengambilan tindakan tertentu atau penyesuaian praktik mereka terkait dengan Obat, termasuk vaksin. DHPC bukan balasan pertanyaan dari Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan.

E. Materi Komunikasi dari BPOM yang Ditargetkan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan

BPOM dapat mengeluarkan komunikasi keamanan yang ditujukan untuk Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan secara langsung. Komunikasi keamanan ini biasanya diterbitkan pada laman BPOM. Komunikasi ini sering melengkapi metode lain untuk mengkomunikasikan informasi terkait isu keamanan (misalnya, DHPC) dan dikeluarkan pada waktu yang bersamaan. Komunikasi ini berisi rekomendasi dan saran dari BPOM untuk meminimalkan risiko bagi para Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan, dan memberikan informasi latar belakang yang relevan. Tautan yang memadai untuk informasi lebih lanjut dapat dicantumkan (misalnya, tautan ke informasi produk dari obat yang bersangkutan dan, bila memungkinkan, sistem peresepan dan dispensing).

Komunikasi keamanan dari BPOM akan mengikuti prinsip-prinsip yang telah ditetapkan dan akan diterbitkan ketika terdapat kebutuhan untuk melakukan tindakan segera atau mengubah praktik yang telah berjalan terkait dengan Obat, termasuk vaksin. BPOM juga akan mempertimbangkan kepentingan masyarakat saat menerbitkan komunikasi keamanan.

BPOM akan menggunakan metode yang paling tepat untuk memaksimalkan penyebaran dan aksesibilitas informasi yang relevan. Hal ini termasuk interaksi dengan organisasi lain seperti Dinas Kesehatan, pasien, dan organisasi kesehatan lainnya, yang sesuai.

F. Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum

Materi komunikasi dalam bahasa awam (misalnya, menggunakan format pertanyaan dan jawaban) membantu pasien dan masyarakat umum untuk memahami bukti ilmiah dan tindak lanjut regulatori terkait dengan masalah keamanan. Hal ini juga dapat menjadi alat tambahan yang dapat digunakan oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dalam komunikasi dengan pasien. Dokumen dalam bahasa awam harus berisi rekomendasi dari otoritas yang kompeten dan saran untuk meminimalkan

risiko bagi pasien, dan harus disertai dengan informasi latar belakang yang relevan.

G. Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat

BPOM dan Pemilik Izin Edar produk harus memiliki sistem untuk menanggapi pertanyaan tentang Obat, termasuk vaksin dari masyarakat. Respons harus mempertimbangkan informasi yang berada dalam domain masyarakat dan harus mencakup rekomendasi yang relevan untuk pasien Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan yang dikeluarkan oleh BPOM. Ketika pertanyaan terkait dengan saran perawatan individu, pasien harus disarankan untuk menghubungi Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan.

H. Koordinasi Pemberitahuan Keamanan

Pasien, Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan memandang BPOM sebagai penyedia informasi penting tentang Obat. Agar komunikasi keamanan efektif, diperlukan koordinasi dan kerja sama yang memadai. Koordinasi komunikasi keamanan yang baik sangat penting sehingga Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan dan pasien menerima informasi yang konsisten tentang keputusan regulasi.

Informasi lebih lanjut dan terbaru dari BPOM terkait keamanan obat dapat diakses melalui laman aplikasi pelaporan KTD, ESO, atau KUPI dalam fitur DSRAS (*Drug Safety Rapid Alert System*).

BAB VI PENUTUP

Farmakovigilans merupakan aktivitas penting dalam rangka penjaminan khasiat dan keamanan Obat. Efektivitas aktivitas Farmakovigilans secara langsung ditentukan oleh partisipasi aktif dari Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan. Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan menduduki peran paling strategis untuk melaporkan KTD, ESO, dan/atau KIPI yang dicurigai dalam praktik perawatan pasien sehari-hari.

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional yang berkedudukan di BPOM berwenang dalam melakukan pengawalan Farmakovigilans nasional serta pengawasan khasiat dan keamanan Obat. BPOM tidak dapat melakukan pengawalan aspek keamanan Obat ini secara sendiri, namun perlu juga dukungan partisipasi semua pemeran kunci yang terlibat dalam perjalanan atau siklus suatu Obat, sejak pra-pemasaran sampai pasca-pemasaran.

Hingga saat ini tata cara pemantauan dan pelaporan ESO oleh Tenaga Medis dan/atau Tenaga Kesehatan di Indonesia masih bersifat sukarela, namun demikian dengan tuntutan perkembangan ilmu pengetahuan dan juga standar pelayanan kesehatan dalam rangka keamanan pasien, pemantauan ESO menjadi bagian yang sangat penting. Oleh karena itu, BPOM menyusun Pedoman Pelaporan Farmakovigilans bagi Fasilitas Pelayanan Kesehatan sebagai panduan dalam mengimplementasikan Farmakovigilans di organisasinya.

Regulasi terkait Farmakovigilans akan terus berkembang, oleh karenanya, pedoman ini akan dikaji secara berkala menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR