

Masukan dapat kami terima paling lambat
tanggal 31 Oktober 2021 melalui email:
standardisasiobat@pom.go.id,
cc: standardterapeutik@yahoo.com.

RANCANGAN 18 OKTOBER 2021
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN 2021
TENTANG
PENERAPAN FARMAKOVIGILANS

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa pengaturan mengenai penerapan farmakovigilans bagi industri farmasi sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 Tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi, 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 9 ayat (3) Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 16 Tahun 2013 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Penerapan Farmakovigilans;

- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 721) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 16 Tahun 2013 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 442);
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);

MEMUTUSKAN:

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

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Farmakovigilans adalah seluruh kegiatan tentang pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.
2. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia.

3. Produk Biologi adalah produk yang mengandung bahan biologi yang berasal dari manusia, hewan atau mikroorganisme yang dibuat dengan cara konvensional, antara lain ekstraksi, fraksinasi, reproduksi, kultivasi, atau melalui metode bioteknologi, antara lain fermentasi, rekayasa genetika, kloning, termasuk tetapi tidak terbatas pada enzim, antibodi monoklonal, hormon, sel punca, terapi gen, vaksin, produk darah, produk rekombinan DNA, dan imunoserum.
4. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.
5. Pelaksana Farmakovigilans berdasarkan penunjukan yang selanjutnya disebut Pelaksana Farmakovigilans adalah badan usaha berbentuk badan hukum dan bergerak di bidang kesehatan yang ditunjuk oleh Industri Farmasi berdasarkan perjanjian kerja sama sebagai pelaksana kegiatan Farmakovigilans untuk dan atas nama Industri Farmasi.
6. Fasilitas Pelayanan Kesehatan adalah suatu alat dan/atau tempat yang digunakan untuk menyelenggarakan upaya pelayanan kesehatan, baik promotif, preventif, kuratif maupun rehabilitatif yang dilakukan oleh pemerintah, pemerintah daerah, dan/atau masyarakat.
7. 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.
8. Efek Samping Obat yang selanjutnya disingkat ESO adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan serta terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis,

atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.

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. 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, diagnosa, dan terapi.
11. Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi yang selanjutnya disingkat KIPI adalah kejadian medik yang diduga berhubungan dengan imunisasi.
12. Inspeksi Farmakovigilans adalah pemeriksaan resmi yang dilakukan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk memastikan penerapan Farmakovigilans oleh Industri Farmasi atau Pelaksana Farmakovigilans yang ditunjuk.
13. Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional adalah suatu fungsi pengawasan yang berkedudukan di Badan Pengawas Obat dan Makanan yang bertugas untuk memantau aspek keamanan Obat melalui penerapan Farmakovigilans, termasuk menerima dan mengevaluasi laporan Farmakovigilans.
14. Temuan Kritis adalah temuan yang mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien; menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau merupakan pelanggaran serius terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan.
15. Temuan Mayor adalah temuan yang berpotensi dapat mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien; berpotensi menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau merupakan pelanggaran terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan namun tidak dianggap serius.

16. Temuan Minor adalah temuan yang tidak mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien.
17. Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disingkat BPOM adalah lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan obat dan makanan.
18. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II

TATA LAKSANA PENERAPAN FARMAKOVIGILANS

Bagian Kesatu Penerapan

Pasal 2

- (1) Industri Farmasi wajib menerapkan Farmakovigilans untuk menjamin keamanan Obat yang beredar.
- (2) Industri Farmasi dalam menerapkan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilaksanakan secara mandiri atau menunjuk Pelaksana Farmakovigilans.
- (3) Penerapan 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.
- (4) Penerapan 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.
- (5) Penerapan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (4) meliputi kegiatan:
- a. penerapan sistem mutu;
 - b. pencantuman fungsi 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 Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional;
 - f. pelaksanaan proses pemantauan profil keamanan yang berkesinambungan;
 - 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. perjanjian kerja sama apabila aktivitas Farmakovigilans melibatkan Pelaksana Farmakovigilans; dan
 - m. pelaksanaan tindak lanjut regulatori yang ditetapkan BPOM terhadap keputusan terkait peningkatan potensi risiko/sinyal keamanan obat yang dilaporkan.
- (6) Penerapan sistem manajemen risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (5) huruf h dilaksanakan melalui Perencanaan Manajemen Risiko.
- (7) Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (6) hanya untuk produk sebagai berikut:
- a. Obat baru;
 - b. Produk Biologi termasuk biosimilar;
 - c. Obat generik tertentu; atau
 - d. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.
- (8) Kriteria Obat generik tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (7) huruf c sesuai pedoman yang tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

- (1) Perjanjian kerja sama sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5) huruf l paling sedikit harus memuat data atau informasi sebagai berikut:
- a. masa berlaku perjanjian;
 - b. nama produk sesuai perjanjian kerja sama; dan
 - c. peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait dalam hal pengaturan pelaksanaan aktivitas Farmakovigilans.
- (2) Penerapan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) bagi Industri Farmasi dilaksanakan sesuai pedoman yang tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 4

- (1) Industri Farmasi harus menyusun dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sejak proses pengembangan produk sampai produk diedarkan.
- (2) Dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan bagian dari dokumen registrasi produk.
- (3) 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.

Bagian Kedua Pelaporan

Pasal 5

- (1) Industri Farmasi dalam menerapkan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 sampai dengan Pasal 4, harus melakukan pelaporan Farmakovigilans kepada 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 (2) terdiri atas:
 - a. pelaporan spontan;
 - b. pelaporan berkala pasca pemasaran;
 - c. pelaporan studi keamanan pasca pemasaran;
 - d. pelaporan publikasi/literatur ilmiah;
 - e. pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain;
 - f. pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar di negara lain; dan/atau
 - g. pelaporan dari Perencanaan Manajemen Risiko.

- (4) Pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan oleh Industri Farmasi secara non-elektronik atau elektronik.

Paragraf 1

Pelaporan Spontan

Pasal 6

- (1) Pelaporan spontan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf a dapat berupa KTD serius dan/atau tidak serius pada penggunaan obat.
- (2) Kriteria KTD serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi semua kejadian medis yang menyebabkan:
 - a. kematian;
 - b. keadaan yang mengancam jiwa;
 - c. pasien memerlukan perawatan rumah sakit;
 - d. perpanjangan waktu perawatan rumah sakit;
 - e. cacat tetap;
 - f. kelainan kongenital; dan/atau
 - g. kejadian medis penting lainnya.
- (3) Industri Farmasi wajib menyampaikan pelaporan KTD serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling lambat 15 (lima belas) hari kalender.
- (4) Industri Farmasi harus menyampaikan pelaporan KTD tidak serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) secara kumulatif setiap 6 (enam) bulan sekali.

Pasal 7

- (1) Pelaporan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 termasuk KIPI pada penggunaan vaksin
- (2) Pelaporan KIPI sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Paragraf 2

Pelaporan Berkala Pasca Pemasaran

Pasal 8

- (1) Pelaporan berkala pasca pemasaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf b dilakukan untuk Obat sebagai berikut:
 - a. Obat beredar yang berdasarkan informasi keamanan terkini dan kajian risiko perlu dilakukan pemantauan aspek keamanan pasca pemasaran; dan
 - b. Obat yang termasuk dalam kategori:
 1. Obat baru;
 2. Produk Biologi, termasuk biosimilar;
 3. Obat generik tertentu; atau
 4. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.
- (2) Industri Farmasi menyampaikan pelaporan berkala sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a berdasarkan permintaan tertulis dari BPOM.
- (3) Pelaporan 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 Keamanan Pasca Pemasaran

Pasal 9

- (1) Pelaporan studi keamanan pasca pemasaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf c merupakan studi yang berkaitan dengan produk obat terdaftar yang dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi, mengkarakterisasi atau mengukur bahaya keamanan,

mengonfirmasi profil keamanan obat, atau mengukur efektivitas tindakan manajemen risiko.

- (2) Industri Farmasi harus melaporkan dokumen studi keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. dokumen studi (protokol penelitian (versi terakhir), persetujuan etik, dan dokumen pendukung lainnya); dan
 - b. analisis sementara (jika tersedia) serta laporan akhir studi keamanan pasca pemasaran.

Paragraf 4

Pelaporan Publikasi/Literatur Ilmiah

Pasal 10

- (1) Pelaporan publikasi/literatur ilmiah sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf d berlaku untuk Obat berdasarkan kajian prioritas yang dilakukan oleh Industri Farmasi.
- (2) Industri Farmasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib menyampaikan publikasi/literatur ilmiah terkait adanya KTD serius paling lambat 15 (lima belas) hari kalender.
- (3) Industri Farmasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menyampaikan publikasi/literatur ilmiah terkait adanya KTD tidak serius secara kumulatif setiap 6 (enam) bulan sekali.

Paragraf 5

Pelaporan Tindak Lanjut Otoritas Regulatori Negara Lain

Pasal 11

- (1) Pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf e terkait dengan aspek keamanan terkini berlaku untuk Obat termasuk vaksin, dengan kriteria sebagai berikut:
 - a. pembekuan atau pencabutan izin edar;

- b. penarikan Obat dari pasaran;
 - c. pembatasan distribusi dengan alasan keamanan;
 - d. adanya informasi perubahan risiko keamanan;
 - e. perubahan penggolongan dan klasifikasi Obat;
 - f. adanya rekomendasi perubahan informasi keamanan; dan/atau
 - g. kegagalan mendapatkan izin edar ulang karena alasan keamanan.
- (2) Industri Farmasi harus menyampaikan pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut:
- a. pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a sampai dengan huruf c disampaikan paling lambat 24 (dua puluh empat) jam sebagai laporan awal dan paling lambat 3 (tiga) hari kalender sebagai laporan lengkap; dan
 - b. pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d sampai dengan huruf g disampaikan paling lambat 15 (lima belas) hari kalender.

Paragraf 6

Pelaporan Tindak Lanjut Pemegang Izin Edar di Negara Lain

Pasal 12

- (1) Pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar di negara lain terkait aspek keamanan terkini sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf f berlaku bagi produk ekspor/impor, dan produk lisensi di Indonesia yang mengalami:
- a. penarikan Obat dari peredaran;
 - b. pembatasan distribusi dengan alasan keamanan;
 - c. adanya informasi perubahan termasuk potensi perubahan profil keamanan; dan/atau

- d. adanya permintaan perubahan informasi keamanan pada informasi produk dari Industri Farmasi di negara lain.
- (2) Pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar di negara lain sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan huruf b harus dilaporkan paling lambat 24 (dua puluh empat) jam sebagai laporan awal dan paling lambat 3 (tiga) hari kalender sebagai laporan lengkap; dan
 - b. pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dan huruf d harus dilaporkan dalam waktu paling lambat 15 (lima belas) hari kalender.

Paragraf 7

Pelaporan dari Perencanaan Manajemen Risiko

Pasal 13

- (1) Pelaporan dari Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf g berlaku untuk Obat baru, produk biologi termasuk biosimilar, Obat generik tertentu, atau Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.
- (2) Pelaksanaan pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan data dan informasi dalam dokumen registrasi produk yang telah mendapatkan persetujuan Kepala Badan.

Paragraf 8

Pelaporan Farmakovigilans oleh Tenaga Kesehatan di Fasilitas Pelayanan Kesehatan

Pasal 14

- (1) Tenaga kesehatan di Fasilitas Pelayanan Kesehatan menyampaikan pelaporan Farmakovigilans sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa pelaporan spontan yang dilaksanakan secara mandiri atau kolaboratif dengan tim/komite.
- (3) Pelaporan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan oleh Fasilitas Pelayanan Kesehatan secara non-elektronik atau elektronik kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dan/atau melalui Industri Farmasi.

Pasal 15

- (1) Pelaporan spontan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (2) dapat berupa KTD serius dan/atau tidak serius pada penggunaan Obat, termasuk KIPI pada penggunaan vaksin.
- (2) Pelaporan KIPI sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Kriteria KTD serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi semua kejadian medis yang menyebabkan:
 - a. kematian;
 - b. keadaan yang mengancam jiwa;
 - c. pasien memerlukan perawatan rumah sakit;
 - d. perpanjangan waktu perawatan rumah sakit;
 - e. cacat tetap;
 - f. kelainan kongenital; dan/atau
 - g. kejadian medis penting lainnya.
- (4) Pelaporan KTD serius dan/atau tidak serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan sesegera mungkin setelah KTD terjadi.
- (5) Tata cara pelaporan Farmakovigilans bagi Fasilitas Pelayanan Kesehatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (3) dilaksanakan sesuai pedoman yang tercantum

dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 16

- (1) Pelaporan KTD sebagaimana dimaksud dalam Pasal 15 ayat (4) juga berlaku untuk Obat 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 sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilakukan oleh tenaga kesehatan atau pihak yang mengajukan izin pemasukan tersebut kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

BAB III

DOKUMENTASI

Pasal 17

- (1) Industri Farmasi wajib 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) wajib disimpan sepanjang izin edar produk berlaku dan paling singkat 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku lagi.

Pasal 18

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

BAB IV

PENGAWASAN PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS

Pasal 19

- (1) BPOM melakukan evaluasi terhadap:
 - a. dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (2); dan
 - b. pelaporan Farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) dan Pasal 14 ayat (1).
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilakukan bersama dengan Tim Ahli yang ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (3) Hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan oleh BPOM kepada Industri Farmasi untuk ditindaklanjuti.

Pasal 20

BPOM dan Industri Farmasi dapat melakukan komunikasi keamanan sebagai tindak lanjut evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 19.

Pasal 21

- (1) BPOM melakukan inspeksi terhadap penerapan Farmakovigilans oleh Industri Farmasi dan/atau Pelaksana Farmakovigilans.
- (2) Inspeksi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan terhadap:
 - a. dokumen;
 - b. fasilitas;
 - c. rekaman; 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 dan/atau bahan Obat.
- (5) Terhadap hasil inspeksi, BPOM akan melakukan penilaian terhadap ketidaksesuaian dalam pemenuhan persyaratan sistem penerapan farmakovigilans yang dapat diklasifikasikan sebagai Temuan Kritis, Temuan Mayor, atau Temuan Minor.

BAB V

TINDAK LANJUT HASIL PENGAWASAN

Pasal 22

Tindak lanjut hasil pengawasan berupa inspeksi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21 ayat (1) dapat berupa:

- a. pembinaan teknis; dan/atau
- b. sanksi administratif.

Pasal 23

- (1) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 huruf a merupakan tindakan yang dilaksanakan oleh BPOM dalam rangka memberikan pembinaan terhadap perbaikan dan pencegahan apabila berdasarkan hasil inspeksi diperlukan tindakan perbaikan.
- (2) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan apabila:
 - a. terdapat Temuan Minor dan/atau kurang dari 6 (enam) Temuan Mayor;
 - b. tidak melakukan kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud pada pasal 2 ayat (5) huruf k dan huruf m terhadap KTD tidak serius;
 - c. tidak melakukan pelaporan spontan KTD tidak serius sebagaimana diatur dalam Pasal 6 ayat (4); dan/atau

- d. tidak menyampaikan laporan publikasi/literatur ilmiah KTD tidak serius sebagaimana diatur dalam Pasal 10 ayat (3).
- (3) Terhadap tindak lanjut berupa pembinaan teknis, Industri Farmasi harus menyampaikan perbaikan dalam batas waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja.
- (4) Dalam hal Industri Farmasi tidak dapat menyampaikan perbaikan secara lengkap dan benar dalam batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (3), Industri Farmasi dapat mengajukan perpanjangan perbaikan paling banyak 1 (satu) kali disertai dengan justifikasi.
- (5) Industri Farmasi wajib menyampaikan perbaikan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dalam batas waktu paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal surat permohonan perpanjangan perbaikan.
- (6) Dalam hal Industri Farmasi tidak dapat menyampaikan perbaikan sesuai dengan batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (5), BPOM dapat memberikan tindak lanjut berupa sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 huruf b.

Pasal 24

- (1) Industri Farmasi yang melanggar ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1), Pasal 6 ayat (3), Pasal 10 ayat (2), Pasal 17 dan/atau Pasal 23 ayat (5) dikenai sanksi administratif berupa:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penghentian sementara kegiatan registrasi Obat
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan oleh Kepala Badan.

Pasal 25

- (1) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 24 ayat (1) huruf a dikenakan jika:
 - a. terdapat 6 (enam) atau lebih Temuan Mayor;

- b. tidak melakukan 1 (satu) sampai dengan 3 (tiga) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - c. tidak menyampaikan laporan publikasi/literatur ilmiah KTD serius sebagaimana diatur dalam Pasal 10 ayat (2); dan/atau
 - d. tidak melakukan perbaikan terhadap pembinaan teknis.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 24 ayat (1) huruf b dikenakan jika:
- a. terdapat Temuan Kritis;
 - b. tidak melakukan 4 (empat) sampai dengan 6 (enam) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - c. tidak menyampaikan laporan spontan KTD serius sebagaimana diatur dalam Pasal 6 ayat (3); dan/atau
 - d. tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi peringatan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 24 ayat (1) huruf c dikenakan jika:
- a. tidak melakukan 7 (tujuh) sampai dengan 13 (tiga belas) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - b. tidak melakukan kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5) huruf a; dan/atau
 - c. tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b sebanyak 3 (tiga) kali.
- (4) Jika terdapat pelanggaran yang memenuhi kriteria sanksi yang berbeda, maka diambil kriteria sanksi yang lebih berat.
- (5) Terhadap sanksi yang diberikan, Industri Farmasi diberikan kesempatan menyampaikan perbaikan secara menyeluruh paling lambat 20 (dua puluh) hari kerja.

- (6) Industri Farmasi dapat diberi kesempatan perpanjangan menyampaikan perbaikan secara menyeluruh paling lambat 2 (dua) kali 20 (dua puluh) hari kerja apabila ketentuan pada ayat (5) tidak dapat dipenuhi.
- (7) Industri Farmasi dapat diberi sanksi lebih berat apabila ketentuan pada ayat (6) tidak dapat dipenuhi.

BAB VI

KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 26

- (1) Industri Farmasi dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan wajib menyesuaikan dengan ketentuan sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan ini paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak diundangkannya Peraturan Badan ini.
- (2) Registrasi Obat yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap diproses sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB VII

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 27

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 Tahun 2011 tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 29), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku lagi.

Pasal 28

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal ...

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

BENNY RIYANTO

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2021 NOMOR ...

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR ... TAHUN 2021
TENTANG
TATA LAKSANA PENERAPAN FARMAKOVIGILANS

PEDOMAN PENERAPAN FARMAKOVIGILANS BAGI INDUSTRI FARMASI

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) memiliki peran strategis untuk melindungi masyarakat dari obat yang tidak memenuhi syarat. Untuk menjalankan peran tersebut, Badan POM melakukan pengawasan menyeluruh sepanjang siklus hidup produk (*product life cycle*) mencakup pengawasan obat sebelum dan sesudah beredar (*pre* dan *post market*). Salah satu pengawasan obat sesudah 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).

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 keselamatan pasien (*ensuring patient safety*) sebagai pengguna akhir obat. Dalam rangka melaksanakan pengawasan khasiat dan keamanan obat pasca pemasaran, secara nasional, Badan POM 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 kesehatan, pemegang izin edar, dan masyarakat secara umum.

Industri farmasi 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, industri farmasi harus menerapkan

farmakovigilans secara efektif sehingga kegiatan farmakovigilans dapat secara signifikan mengawal keamanan obat, serta menyediakan informasi yang valid untuk pembaharuan profil manfaat dan risiko obat beredar. Untuk mendukung upaya industri farmasi dalam menerapkan farmakovigilans, maka Badan POM menyusun Pedoman Penerapan Farmakovigilans bagi industri farmasi yang mengacu pada perkembangan terkini terkait pengawasan farmakovigilans dan pedoman internasional terkait, seperti yang diterbitkan oleh *European Medicines Agency* (EMA).

B. Tujuan

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi industri farmasi dalam:

1. memantau dan mengumpulkan informasi keamanan obat, yang dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:
 - a. membuat mekanisme pelaporan;
 - b. melaksanakan pelatihan farmakovigilans untuk internal dan eksternal (pihak ketiga terkait) dalam rangka meningkatkan kewaspadaan (*awareness*);
 - c. melakukan penelusuran literatur, pemantauan melalui *website* dan media sosial yang dimiliki perusahaan, dan lain-lain; dan
 - d. mengembangkan materi edukasi, misalnya dalam bentuk brosur, *banner*, dan lain-lain.
2. mengidentifikasi dan mengevaluasi informasi keamanan obat antara lain dengan menggali informasi lebih rinci dari pelapor, melakukan validasi laporan yang diterima (merujuk pada empat kriteria minimum pelaporan yaitu pelapor yang teridentifikasi, pasien yang teridentifikasi, produk, dan deskripsi Kejadian yang Tidak Diinginkan (KTD)), menilai tingkat keseriusan KTD sesuai dengan kriteria yang tercantum dalam pedoman, mengkonfirmasi silang dengan informasi produk terkini yang disetujui; dan
3. melaporkan informasi keamanan obat ke Badan POM sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam pedoman.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini mengatur aktivitas farmakovigilans dalam rangka pemantauan aspek keamanan obat yang terdaftar di Indonesia yang

dilakukan oleh industri farmasi atau pihak lain yang ditunjuk secara tertulis.

RANCANGAN

PERAN DAN TANGGUNG JAWAB INDUSTRI FARMASI

A. Peran dan Tanggung Jawab Industri Farmasi secara Umum

Peran dan tanggung jawab industri farmasi terkait dengan farmakovigilans secara khusus diamanatkan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi. Pada pasal 9 dari Peraturan Menteri Kesehatan tersebut dinyatakan bahwa industri farmasi wajib melakukan farmakovigilans.

Dalam kaitan ini, industri farmasi 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 industri farmasi untuk dapat mengambil tindak lanjut yang diperlukan dalam rangka menjamin keamanan produk yang diedarkan. Tanggung jawab industri farmasi dalam farmakovigilans adalah sebagai berikut:

1. menerapkan sistem mutu;
2. mencantumkan fungsi 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 berkesinambungan;
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. memiliki perjanjian kerjasama apabila aktivitas farmakovigilans melibatkan pihak lain; dan
13. melaksanakan tindak lanjut regulatori yang ditetapkan Badan POM terhadap keputusan terkait sinyal keamanan yang dilaporkan.

B. Penanggung Jawab Farmakovigilans

1. Penanggung Jawab Farmakovigilans

Sebagai bagian dari farmakovigilans, industri farmasi harus menunjuk personel tetap dengan kualifikasi yang memenuhi syarat sebagai penanggung jawab farmakovigilans dengan wewenang yang memadai untuk menjamin sistem mutu dan kegiatan farmakovigilans. Industri farmasi harus menyampaikan nama dan kontak dari penanggung jawab farmakovigilans kepada Badan POM. Setiap perubahan informasi penanggung jawab harus segera dilaporkan ke Badan POM.

Tugas penanggung jawab farmakovigilans harus dijelaskan dalam uraian pekerjaan. Hubungan hierarki penanggung jawab farmakovigilans harus tercantum dalam struktur organisasi bersama dengan staf manajerial dan pengawas lainnya. Informasi yang berkaitan dengan penanggung jawab farmakovigilans harus dicantumkan dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Industri farmasi harus menetapkan struktur dan proses bagi penanggung jawab farmakovigilans untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Untuk mencapai hal ini, industri farmasi 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 industri farmasi yang mungkin relevan dengan keamanan obat;
- c. informasi dari sumber selain dari industri farmasi; dan
- d. prosedur yang relevan terkait penerapan farmakovigilans untuk memastikan konsistensi dan kepatuhan di seluruh organisasi.

Hasil audit berkala dan kriteria yang digunakan terkait dengan sistem mutu harus disampaikan kepada penanggung jawab farmakovigilans.

Terkait database atau sistem lain yang memadai tentang pelaporan KTD, industri farmasi harus menetapkan prosedur yang memastikan bahwa penanggung jawab farmakovigilans dapat memperoleh informasi dari database/sistem tersebut ketika dibutuhkan, misalnya, untuk merespon permintaan informasi penting dari Badan POM. Jika diperlukan keterlibatan personel lain, misalnya ahli database, dapat disiapkan oleh industri farmasi untuk mendukung penanggung jawab farmakovigilans di luar jam kerja normal.

2. Kualifikasi Penanggung Jawab Farmakovigilans

Industri farmasi harus memastikan bahwa penanggung jawab dan wakil penanggung jawab farmakovigilans memiliki pengetahuan dan pengalaman yang memadai untuk menjalankan aktivitas farmakovigilans.

Industri farmasi harus memberikan pelatihan kepada penanggung jawab farmakovigilans sesuai dengan peran penanggung jawab farmakovigilans. Seluruh aktivitas pelatihan yang diterima oleh penanggung jawab harus didokumentasikan dengan baik. Jika diperlukan, penanggung jawab farmakovigilans diberikan pelatihan tambahan untuk menunjang tugasnya dalam menjalankan aktivitas farmakovigilans.

3. Peran Penanggung Jawab Farmakovigilans

Penanggung jawab farmakovigilans bertanggung jawab untuk membentuk dan memelihara sistem farmakovigilans. Oleh karena itu, penanggung jawab farmakovigilans harus memiliki wewenang yang memadai untuk memastikan sistem mutu dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi aktivitas farmakovigilans dapat dipantau sesuai ketentuan. Penanggung jawab farmakovigilans harus memiliki akses ke seluruh dokumen dalam sistem farmakovigilans dan memiliki wewenang yang memadai atas seluruh informasi yang tercantum dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans.

Tanggung jawab dari penanggung jawab farmakovigilans mencakup:

- a. membentuk dan mengelola sistem farmakovigilans;

- b. memahami profil keamanan dan dapat memberikan penjelasan tentang isu aspek keamanan terkait dengan obat yang diedarkan oleh industri farmasi yang bersangkutan;
- c. bertindak sebagai personel yang ditunjuk oleh industri farmasi dalam Farmakovigilans dan dapat dihubungi selama 24 (dua puluh empat) jam;
- d. menyiapkan semua jenis pelaporan farmakovigilans; dan
- e. menyiapkan dan segera memberikan informasi tentang aspek keamanan obat yang diminta oleh Badan POM dalam rangka pengkajian manfaat-risiko (*risk-benefit assessment*).

Tanggung jawab penanggung jawab farmakovigilans juga mencakup fungsi pengawasan semua aspek yang relevan, termasuk sistem mutunya (misalnya Prosedur Operasional Baku (POB), kontrak kerja sama, operasi database, data kepatuhan mutu, kelengkapan dan *timeline* pelaporan farmakovigilans, laporan audit dan pelatihan personel terkait dengan farmakovigilans). Penanggung jawab farmakovigilans juga harus mendapatkan informasi tentang perubahan signifikan pada database yang berdampak pada kegiatan farmakovigilans.

SISTEM MUTU FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Industri farmasi 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.

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 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, manajemen 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. Ketaatan 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. mempromosikan penggunaan obat yang aman dan efektif, khususnya dengan memberikan informasi yang tepat tentang keamanan obat kepada pasien, 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 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 industri farmasi, otoritas regulatori, organisasi kesehatan, pasien, 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 mengacu pada 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 Farmakovigilans

Fasilitas farmakovigilans digunakan untuk mendukung setiap proses dalam mencapai sasaran mutu dan luaran farmakovigilans. Fasilitas farmakovigilans mencakup sistem teknologi informasi dan ruang penyimpanan. Fasilitas harus ditempatkan, dirancang, dibangun, disesuaikan, dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan sasaran mutu farmakovigilans (lihat sub bagian E). Fasilitas yang merupakan proses kritis dalam aktivitas farmakovigilans (lihat sub bagian M.2.) harus terqualifikasi dan/atau tervalidasi untuk memastikan tujuan dan kesesuaiannya.

J. Proses Sistem Mutu Spesifik bagi Industri Farmasi

Industri farmasi harus menerapkan proses sistem mutu spesifik tambahan untuk memastikan:

1. penyerahan data KTD ke Badan POM 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 sekurangnya 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku lagi; dan
4. pembaharuan informasi produk oleh industri farmasi berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang diumumkan kepada publik melalui portal web Badan POM dan berdasarkan pemantauan berkelanjutan oleh industri farmasi.

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 Industri Farmasi

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

1. pemantauan data farmakovigilans secara kontinyu, meminimalisasi risiko dan pencegahan serta tindakan yang tepat yang harus diambil oleh industri farmasi;
2. evaluasi ilmiah terkait risiko obat yang mempengaruhi keselamatan pasien atau masyarakat, khususnya terkait KTD pada penggunaan obat;
3. penyerahan data KTD yang akurat dan dapat diverifikasi (baik serius dan tidak serius) kepada Badan POM sesuai *timeline* yang ditetapkan;
4. kualitas, integritas, dan kelengkapan informasi risiko obat, termasuk proses untuk menghindari duplikasi laporan dan memvalidasi sinyal;
5. komunikasi yang efektif oleh pemilk izin edar dengan otoritas, termasuk komunikasi tentang risiko baru atau yang diubah, 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 industri farmasi berdasarkan literatur ilmiah; dan
7. komunikasi yang tepat tentang informasi keamanan yang relevan dengan 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 dibuat 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 kualitas 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.

Industri farmasi 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 melakukan 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, 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 Industri Farmasi

Selain dokumentasi sistem mutu sesuai dengan sub bagian M, industri farmasi 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 hierarkis 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 berkala pasca pemasaran;
- f. memenuhi komitmen dan merespon permintaan Badan POM, termasuk menyediakan informasi yang benar dan lengkap;
- g. menghubungkan penerapan farmakovigilans dan cacat mutu produk;
- h. mengkomunikasikan masalah keamanan antara industri farmasi dan Badan POM, khususnya dalam hal perubahan profil manfaat-risiko obat;
- i. mengkomunikasikan informasi keamanan kepada pasien dan tenaga kesehatan tentang perubahan profil manfaat-risiko obat;
- j. menyediakan informasi produk terkini sesuai perkembangan terbaru, termasuk kesimpulan, penilaian dan rekomendasi dari Badan POM; dan
- k. implementasi industri farmasi 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 industri farmasi dan Badan POM.

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.

RINGKASAN SISTEM FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Untuk memperkuat pelaksanaan kegiatan farmakovigilans, industri farmasi diwajibkan membuat dan menyerahkan Ringkasan Sistem Farmakovigilans ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM. Ringkasan Sistem Farmakovigilans yang berisi informasi terkini mengenai sistem farmakovigilans harus berada di tempat aktivitas farmakovigilans dilaksanakan 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 industri farmasi, pemenuhan tanggung jawab farmakovigilans, dan kepatuhan terhadap peraturan. Ringkasan Sistem Farmakovigilans memberikan gambaran umum tentang sistem farmakovigilans, yang dapat diminta dan dinilai oleh Badan POM.

Dengan adanya Ringkasan Sistem Farmakovigilans, memudahkan industri farmasi dan penanggung jawab farmakovigilans untuk:

1. mendapatkan jaminan bahwa sistem farmakovigilans telah diterapkan sesuai dengan persyaratan;
2. memastikan aspek kepatuhan sesuai dengan sistem;
3. memperoleh informasi tentang kekurangan sistem atau ketidakpatuhan; dan
4. memperoleh informasi tentang 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. Penanggung Jawab Farmakovigilans

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

- a. dokumentasi yang menyatakan bahwa industri farmasi 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 .

2. Struktur Organisasi Farmakovigilans

Struktur organisasi harus mencantumkan fungsi farmakovigilans dan menggambarkan keterkaitan fungsi farmakovigilans dengan fungsi lain yang berhubungan dengan pemenuhan kewajiban farmakovigilans.

Secara khusus, Ringkasan Sistem Farmakovigilans menjelaskan:

- a. struktur organisasi yang menunjukkan posisi penanggung jawab farmakovigilans dalam organisasi, kedudukan tersebut dapat digambarkan dalam bentuk diagram dengan menyebutkan nama departemen;
- b. lokasi, fungsi, dan tanggung jawab operasional sistem yang digunakan untuk menerima, menyusun, mencatat, dan melaporkan informasi keamanan dan hasil penilaiannya; dan
- c. penanganan data dan proses yang dilakukan dalam aktivitas farmakovigilans, antara lain:
 - i. pemantauan secara kontinyu profil manfaat-risiko obat serta hasil dan tindak lanjut yang dilakukan;
 - ii. pemantauan Perencanaan Manajemen Risiko (PMR) dan langkah-langkah yang dilakukan untuk minimalisasi risiko;
 - iii. pengumpulan, penilaian, dan pelaporan farmakovigilans;
 - iv. penyusunan dan penyerahan laporan berkala pasca pemasaran; dan
 - v. prosedur mengenai komunikasi masalah keamanan dan variasi terkait aspek keamanan pada informasi produk untuk tenaga kesehatan dan masyarakat.

3. Sumber Data Keamanan

Berisi penjelasan mengenai bagian yang bertanggung jawab untuk menangani pengumpulan laporan spontan dan *solicited* untuk produk yang beredar di Indonesia. Informasi mencakup sumber laporan spontan dan *solicited*, serta kantor afiliasi (daftar yang

menggambarkan negara, aktivitas dan produk) serta informasi kontak (alamat, telepon, dan email) yang dapat dihubungi. Diagram alir yang menunjukkan tahapan utama, *timeline*, dan pihak-pihak yang terlibat dapat digunakan untuk menjelaskan bagian ini.

Industri farmasi harus dapat menunjukkan sumber data yang komprehensif misalnya dalam bentuk daftar studi, hasil pengawasan atau program pendukung yang disponsori oleh industri farmasi untuk mendukung inspeksi, audit dan pengawasan aktivitas farmakovigilans. Daftar tersebut harus menggambarkan status studi/program secara global, negara tempat pelaksanaan studi/program, produk yang digunakan dan tujuan utama studi/program. Harus dibedakan antara studi intervensi dan non-intervensi 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 spontan), 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 kontinyu profil manfaat-risiko serta hasil evaluasi dan tindak lanjut yang sesuai (mencakup deteksi sinyal dan evaluasi) termasuk prosedur tertulis 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 berkala pasca pemasaran.
- e. Komunikasi masalah keamanan kepada konsumen, tenaga kesehatan dan Badan POM.
- f. Penerapan perubahan informasi keamanan pada informasi produk (prosedur harus mencakup komunikasi internal dan eksternal).

Di setiap aspek, industri farmasi 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 matriks yang digunakan untuk memantau kinerja sistem farmakovigilans yang berisi informasi laporan yang diperlukan oleh Badan POM, laporan berkala pasca pemasaran atau laporan lainnya.
- c. Gambaran mengenai jadwal pelaporan berkala pasca pemasaran ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.
- d. Gambaran mengenai metode yang digunakan untuk memastikan ketepatan waktu pengajuan variasi terkait keamanan, termasuk penelusuran informasi variasi keamanan yang telah diidentifikasi namun belum diajukan.
- e. Jika diperlukan, gambaran tingkat kepatuhan terhadap PMR, atau ketentuan lain yang relevan dengan aktivitas farmakovigilans.

6. Database dan Sistem Komputerisasi

Lokasi, fungsi, 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, termasuk uraian tentang tanggung jawab operasional.

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, sifat pengujian, prosedur *backup* dan penyimpanan data elektronik. 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 ESO.

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 cara pengarsipan dokumen (*hardcopy* atau *softcopy*), gambaran umum prosedur serta dokumentasi aktivitas 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. Struktur organisasi harus menggambarkan jumlah sumber daya manusia yang terlibat dalam aktivitas farmakovigilans.

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 penerapan farmakovigilans harus tercantum dalam Ringkasan Sistem Farmakovigilans. 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. Temuan penting harus disampaikan kepada penanggung jawab atau ditunjukkan ketika diminta oleh petugas Badan POM.

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 Badan POM. Informasi harus ringkas, jelas, akurat, mencerminkan sistem yang ada saat ini dan dapat direvisi jika ada perubahan. Ringkasan Sistem Farmakovigilans dapat diakses oleh Badan POM 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.

RANCANGAN

PERENCANAAN MANAJEMEN RISIKO (PMR)

A. Pendahuluan

Suatu obat diberikan izin edar untuk indikasi yang disetujui berdasarkan keseimbangan manfaat-risiko yang dinilai positif bagi populasi tertentu. Pada umumnya, suatu obat memiliki risiko timbulnya KTD yang beragam tingkat keparahannya. Meskipun demikian, tidak semua KTD dan risikonya dapat diidentifikasi pada saat obat disetujui karena beberapa risiko hanya akan ditemukan dan diketahui pada saat obat tersebut diedarkan.

PMR bertujuan untuk mendokumentasikan sistem manajemen risiko yang dianggap perlu untuk melakukan identifikasi, karakterisasi dan meminimalkan risiko obat tersebut. PMR terdiri atas:

1. identifikasi atau karakterisasi profil keamanan obat, dengan penekanan pada risiko penting yang diketahui dan potensial serta adanya informasi yang tidak dicantumkan, disamping masalah-masalah keamanan yang perlu dikelola secara proaktif atau dipelajari lebih lanjut ('spesifikasi keamanan');
2. perencanaan kegiatan farmakovigilans untuk karakterisasi dan pengukuran risiko yang relevan secara klinik, dan untuk mengidentifikasi KTD yang baru ('rencana farmakovigilans'); dan
3. perencanaan dan penerapan minimalisasi risiko, termasuk penilaian terhadap efektivitas kegiatan-kegiatan ini ('rencana minimalisasi risiko').

Tujuan PMR adalah:

1. identifikasi dini semua risiko dengan mempertimbangkan seluruh informasi yang ada;
2. identifikasi 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. Industri farmasi 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

Industri farmasi wajib menyiapkan dokumen PMR untuk produk sebagai berikut:

1. Obat baru

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

2. Produk biologi, termasuk biosimilar.

3. Obat generik tertentu.

PMR diperlukan untuk obat generik, jika:

- a. produk inovatornya tidak memiliki PMR, dan teridentifikasi isu keamanan yang memerlukan kegiatan meminimalkan risiko; atau
- b. penggunaan obat generik dapat menimbulkan masalah keamanan baru, misal kesalahan dalam pengobatan atau penggunaan *off-label*.

4. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.

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

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

PELAPORAN FARMAKOVIGILANS

A. Penyampaian Pelaporan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Pelaksanaan aktivitas farmakovigilans dilakukan oleh industri farmasi dan/atau pihak yang ditunjuk melalui perjanjian kerjasama. Perjanjian kerjasama tersebut harus mencantumkan peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait isi, proses pengajuan, dan manajemen Ringkasan Sistem Farmakovigilans, serta dalam hal pengaturan pelaksanaan aktivitas farmakovigilans. Namun, dalam hal pelaporan farmakovigilans kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, direkomendasikan untuk secara administratif disampaikan oleh industri farmasi secara langsung. Pelaporan farmakovigilans yang dilakukan oleh pihak lain yang ditunjuk sebagai pelaksana farmakovigilans, harus mencantumkan informasi nama industri farmasi yang produknya dilaporkan dalam pelaporan farmakovigilans. Hal tersebut ditujukan untuk meningkatkan pengawasan produk secara menyeluruh dari *pre* hingga *post market*, serta meningkatkan ketertelusuran dokumen pelaporan tersebut.

B. Pelaporan Spontan KTD (*Spontaneous Adverse Events Reporting*)

Pelaporan spontan merupakan laporan KTD yang diduga disebabkan oleh obat termasuk vaksin yang diedarkan oleh industri farmasi. Pelaporan spontan tersebut dilakukan oleh industri farmasi berdasarkan laporan tertulis atau lisan yang diperoleh dari berbagai sumber yang dapat dipertanggungjawabkan, yaitu sumber yang dapat ditelusuri dan diverifikasi kebenaran informasinya, namun bukan dalam rangka pemantauan yang direncanakan atau bagian dari suatu penelitian. Laporan spontan wajib dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Industri farmasi harus memastikan bahwa laporan KTD yang diterima lengkap dan akan menyampaikan pembaruan laporan tersebut ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pelaporan spontan oleh industri farmasi dapat bersumber dari:

1. Tenaga kesehatan/fasilitas pelayanan kesehatan

Industri farmasi dapat membantu mengembangkan kegiatan untuk mengedukasi tenaga kesehatan agar dapat melaporkan KTD.

2. Masyarakat (misalnya pasien, keluarga pasien, konsumen, dll)

Industri farmasi harus menggali informasi serta melakukan verifikasi terkait akses dan sumber obat. Dengan seizin pelapor melakukan verifikasi kepada sumber obat (dokter/rumah sakit/apotek).

3. *Patient Assistance/Support Program*

Informasi yang didapat dari program yang diinisiasi oleh industri farmasi untuk membantu pasien dalam terapi, harus diverifikasi dan dilaporkan jika memenuhi kriteria pelaporan.

4. Media cetak/elektronik /sosial

Informasi yang didapat didokumentasikan dan dilaporkan jika memenuhi kriteria pelaporan.

KTD tersebut dapat berupa kejadian serius dan tidak serius. KTD serius meliputi semua kejadian medis pada penggunaan obat termasuk vaksin 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 perawatan rumah sakit, yaitu semua kejadian yang menyebabkan rawat inap, seperti diare dan muntah yang berlebihan;
4. perpanjangan waktu perawatan di rumah sakit, yaitu semua kejadian yang mengakibatkan masa perawatan di rumah sakit diperpanjang;
5. cacat tetap, 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.

Selain itu, terdapat kondisi khusus yang disertai KTD yang juga perlu dilaporkan ke Badan POM, yaitu:

1. penggunaan produk selama kehamilan dan menyusui (*maternal atau paternal*);
2. penggunaan produk pada populasi anak-anak atau orang tua;
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 kualitas produk, substandard dan/atau palsu;
6. kecurigaan adanya transmisi agen infeksi melalui suatu produk ((*Suspected*) *Transmission of Infectious Agent via Medicinal Product*)/(STIAMP)).

1. Pelaporan Spontan KTD terkait Penggunaan Obat

KTD yang wajib dipantau dan dilaporkan dalam bentuk laporan spontan meliputi KTD serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) maupun yang dapat diperkirakan (*expected*).

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

KTD serius baik yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) maupun yang dapat diperkirakan (*expected*) wajib dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/MESO sesegera mungkin dan paling lambat 15 (lima belas) hari kalender dihitung sejak industri farmasi mengetahui adanya informasi KTD tersebut. Pelaporan tersebut dapat dilakukan menggunakan formulir sebagaimana tercantum dalam huruf J dan/atau mengacu pada formulir yang diterbitkan *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) dalam huruf K dalam bentuk laporan lengkap.

Industri farmasi wajib melakukan pelaporan spontan KTD tidak serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*). Pelaporan tersebut dilakukan setiap 6 (enam) bulan sekali pada bulan Januari dan bulan Juli dalam bentuk tabel sebagaimana tercantum dalam huruf L. Apabila dalam kurun waktu 6 (enam) bulan tersebut tidak atau belum ada KTD tidak serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*), industri farmasi wajib menyampaikan laporan nihil atau *zero report*.

2. Pelaporan Spontan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

Kewajiban pelaporan spontan KIPI berlaku untuk industri farmasi yang mengedarkan semua jenis vaksin dalam rangka program pemerintah maupun penggunaan umum lainnya. KIPI yang wajib

dilaporkan meliputi KUPI serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) dan yang dapat diperkirakan (*expected*).

Laporan awal KUPI serius berupa kematian harus disampaikan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam paling lambat pada hari kerja berikutnya sejak industri farmasi mengetahui adanya informasi tersebut. Laporan lengkap lanjutan harus disampaikan paling lambat 15 (lima belas) hari kalender. Laporan KUPI serius lainnya harus dilaporkan dalam waktu paling lambat 15 (lima belas) hari kalender. Pelaporan spontan KUPI serius tersebut dapat dilaporkan dengan menggunakan formulir sebagaimana tercantum dalam huruf M. Pelaporan KUPI serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) juga dapat menggunakan formulir CIOMS dalam huruf K.

Industri farmasi wajib melakukan pelaporan spontan KUPI tidak serius yang terjadi di Indonesia. Jika tidak ada laporan spontan KUPI yang diterima, industri farmasi wajib menyampaikan laporan nihil (*zero report*). Pelaporan spontan KUPI tidak serius (*Unexpected*) tersebut dilakukan setiap 6 (enam) bulan sekali pada bulan Januari dan bulan Juli dalam bentuk tabel sebagaimana tercantum dalam huruf N.

3. Informasi pada Pelaporan Spontan

Pelaporan spontan harus mencakup minimal 4 (empat) informasi sebagai berikut:

- a. pelapor;
- b. pasien yang dapat diidentifikasi;
- c. KTD; dan
- d. obat yang dicurigai.

Industri farmasi harus mencatat setiap informasi yang diperlukan untuk mendapatkan tindak lanjut laporan. Tindak lanjut laporan harus didokumentasikan dengan baik.

Informasi yang dicantumkan pada laporan spontan, antara lain:

- a. informasi administratif, meliputi jenis laporan, tanggal dan nomor identifikasi kasus, tanggal pembaharuan informasi atau laporan pertama kali diterima dari sumbernya, identifikasi kasus lain serta referensi dokumen tambahan dapat ditambahkan jika ada;
- b. informasi tentang sumber laporan, meliputi informasi yang mengidentifikasi pelapor dan kualifikasi tenaga profesional kesehatan;

- c. informasi pasien, meliputi usia pada saat timbul reaksi pertama kali, kelompok usia, status kehamilan ketika reaksi diamati pada janin, berat dan tinggi badan, jenis kelamin;
- d. riwayat medis yang relevan dan kondisi yang terjadi bersamaan;
- e. informasi nama produk obat yang dicurigai menimbulkan KTD termasuk interaksi obat, serta informasi obat seperti industri farmasi, nomor izin edar, nomor bets, bentuk sediaan dan cara pemberian obat, petunjuk penggunaan, dosis yang diberikan, tanggal mulai dan tanggal akhir pemberian, tindakan yang diambil terhadap produk obat setelah reaksi, efek dari penghentian pemberian obat (*dechallenge*) dan efek dari pemberian obat kembali setelah dihentikan (*rechallenge*);
- f. jika ada obat lain yang digunakan bersamaan dengan obat yang diduga kuat menimbulkan KTD maka diidentifikasi sesuai dengan butir (e);
- g. informasi mengenai KTD, meliputi tanggal mulai dan tanggal berakhirnya reaksi atau lama durasi, tingkat keseriusan, akhir reaksi KTD pada saat pengamatan terakhir, jarak waktu antara pemberian obat yang dicurigai dengan timbulnya reaksi yang KTD, serta keterangan singkat untuk menggambarkan reaksi yang dialami;
- h. hasil tes dan prosedur investigasi pasien yang relevan;
- i. tanggal dan penyebab kematian yang dilaporkan, termasuk hasil otopsi, jika diperlukan; dan
- j. narasi kasus yang menyediakan semua informasi yang relevan untuk kasus individu serius (jika memungkinkan).

Pada butir i, informasi harus 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.

4. Pembatalan Pelaporan

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

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 yang digunakan, tingkat dan kriteria keseriusan atau penilaian kausalitas). Amandemen laporan dilaporkan sebagai laporan *follow up*.

C. Pelaporan Berkala Pasca Pemasaran

1. Tujuan

Pelaporan berkala pasca pemasaran merupakan kegiatan pemantauan dan pelaporan aspek keamanan obat yang dilakukan oleh industri farmasi terhadap obat yang diedarkan. Tujuan pelaporan 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 berkala pasca pemasaran dapat berupa PSUR atau PBRER.

Informasi keamanan penting harus dilaporkan melalui mekanisme yang sesuai. Pelaporan berkala pasca pemasaran tidak dimaksudkan untuk pemberitahuan awal tentang informasi keamanan baru yang signifikan atau untuk menginformasikan masalah keamanan baru yang terdeteksi. Bila perlu, pelaporan berkala pasca pemasaran juga mencakup tindakan yang diusulkan untuk mengoptimalkan profil manfaat-risiko.

2. Ruang Lingkup

Fokus utama dari pelaporan 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 berkala pasca pemasaran.

Apabila dokumen pelaporan berkala pasca pemasaran yang tersedia berbeda periodenya dengan ketentuan, yang disebabkan

adanya perbedaan antara *International Birthdate* dengan *Indonesian Birthdate*, maka periode pelaporan berkala pasca pemasaran dapat mengikuti periode pelaporan berkala pasca pemasaran yang sedang berjalan dengan memberikan informasi pada surat pengantar laporan. Jika pelaporan berkala pasca pemasaran belum tersedia, industri farmasi harus menginformasikan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Pelaporan berkala pasca pemasaran mencakup kumpulan informasi produk yang difokuskan pada informasi baru seperti evaluasi keamanan secara keseluruhan. Untuk PBRER, 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 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 Pengajuan Pelaporan

Pelaporan 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 berkala pasca pemasaran yang dipersyaratkan (5 tahun) berakhir, industri farmasi harus tetap mendokumentasikan pelaporan berkala pasca pemasaran dengan baik. Apabila sewaktu-waktu diperlukan dalam rangka pengkajian, Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dapat meminta industri farmasi untuk menyampaikan pelaporan berkala pasca pemasaran terbaru.

Pelaporan berkala pasca pemasaran selambat-lambatnya disampaikan 70 (tujuh puluh) hari kalender sejak *data lock point* kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

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

- a. obat yang pada peredarannya diketahui adanya informasi keamanan terkini dan berdasarkan pengkajian perlu dilakukan pemantauan aspek keamanan; dan
- b. obat baru;
- c. produk biologi, termasuk biosimilar;
- d. obat generik tertentu; dan
- e. obat yang mengalami perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan.

4. Format dan Penyajian

Dalam penyampaian laporan berkala pasca pemasaran, industri farmasi diminta untuk memberikan informasi dan/atau pernyataan kesimpulan atau ringkasan yang mencakup perihal isi dari pelaporan berkala pasca pemasaran yang dimaksud dan tindak lanjut terhadap produk yang beredar di Indonesia (apabila ada) pada surat pengantar.

Format dan isi pelaporan berkala pasca pemasaran mencakup daftar isi, penomoran, dan konten dari setiap bagian yang diuraikan di bawah ini dan mengacu pada format sebagaimana tercantum dalam huruf O. Format PBRER dapat mengacu pada Pedoman ICH E2C (R2).

Halaman Judul

Ringkasan Eksekutif

Daftar Isi

1. Pendahuluan
2. Status Izin Pemasaran Global
3. Tindakan yang Diambil selama Interval Pelaporan terkait Keamanan
4. Perubahan Referensi Informasi Keamanan
5. Estimasi Paparan dan Pola Penggunaan
 - 5.1 Jumlah Kumulatif Subjek dalam Uji Klinik
 - 5.2 Jumlah kumulatif Pasien selama periode Pemasaran
6. Data dalam Tabulasi Ringkasan
 - 6.1 Informasi Referensi
 - 6.2 Daftar Ringkasan Kumulatif/Jumlah Total KTD Serius selama Uji Klinik
 - 6.3 Daftar Kumpulan Ringkasan dan Interval Data Pasca Pemasaran

7. Ringkasan informasi Penting dari Uji Klinik selama Periode Pelaporan
 - 7.1 Uji Klinik Lengkap
 - 7.2 Uji Klinik yang sedang Berlangsung
 - 7.3 Tindak Lanjut Jangka Panjang
 - 7.4 Penggunaan Terapi Lain
 - 7.5 Data Keamanan Baru Terkait Terapi Kombinasi
8. Temuan dari Studi Non-Intervensi
9. Informasi dari Uji Klinik dan Sumber Lain
10. Data Non Klinik
11. Literatur
12. Laporan Berkala Lainnya
13. Kurangnya Khasiat dalam Uji Klinik Terkendali
14. Informasi Terbaru
15. Ikhtisar Sinyal: Baru, Sedang Berlangsung, atau Tertutup
16. Evaluasi Sinyal dan Risiko
 - 16.1 Ringkasan Isu Keamanan
 - 16.2 Evaluasi Sinyal
 - 16.3 Evaluasi Risiko dan Informasi Baru
 - 16.4 Karakterisasi Risiko
 - 16.5 Efektivitas Minimisasi Risiko (jika ada)
17. Evaluasi Manfaat
 - 17.1. Informasi Efektivitas/Khasiat Dasar (Baseline) yang Penting
 - 17.2. Informasi Efektivitas/Khasiat Baru yang Diidentifikasi
 - 17.3. Karakterisasi Manfaat
18. Analisis Risiko-Manfaat Terpadu untuk Indikasi yang Disetujui
 - 18.1 Konteks Manfaat-Risiko - Kebutuhan Medis dan Alternatif Penting
 - 18.2 Evaluasi Analisis Manfaat-Risiko
19. Kesimpulan dan Tindakan
20. Lampiran

Pelaporan berkala pasca pemasaran dapat disampaikan melalui email atau dapat langsung diserahkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam bentuk *hard copy* atau *soft*

copy serta harus dilengkapi dengan surat pengantar dan ringkasan eksekutif.

D. Pelaporan Studi Keamanan Pasca Pemasaran

Studi Keamanan Pasca Pemasaran (*Post Authorization Safety Study/PASS*) adalah setiap studi yang berkaitan dengan produk obat terdaftar yang dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi, mengkarakterisasi atau mengukur bahaya keamanan, mengonfirmasi profil keamanan obat, atau mengukur efektivitas tindakan manajemen risiko.

Studi keamanan pasca pemasaran dapat dilakukan dengan intervensi atau non-intervensi. Pedoman ini berkaitan dengan pelaporan studi keamanan pasca pemasaran non-intervensi. Hal ini tidak menyangkut studi keamanan praklinik.

1. Desain studi Keamanan Pasca Pemasaran

- a. Studi keamanan pasca pemasaran dengan intervensi (Uji Klinik Fase IV)

Pelaksanaan dan pelaporan Uji Klinik Fase IV yang dilakukan di Indonesia mengacu pada peraturan Badan POM yang mengatur tentang uji klinik.

- b. Studi keamanan pasca pemasaran non-intervensi (Studi Observasional)

Pelaksanaan dan pelaporan studi observasional yang dilakukan di Indonesia melalui mekanisme notifikasi ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

2. Notifikasi Studi Observasional ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Sebelum dimulai pelaksanaan studi observasional, Industri Farmasi menyampaikan notifikasi ke 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 GCP Peneliti
 - 2) CV Peneliti

3) Kontrak ORK (bila menggunakan ORK)

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

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

3. Laporan Studi

Industri farmasi harus melaporkan hasil studi observasional ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional. Untuk studi yang dilakukan di Indonesia, laporan studi observasional yang disampaikan sebagai berikut:

- a. Dokumen studi (protokol penelitian (versi terakhir), persetujuan etik, dan dokumen pendukung lainnya).
- b. Analisis sementara (jika tersedia) dan laporan akhir studi keamanan pasca pemasaran.

Jika studi keamanan pasca pemasaran dilakukan di negara lain yang indikasi/posologi/populasinya tidak disetujui di Indonesia, industri farmasi harus melaporkan sinyal keamanan baru yang tervalidasi selambat-lambatnya 15 (lima belas) hari kalender ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

E. Pelaporan Publikasi/Literatur Ilmiah

Industri farmasi harus melaporkan informasi keamanan obat yang mempengaruhi profil manfaat-risiko yang dimuat dalam publikasi atau literatur ilmiah 3 (tiga) tahun terakhir terhitung saat melakukan pencarian aktif kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dengan melampirkan publikasi/literatur ilmiah dimaksud. Publikasi/literatur ilmiah tersebut dapat diperoleh dari Indonesia dan/atau luar negeri yang diperoleh industri farmasi dengan melakukan pencarian aktif secara berkala pada jurnal ilmiah Internasional dan ilmiah lokal.

Industri farmasi perlu melakukan kajian untuk menentukan prioritas zat aktif yang akan dilakukan penelusuran publikasi/literatur ilmiah berdasarkan risiko. Contoh obat yang perlu dimasukkan ke dalam prioritas

adalah obat dengan zat aktif baru, obat dengan zat aktif yang diketahui berisiko tinggi terhadap keamanan, dll. Kegiatan penelusuran publikasi/literatur ilmiah tersebut harus terdokumentasi dengan baik untuk dapat diverifikasi apabila dilakukan inspeksi. Pengaturan frekuensi dilakukannya penelusuran publikasi/literatur ilmiah ditentukan berdasarkan penetapan prioritas tersebut. Obat-obat yang menjadi prioritas, frekuensi penelusuran publikasi/literatur ilmiahnya harus lebih sering dibandingkan dengan obat yang tidak termasuk ke dalam prioritas.

Pelaporan “segera” pada pelaporan literatur ilmiah yang mempengaruhi profil manfaat-risiko disampaikan dalam waktu paling lambat 15 (lima belas) hari kalender setelah mendapatkan informasi dari artikel publikasi/literatur ilmiah.

Ketentuan pelaporan publikasi/literatur ilmiah mengikuti ketentuan pelaporan spontan KTD. Jika publikasi/literatur ilmiah yang dilaporkan adalah berupa laporan spontan KTD (*case report*), yaitu 15 (lima belas) hari kalender untuk KTD serius dan setiap 6 (enam) bulan untuk KTD tidak serius tidak dapat diperkirakan (pada bulan Januari dan Juli).

F. Pelaporan Tindak Lanjut Otoritas Regulatori Negara Lain

Industri farmasi harus segera melaporkan semua informasi tindak lanjut otoritas regulatori negara lain terkait dengan aspek keamanan terkini antara lain:

1. pembekuan atau pencabutan izin edar;
2. penarikan obat dari pasaran;
3. pembatasan distribusi dengan alasan keamanan;
4. adanya informasi perubahan termasuk potensi perubahan *Risk-Benefit Profile* (misalnya melalui distribusi *Dear Doctor Letter* (DDL)/ *Dear Health Care Professional Communication* (DHPC));
5. perubahan penggolongan atau klasifikasi, misalnya perubahan penggolongan obat keras menjadi obat bebas, atau sebaliknya;
6. adanya rekomendasi perubahan informasi keamanan, misalnya modifikasi dosis, perubahan indikasi, atau perubahan informasi lainnya karena alasan keamanan; dan
7. kegagalan mendapatkan izin edar (registrasi) ulang karena alasan keamanan.

Pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain untuk butir 1 – 3 harus dilaporkan dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam sebagai laporan

awal dan paling lambat 3 (tiga) hari sebagai laporan lengkap, sedangkan untuk butir 4 – 7 harus dilaporkan dalam waktu 15 (lima belas) hari kalender dihitung sejak industri farmasi di Indonesia mengetahui (*aware*) adanya informasi tersebut, baik yang diperoleh dari kantor pusat atau otoritas regulatori negara lain atau sumber lain yang dapat dipercaya (*website* resmi otoritas regulatori negara yang bersangkutan), yang terlebih dahulu diperoleh informasinya. Pelaporan tersebut dapat disampaikan melalui email atau langsung kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam bentuk *hard copy* atau *soft copy*, serta dilengkapi dengan kajian dan rencana tindak lanjut untuk produk yang beredar di Indonesia.

G. Pelaporan Tindak Lanjut Pemegang Izin Edar di Negara Lain

Industri farmasi yang memiliki produk ekspor/impor dan produk lisensi di Indonesia harus segera melaporkan semua tindak lanjut yang dilakukan oleh industri farmasi obat terkait di negara lain sehubungan dengan aspek keamanan mutakhir, seperti:

1. penarikan obat dari peredaran;
2. pembatasan distribusi dengan alasan keamanan;
3. adanya informasi perubahan termasuk potensi perubahan *Risk-Benefit Profile* (misalnya melalui distribusi DDL/DHPC); atau
4. adanya permintaan perubahan informasi keamanan pada Informasi produk dari industri farmasi negara lain, misalnya modifikasi dosis, perubahan indikasi, atau perubahan informasi lainnya karena alasan keamanan.

Pelaporan informasi tindak lanjut industri farmasi di negara lain untuk butir 1 dan 2 harus dilaporkan dalam waktu 24 (dua puluh empat) jam sebagai laporan awal dan paling lambat 3 (tiga) hari sebagai laporan lengkap, sedangkan untuk butir 3 dan 4 harus dilaporkan dalam waktu 15 (lima belas) hari kalender dihitung sejak industri farmasi di Indonesia mengetahui informasi tersebut. Pelaporan tersebut dapat disampaikan melalui email atau langsung kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam bentuk *hard copy* atau *soft copy*, serta dilengkapi dengan kajian dan rencana tindak lanjut untuk produk yang beredar di Indonesia.

H. Pelaporan Pelaksanaan Perencanaan Manajemen Risiko (PMR)

Ketentuan dan tata cara penyusunan dokumen PMR merujuk pada Lampiran II Tata Laksana Perencanaan Manajemen Risiko. Industri farmasi

harus melaporkan pelaksanaan PMR sesuai dengan rencana yang tercantum dalam dokumen PMR yang diserahkan kepada Badan POM. Laporan pelaksanaan tersebut harus disertai dengan hasil analisis sementara profil keamanan (rasio manfaat-risiko) dari produk tersebut.

I. Tata Cara Pelaporan

Industri farmasi menyampaikan laporan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan dalam Pedoman ini dan ditujukan ke:

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan

Republik Indonesia

Laporan dapat disampaikan melalui salah satu mekanisme di bawah ini:

1. Pos : Jl. Percetakan Negara No.23, Jakarta Pusat, 10560
2. E-mail : pv-center@pom.go.id, atau
3. No. telepon : +62-21 4244691 Ext. 1079

Industri farmasi dapat menyampaikan laporan berupa *hard copy* atau *soft copy*.

Khusus untuk pelaporan spontan dalam negeri, dapat disampaikan secara elektronik melalui aplikasi e-meso. Tata cara pelaporan dengan menggunakan aplikasi e-meso dapat dilihat pada Buku Panduan Penggunaan Aplikasi yang dapat diunduh pada alamat *subsite* e-meso Badan POM, yaitu <https://e-meso.pom.go.id/>.

Pelaporan farmakovigilans yang diterima atau *time line* pelaporan yang jatuh pada hari libur/cuti bersama dapat disampaikan pada hari kerja pertama setelah kantor beroperasi kembali. Kewajiban pelaporan dihitung sejak industri Farmasi di Indonesia mengetahui informasi keamanan tersebut.

Kajian keamanan dari semua laporan yang diterima oleh Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional secara umum akan diinformasikan secara berkala dalam Buletin Berita MESO.

J. Formulir Pelaporan Spontan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) oleh Industri Farmasi

Berikut merupakan formulir yang digunakan untuk pelaporan KTD oleh Industri Farmasi

FORMULIR PELAPORAN SPONTAN KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD)
OLEH INDUSTRI FARMASI

RAHASIA

Informasi Pasien

Nama/Inisial Pasien: _____ No. Pelaporan: _____
Usia : _____ Berat Badan: _____ Jenis Kelamin: ☐ Laki-laki
☐ Wanita
Pekerjaan : _____

Informasi Manifestasi KTD

Tanggal mula: ____/____/____ (dd,mm,yy) Kesudahan KTD:
Deskripsi KTD: _____ Tanggal ____/____/____ (dd,mm,yy)

	☐ Sembuh ☐ Meninggal ☐ Belum sembuh ☐ Sembuh dg gejala sisa ☐ Tidak diketahui
--	--

Apakah KTD berkurang/sembuh setelah obat dihentikan?
☐ Ya ☐ Tidak ☐ Tidak ada informasi

Apakah KTD timbul kembali setelah obat diberikan kembali?
☐ Ya ☐ Tidak ☐ Tidak ada informasi

Obat yang dicurigai menimbulkan KTD	Dosis	Frekuensi	Rute	Tgl mula	Tgl berhenti	Indikasi penggunaan obat
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
Obat lain (termasuk suplemen dan obat tradisional yang diminum pada waktu bersamaan atau 3 bulan sebelumnya)						
1.						
2.						

Informasi lain yang relevan (misal penyakit lain yang menyertai, diagnosis, alergi, kehamilan, pemeriksaan lab, dsb):

Informasi Pelapor

Nama : _____ Tanda tangan: _____
Profesi: _____ Tanggal Pelaporan: ____/____/____
No. Tlp: _____ Alamat E-mail: _____

Nama IF : _____
Alamat : _____

No. Kontrol IF: _____

- K. Formulir *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*
Berikut merupakan format formulir CIOMS yang dapat digunakan untuk pelaporan KTD maupun KIPI oleh industri farmasi.

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT													

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION		
		Day	Month	Year			Day	Month	Year			
7+13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant test/ lab data)										☐ PATIENT DIED		
										☐ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION		
										☐ INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY		
										☐ LIFE THREATENING		
										☐ CONGENITAL ABNORMALITY/ BIRTH DEFECT		
										☐ IMPORTANT MEDICAL EVENT		

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG?	
		☐ YES ☐ NO ☐ NA	
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?	
17. INDICATION(S) FOR USE		☐ YES ☐ NO ☐ NA	
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION		

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATE OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		26. Remarks	
	24b. MFR CONTROL NO.		
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE ☐ STUDY ☐ LITERATURE ☐ HEALTH PROFESSIONAL	25 b. NAME AND ADDRESSE OF REPORTER	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE ☐ INITIAL ☐ FOLLOW UP		

NI- No Information available at this time page(s)

UNK- Information unknown

*= Item completed on continuation

- L. Format Tabel Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Tidak Serius
Berikut merupakan format tabel yang digunakan dalam pelaporan KTD tidak serius oleh industri farmasi.

TABEL PELAPORAN KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD) TIDAK SERIUS						
Periode:						
No.Kontrol Industri Farmasi	Indikasi/ tujuan penggunaan obat	Rute pemberian	Nama Obat**	Tanggal mula terjadinya KTD (Dosis Pertama)	KTD <i>Reported Term</i> <i>Preferred term</i>	Kesudahan KTD
Inisial Pasien		Dosis				
Umur		Tanggal mula penggunaan obat				
Jenis kelamin		Tanggal akhir penggunaan obat				
Pelapor		Durasi Penggunaan*				

Catatan :

* Jika tanggal mula penggunaan obat dan tanggal akhir tidak diketahui secara jelas

** Obat yang dicurigai menimbulkan KTD

M. Formulir Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

Berikut merupakan formulir yang digunakan untuk pelaporan KIPI.

FORMULIR PELAPORAN KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI (KIPI)							Tgl. terima : .../.../20...		
Identitas pasien Nama : Nama Orang Tua : Alamat : RT/RW : .../... Kel./Desa Kec. : Kab/Kota : Prop. : Telp. : Kode Pos : [][][][][]			Tanggal lahir : .../.../..... Jenis Kelamin : ☐ 1. Laki-laki 2. Perempuan Bagi Wanita Usia Subur (WUS) : ☐ 1. Hamil 2. Tidak Hamil KU sebelum imunisasi :			Penanggung jawab (dokter) : Alamat (RS, Puskesmas, Klinik) : RT/RW : .../... Kel./Desa Kec. : Kab/Kota : Prop. : Telp. : Kode Pos : [][][][][]			
Pemberi imunisasi : Dokter / Bidan / Perawat / Jurim/									
Vaksin-vaksin yang diberikan dalam 4 minggu terakhir									
No.	Jenis Vaksin	Pabrik	No. Batch	Pemberian					
				Tanggal	Jam	Oral / Intrakutan / subkutan / Im	Lokasi penyuntikan	Jumlah dosis	
1									
2									
3									
4									
Tempat pemberian imunisasi : ☐ 1. RS; 2. RB; 3. Puskesmas; 4. Dokter Praktek; 5. Bidan Praktek; 6. BP; 7. Posyandu; 8. Sekolah; 9. Balai Imunisasi; 10. Bidan Desa (Polindes); 11. Rumah; 12. Pustu; 13. Pos PIN									
Manifestasi kejadian ikutan (keluhan, gejala klinis)									
Keluhan & Gejala Klinis ☐ Bengkak pada lokasi penyuntikan ☐ Perdarahan pada lokasi penyuntikan ☐ Perdarahan lain..... ☐ Kemerahan lokal ☐ Kemerahan tersebar ☐ Gatal ☐ Bengkak pada bibir / kelopak mata / kemakutan ☐ Bantol disertai gatal ☐ Muntah ☐ Diare ☐ Pingsan (sinkop) ☐ Kejang ☐ Sesak nafas ☐ Demam tinggi ($>39^{\circ}\text{C}$) lebih dari satu hari ☐ Pembesaran kelenjar aksila ☐ Kelemahan/kekurangan otot: lengan/ungkai ☐ Kesadaran menurun ☐ Mearangis mejerit terus menerus > 3 jam ☐ Lain-lain 1. 2.			Waktu gejala timbul			Lama gejala			Perawatan / tindakan ☐ Tindakan darurat ☐ Rawat jalan ☐ Rawat inap (tgl.....) ☐ Dirujuk ke..... (tgl.....) Kondisi akhir pasien ☐ Sembuh ☐ Meninggal (tgl.....)
			Tanggal	Jam	Min	Min	Jam	Hari	
Apakah ada anak/pasien lain yang diimunisasi pada saat yang sama mengalami gejala serupa? ☐ Ya ☐ Tidak									
Apakah ada anak/pasien lain yang tidak diimunisasi pada saat yang sama mengalami gejala serupa? ☐ Ya ☐ Tidak									
Pengobatan									
Informasi kesehatan lainnya (alergi, kelainan kongenital, dalam terapi obat-obatan tertentu)									
Berita KIPI diperoleh dari : (kader, keluarga, masyarakat,) Nama : Hubungan dengan pasien : Tanggal : .../.../.....									Tanda tangan pelapor : Tanda tangan pemberi imunisasi : [.....] [.....]

O. Template *Periodic Safety Update Report* (PSUR)

Berikut adalah template yang dapat digunakan untuk pelaporan PSUR oleh Industri Farmasi.

<Logo Perusahaan>

Nama Perusahaan : ...

Alamat : ...

Kota : ...

Negara : ...

Periodic Safety Update Reports (PSUR)

Untuk

<Nama Produk>

Periode Pelaporan : ... to ...

International Birth Date (IBD) : ...

Versi: XXX <tanggal>

Nomor Referensi Laporan: ...

Disetujui oleh : ...

Jabatan : ...

Tanda tangan : ...

Ditinjau oleh : ...

Jabatan : ...

Tanda tangan : ...

Disiapkan oleh : ...

Jabatan : ...

Tanda tangan : ...

RINGKASAN EKSEKUTIF

Laporan <Nama Produk> ini merangkum informasi yang diterima dari sumber <Nama Perusahaan> di seluruh dunia, dari ... sampai ...
Laporan ini meliputi <rincian ringkasan PSUR>.

Daftar Isi

<Buat daftar isi>

Daftar Singkatan:

KTD	Kejadian Tidak Diinginkan

1. Pendahuluan

Periodic Safety Update Report (PSUR) No. XXX ini mencakup periode <tanggal> sampai <tanggal>. Periode tersebut didasarkan pada seluruh data kumulatif yang tersedia sejak *international birth date* <tanggal> dan berfokus pada informasi baru yang muncul sejak <tanggal>.

Rincian Produk

Nama Produk	
Zat aktif (INN atau nama umum)	
Golongan Farmakoterapetik	
Deskripsi ringkas mengenai produk (golongan kimia, asal, produksi/modifikasi, cara kerja, dll)	
Indikasi (populasi target)	
Dosis	

Bentuk dan kekuatan sediaan (konsentrasi)	
Rute administrasi	

(Lihat juga Ringkasan Karakteristik Produk).

2. Status Izin Edar di Seluruh Dunia

Mohon nyatakan di negara apa saja produk tersebut dapat dipasarkan (memiliki izin edar) dan sejak kapan

3. Tindakan yang dilakukan dalam Interval Pelaporan dalam hal alasan keamanan

3.1. Tindakan terkait penggunaan *investigational*

Mohon beri gambaran terkait studi yang direncanakan dan sedang berjalan

3.2. Tindakan terkait pengalaman pemasaran

Mohon berikan gambaran terkait tindakan yang dilakukan selama periode pelaporan, misal tindakan karantina yang disebabkan oleh kontaminasi, *Dear Healthcare Practitioner Letter*, dll.

**3.3. Tindakan regulatori yang diambil dalam hal alasan keamanan oleh
Autoritas**

4. Perubahan terhadap Referensi Informasi Keamanan

Misal: Pada awal interval pelaporan, referensi informasi keamanan yang dirujuk adalah *Company Core Data Sheet* (CCDS) versi no. XXX, tanggal XX-XXX-20XX. Versi ini diperbaharui pada tanggal XX-XXX-20XX (versi no. XXX) dan CCDS versi no. X saat ini dianggap sebagai referensi informasi keamanan selama periode pelaporan sesuai dengan tanggal efektif CCDS tersebut.

Berikut adalah rincian perubahan yang dilakukan:

- XXXXX
- XXXXX

5. Paparan dan Pola Penggunaan yang Diestimasi

Dalam interval XXX studi pasca pemasaran sedang berlangsung dan XXX telah selesai dilaksanakan.

5.1. Paparan pada Uji Klinik

Secara kumulatif, XXX pasien terpapar produk X dalam uji klinik.

Nomor referensi	Negara	Indikasi	Tujuan	Jumlah pasien	Paparan (jumlah	Status (sedang berlangsung,
<i>Interventional</i>						
<i>Non-interventional</i>						

Jika pasien yang diterapi dengan plasebo atau obat komparator juga dipelajari, maka harap tuliskan data yang relevan dan jumlah pasien yang terlibat.

5.2. Paparan Kumulatif dan interval pada pasien dari pengalaman pemasaran

Negara		Jumlah terapi	Pasien yang diterapi
	periode		
	kumulatif		
	periode		
	kumulatif		

Deskripsikan metode yang digunakan untuk mengestimasi paparan pada pasien
Jika memungkinkan hitung juga durasi terapi pasien.

6. Data dalam Ringkasan Tabulasi

6.1. Informasi rujukan

Tuliskan versi MedDRA yang digunakan untuk mengodekan efek samping/kejadian yang tidak diinginkan

6.2. Ringkasan tabulasi kumulatif Kejadian Tidak Diinginkan serius dari Uji Klinik

Misal: Apendiks XXX menyediakan ringkasan tabulasi kumulatif terkait efek samping serius yang berhubungan dan tidak berhubungan yang disajikan per kelas system organ (*System Organ Class; SOC*) dan istilah yang dipilih (*Preferred term; PT*)
Mohon tambahkan tabel yang dimaksud dalam Lampiran

6.3. Ringkasan tabulasi kumulatif dan interval dari sumber data pasca-pemasaran

Misal: secara kumulatif, pemilik izin efar menerima XXX pelaporan spontan terkait produk X yang bersumber dari seluruh dunia dengan meliputi XXX efek samping, dimana XXX efek samping merupakan efek samping serius.

Selama interval pelaporan, industri farmasi menerima XXX pelaporan spontan terkait produk X yang bersumber dari seluruh dunia dengan meliputi XXX efek samping, dimana XXX efek samping merupakan efek samping serius

Tabel X: Laporan efek samping

SOC	PT	Jumlah kejadian serius dalam interval	Jumlah kejadian tidak serius dalam interval	Jumlah kejadian serius secara kumulatif	Jumlah kejadian tidak serius secara kumulatif
<i>misal.</i> Kelainan sistem imun	Urtikaria				
Total jumlah efek samping					

Kasus Fatal:

Mohon sediakan deskripsi singkat terkait kasus fatal dan sertakan penilaian kausalitas perusahaan untuk setiap kasus.

7. Ringkasan temuan signifikan dalam periode pelaporan (Hasil Studi)

- 7.1.** Temuan dari uji klinik yang sudah selesai
- 7.2.** Temuan dari uji klinik yang sedang berjalan
- 7.3.** Temuan dari studi non-intervensi
- 7.4.** Temuan dari *follow-up* jangka panjang
- 7.5.** Temuan dari literatur atau studi independen
Temuan dari studi non-klinik
- 7.6.** Data non-klinik

8. Informasi Lain

8.1. Literatur

Industri farmasi harus melakukan pencarian menggunakan *database* literatur internal. Laporan tersebut harus mencakup hasil pencarian literature regular untuk zat aktif tertentu dari suatu produk X.

Mohon nyatakan siapa yang melakukan pencarian literature, *database* literatur mana yang secara regular pencarian dilakukan (missal. *Medline, EMBASE*) dan diskusikan publikasi utama.

XXXX *et al.* Halaman jurnal dan tahun, deskripsi singkat dari isi jurnal

XXXX *et al.* Halaman jurnal dan tahun, deskripsi singkat dari isi jurnal

XXXX *et al.* Halaman jurnal dan tahun, deskripsi singkat dari isi jurnal

8.2. Kurangnya efikasi pada uji klinik yang dikontrol

Berikan gambaran singkat terkait kasus dengan kegagalan terapi yang berhubungan dengan *investigational medicinal products* (IMP).

8.3. Informasi terlambat

Berikan informasi terkait keamanan atau efikasi produk yang diterima setelah *lock point* data laporan.

8.4. Abuse, Misuse, Overdose dan Medication Error

Misal: Tidak terdapat informasi baru terkait *abuse, misuse*, atau *overdose* produk selama periode yang termasuk ke dalam PSUR.

Selama periode pelaporan ini, tidak terdapat kasus *medication error* yang dilaporkan.

9. Informasi Keamanan Komprehensif

9.1. Evaluasi dan deteksi sinyal

9.1.1. Deteksi sinyal

Mohon deskripsikan secara singkat prosedur yang tersedia untuk deteksi sinyal.

9.1.2. Sinyal yang telah ditutup

Mohon tambahkan tabel dengan sinyal yang telah diatasi selama priode pelaporan. Berikan deskripsi singkat sinyal dan garis besar alasan untuk menutup sinyal tersebut.

9.1.3. Sinyal yang sedang berlangsung

Mohon tambahkan tabel dengan sinyal yang sedang berlangsung dan deskripsikan sifat sinyal tersebut.

9.1.4. Sinyal baru

Mohon tambahkan tabel dengan sinyal yang baru terdeteksi pada periode pelaporan dan berikan deskripsi singkat sinyal tersebut.

9.2. Evaluasi risiko

9.2.1. Ringkasan Masalah Keamanan

Risiko penting yang	
Risiko potensial yang penting	
Interaksi penting yang	
Informasi yang tidak tersedia	

9.2.2. Karakterisasi dan evaluasi risiko

Berikan deskripsi singkat terhadap seluruh risiko yang teridentifikasi dan evaluasi kasus yang berkaitan dengan risiko. Berikan garis besar secara singkat dan nyatakan jika rasio risiko – manfaat telah berubah.

9.2.3. Karakterisasi masalah potensial yang penting dengan terapi dan pada populasi tertentu

	Gambaran singkat status saat ini
Kurangnya efek	
Pasien geriatri	
Pasien dengan kerusakan ginjal dan/atau hati	
Wanita hamil dan menyusui	
Pasien pediatri (<16thn/ <6thn/ <2thn)	

9.3. Manfaat Evaluasi

9.4. Penilaian Manfaat – Risiko

10. Kesimpulan Keseluruhan

Misal: Data yang disajikan dalam PSUR ini mendeskripsikan profil keamanan produk X dalam interval pelaporan XXXX hingga XXXX dan secara kumulatif.

atau

Area permasalahan baru yang teridentifikasi berikut ini terkait dengan penggunaan produk sesuai dengan indikasi yang disetujui:

Evaluasi manfaat – risiko tetap menunjukkan hasil yang baik karena ...

11. Rujukan

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 audit 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 dilakukan sekurang-kurangnya satu kali dalam satu tahun.

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 audit, 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 audit dan manajemen puncak.

C. Tindak Lanjut hasil audit

Hasil audit harus ditindak lanjuti 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 diidentifikasi 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 menggunakan pihak untuk melakukan audit farmakovigilans, maka harus memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

1. persyaratan dan persiapan penilaian risiko audit, strategi audit dan audit program harus dialihdayakan 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.

MANAJEMEN SINYAL FARMAKOVIGILANS

A. Struktur dan Proses

1. Sumber Data dan Informasi

Sinyal dapat muncul dari berbagai sumber data sehingga berpotensi mencakup semua informasi ilmiah mengenai penggunaan produk obat dan hasil penggunaannya, yaitu kualitas, data non-klinik dan klinik (termasuk data farmakovigilans dan farmakoepidemiologi). Sumber umum sinyal meliputi sistem pelaporan spontan, sistem pengawasan aktif, studi dan literatur ilmiah yang melaporkan data tersebut.

Deteksi sinyal sering didasarkan pada pemantauan berkala dari database KTD, misalnya database industri farmasi, database nasional, *EudraVigilance*, database *WHO Program for International Drug Monitoring (VigiBase)*. Fokus pedoman ini terutama pada sinyal yang berasal dari pemantauan data dari sistem pelaporan spontan, termasuk semua sumber yang relevan.

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 (lihat sub bagian A.1.). 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 dilakukan 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 informasi 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 berkala pasca pemasaran atau prosedur peraturan 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 oleh tenaga profesional kesehatan yang melaporkan, dengan hasil yang mendukung dari penyelidikan yang relevan.
 - ii. Jumlah kasus dalam konteks paparan pasien.
 - iii. Kasus tambahan yang dilaporkan dengan ketentuan terkait.
 - iv. Konsistensi bukti antar kasus (mis. waktu yang konsisten untuk memulai, pola dengan pengamatan hubungan yang berulang).
 - v. Kualitas 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 klinik, seperti:
- i. Keseriusan dan keparahan kejadian.
 - ii. Kesudahan dan reversibilitas kejadian.
 - iii. Wawasan tambahan tentang KTD yang diketahui, misalnya dalam hal ini keparahan, durasi, kesudahan, kejadian atau manajemen.

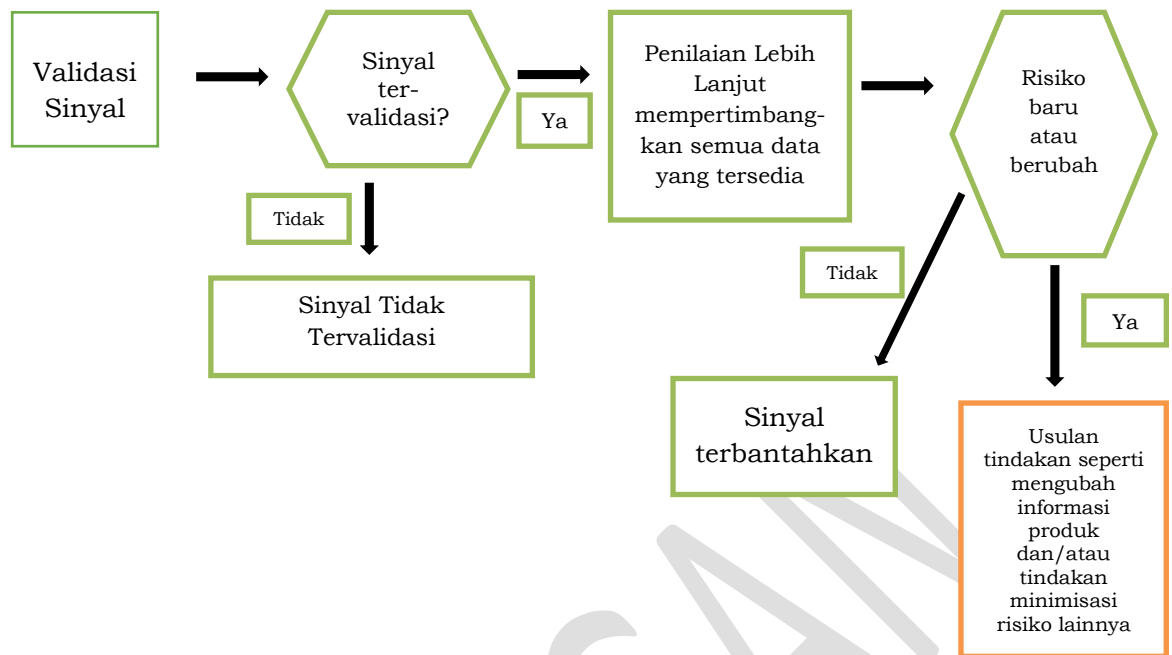
- iv. Kejadian yang terjadi dalam konteks interaksi obat.
- v. Kejadian yang terjadi pada populasi yang rentan (mis. wanita hamil, anak-anak atau lansia) atau pada pasien dengan faktor risiko yang sudah ada sebelumnya.
- vi. Kejadian yang terjadi dalam pola penggunaan yang berbeda (misalnya overdosis, 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 menentang 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 literatur ilmiah, termasuk informasi tentang zat dari golongan obat yang sama dari produk obat;
- c. informasi tentang epidemiologi KTD atau penyakit yang mendasarinya;
- d. temuan eksperimental dan/atau non-klinik;
- e. *database* dengan kumpulan data yang lebih besar, ketika sinyal terdeteksi dari database nasional atau industri farmasi;
- 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 1. Setiap proses pengambilan keputusan tersebut harus didokumentasikan sebagai bagian dari proses manajemen sinyal.

Gambar 1 – 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 keseimbangan manfaat-risiko dari obat. Hal-hal berikut harus dipertimbangkan ketika mengevaluasi dampak ini:

- keparahan, keseriusan, kesudahan 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 diharapkan dari intervensi peraturan (mis. penambahan efek samping, peringatan, kontraindikasi, langkah-langkah minimalisasi risiko tambahan, penanggulangan, pencabutan); dan
- apakah sinyal cenderung berlaku untuk zat 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 diperlukan 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 ketepatan waktu), termasuk kontrol proses semua langkah manajemen sinyal (analisis, keputusan, serta alasan).

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

Industri farmasi harus menerapkan sistem manajemen dokumen untuk semua dokumen yang digunakan pada aktivitas farmakovigilans dengan memperhatikan ketertelusuran dokumen untuk menyelidiki masalah keamanan, jadwal 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 tersedia kapan saja, termasuk pembenaran/bukti untuk langkah yang diambil dan keputusan yang dibuat.

B. Pelaksanaan

1. Tanggung Jawab Industri Farmasi

Industri farmasi harus terus memantau keamanan produk obat mereka dan melaporkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional apabila ada informasi baru yang mungkin berdampak pada izin edar, seperti masalah keamanan. Industri farmasi harus melakukan pemantauan terus menerus terhadap publikasi/ literatur ilmiah dan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain.

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

Sinyal, dari sumber mana pun, yang memenuhi definisi *emerging safety issue* dilaporkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional sesuai dengan proses yang diuraikan pada bagian 3.2. Industri farmasi bekerja sama dengan Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional dalam penilaian sinyal dengan memberikan informasi tambahan yang diminta.

Industri farmasi harus selalu memperbarui informasi produk yang dimiliki berdasarkan pengetahuan ilmiah, termasuk penilaian dan rekomendasi yang dipublikasikan oleh Badan POM.

2. Masalah Keamanan yang Muncul (*Emerging Safety Issue*)

Industri farmasi harus melaporkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional jika mengetahui adanya masalah keamanan yang muncul, terutama yang memerlukan penanganan

yang cepat. Dalam hal ini, industri farmasi harus menjelaskan masalah keamanan, sumber informasi, tindakan yang direncanakan atau dilakukan, 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 industri farmasi memutuskan untuk mengambil tindakan berupa penghentian sementara atau permanen atau penangguhan pemasaran suatu obat, penarikan produk obat dari pasar, meminta penarikan suatu izin edar, maka tindakan tersebut harus dilaporkan secara paralel kepada 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 yang tidak normal, tidak termasuk masalah keamanan yang muncul. Permasalahan tersebut harus dilaporkan kepada Badan POM sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

3. Pemberitahuan dan Prosedur untuk Sinyal yang Terdeteksi oleh Industri Farmasi

Jika industri farmasi mendeteksi sinyal baru, maka harus dilakukan validasi dan segera menyampaikan laporan selambat-lambatnya 15 (lima belas) hari kalender kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Sinyal merupakan sumber informasi baru tentang suatu hubungan. Oleh karena itu, industri farmasi 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), dalam hal ini informasi produk harus diselaraskan sebagaimana mestinya melalui pengajuan untuk variasi sebagai persyaratan izin edar. Industri farmasi juga harus memperhatikan informasi yang dipublikasikan atau dikomunikasikan oleh Badan POM sehubungan dengan sinyal.

Jika industri farmasi menyelesaikan penilaian sinyal melewati *data lock point*, hal itu harus disebutkan dalam laporan berkala pasca pemasaran untuk pengelolaan sinyal lebih lanjut. Berdasarkan evaluasi data keamanan kumulatif dan analisis keseimbangan

manfaat-risiko dalam laporan berkala pasca pemasaran, industri farmasi harus menarik kesimpulan tentang perlunya perubahan ketentuan izin edar dan/atau tindakan, termasuk implikasi pada informasi produk yang disetujui untuk obat yang pelaporannya telah diserahkan. Ini juga berlaku untuk kesimpulan yang diambil berdasarkan evaluasi sinyal keamanan.

RANCANGAN

KOMUNIKASI KEAMANAN FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Penyampaian informasi keamanan kepada pasien 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 informasi produk. 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 keseimbangan 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 sambil 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 Badan POM, institusi/lembaga publik lainnya, dan industri farmasi).
 - e. Informasi tentang risiko harus disajikan dalam konteks manfaat obat dan termasuk informasi yang tersedia dan 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 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 mematuhi persyaratan yang relevan terkait dengan perlindungan dan kerahasiaan data pribadi.
3. Target Audiens

Target audiens komunikasi keamanan yang dikeluarkan oleh Badan POM dan industri farmasi adalah pasien dan tenaga kesehatan yang menggunakan obat tersebut.

Sebagai target utama, tenaga profesional kesehatan memiliki peran penting dalam memastikan obat digunakan secara efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan mereka mengambil tindakan yang memadai untuk meminimalkan risiko dan

memberikan informasi yang jelas dan berguna kepada pasien. Baik 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 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 Badan POM di samping 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 keseimbangan 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 literatur, bila relevan atau referensi informasi lebih rinci dapat ditemukan, dan informasi latar belakang lainnya yang dianggap relevan; dan
 - g. jika relevan, pengingat akan perlunya melaporkan KTD/ESO sesuai dengan sistem pelaporan spontan.
5. Sarana Komunikasi Keamanan

Alat dan saluran komunikasi menjadi semakin banyak dan beragam dari waktu ke waktu, serta menawarkan lebih banyak informasi kepada publik dibandingkan sebelumnya. Alat dan saluran komunikasi yang relevan harus dipertimbangkan ketika mengeluarkan 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 kesehatan oleh industri farmasi atau Badan POM, untuk menginformasikan kepada tenaga kesehatan tentang perlunya mengambil tindakan tertentu atau menyesuaikan praktik tenaga kesehatan terkait dengan obat. DHPC tidak untuk menjawab pertanyaan dari tenaga kesehatan.

Persiapan DHPC melibatkan kerja sama antara industri farmasi dan Badan POM. Badan POM akan melakukan evaluasi DHPC sebelum dikeluarkan oleh industri farmasi. Apabila terdapat beberapa industri farmasi dari 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;
- 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, Badan POM dapat menyebarluaskan atau meminta industri farmasi 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 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 industri farmasi. Siaran pers

harus mengacu pada tindak lanjut regulatori yang diambil oleh Badan POM. Tinjauan berkelanjutan yang relevan harus disebutkan dalam komunikasi oleh industri farmasi.

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

d. Situs Web

Situs web adalah alat utama bagi anggota masyarakat (termasuk pasien dan tenaga kesehatan) untuk memperoleh informasi spesifik tentang obat di internet. Badan POM dan industri farmasi 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 saluran 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

Industri farmasi 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 dan tenaga kesehatan yang dikeluarkan oleh Badan POM.

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, industri farmasi harus memberi tahu Badan POM tentang daftar 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.

INSPEKSI FARMAKOVIGILANS

A. Pendahuluan

Inspeksi farmakovigilans adalah pemeriksaan resmi yang dilakukan oleh Badan POM untuk memastikan penerapan farmakovigilans oleh industri farmasi atau pihak lain yang ditunjuk. Inspeksi dilakukan terhadap dokumen, fasilitas, rekaman, dan sumber daya lain yang diperlukan.

Tujuan dari inspeksi farmakovigilans adalah:

- a. untuk menentukan bahwa industri farmasi memiliki sistem, personel, dan fasilitas yang memadai sehingga dapat menunjang pemenuhan kewajiban farmakovigilans;
- b. untuk mengidentifikasi, mencatat, dan menangani 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. Keseimbangan risiko-manfaat produk, mencakup:
 - a. perubahan keseimbangan risiko-manfaat di mana pemeriksaan lebih lanjut melalui inspeksi dianggap tepat;
 - b. penundaan atau kegagalan untuk mengidentifikasi atau mengkomunikasikan risiko atau perubahan dalam keseimbangan risiko-manfaat;
 - c. ketidakpatuhan atau masalah keamanan produk yang teridentifikasi selama pemantauan farmakovigilans oleh Badan POM; 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 Badan POM; atau
 - b. kualitas penyediaan data tidak memadai untuk memenuhi permintaan informasi dari Badan POM.
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. kualitas laporan yang tidak lengkap.
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 non-inspeksi yang diterima dari otoritas lain, yang menyoroti masalah ketidakpatuhan; atau
 - c. sumber informasi atau pengaduan lainnya.

C. Pelaksanaan Inspeksi

Badan POM memiliki kewenangan untuk mengakses seluruh dokumen dan fasilitas yang digunakan dalam penerapan farmakovigilans. Dalam pelaksanaan inspeksi, Badan POM akan melakukan penilaian terhadap ketidaksesuaian dalam pemenuhan persyaratan sistem penerapan farmakovigilans dengan mengacu pada kriteria sebagai berikut:

- 1) Kritis adalah temuan yang mempengaruhi:
 - a. hak, keamanan atau kesejahteraan pasien;
 - b. menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau
 - c. merupakan pelanggaran serius terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 2) Mayor adalah temuan yang:
 - a. berpotensi dapat mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien;
 - b. berpotensi menimbulkan risiko terhadap kesehatan masyarakat; dan/atau
 - c. merupakan pelanggaran terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan namun tidak dianggap serius.
- 3) Minor adalah temuan yang tidak mempengaruhi hak, keamanan atau kesejahteraan pasien.

D. Tindak lanjut inspeksi

Jika ketidaksesuaian atau ketidakpatuhan terhadap kewajiban farmakovigilans teridentifikasi selama inspeksi, industri farmasi 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 industri farmasi;
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 terkirim; penyerahan variasi, misalnya untuk mengubah informasi produk; penyerahan analisis dampak, misalnya setelah meninjau 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 industri farmasi untuk membahas kekurangan, dampak dari kekurangan dan rencana aksi;
7. mengkomunikasikan 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).

Industri farmasi yang melakukan pelanggaran terhadap ketentuan penerapan Farmakovigilans dapat dikenai sanksi administratif oleh Kepala Badan POM berupa:

1. peringatan;
2. peringatan keras;
3. penghentian sementara kegiatan registrasi Obat

- 97 -
BAB XI
DOKUMENTASI

A. Ketentuan Umum

Pelaksanaan farmakovigilans harus didukung dengan dokumentasi yang baik dan dapat diakses oleh petugas Badan POM 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 spontan KTD serius yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) dan yang dapat diperkirakan (*expected*) per individual kasus dan tabel KTD yang tidak dapat diperkirakan (*unexpected*) tidak serius;
4. laporan berkala pasca pemasaran, jika ada;
5. laporan studi keamanan pasca pemasaran;
6. laporan publikasi/literatur ilmiah;
7. laporan tindak lanjut regulatori dari otoritas regulatori negara lain;
8. laporan tindak lanjut industri farmasi di negara lain; dan/atau
9. laporan pelaksanaan PMR.

Dokumen harus disimpan selama produk tersebut masih beredar dan dan sekurangnya 10 (sepuluh) tahun setelah izin edar tidak berlaku lagi. Dokumentasi dapat berupa *hard copy* 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;
8. penelusuran dan pelaporan literatur ilmiah;
9. pemantauan dan pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain; dan
10. pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar di negara lain.

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 Industri Farmasi; 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 Industri Farmasi.
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 Industri Farmasi.

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 Pemegang Izin Edar di Negara lain.

7. Penelusuran dan pelaporan literatur ilmiah

Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan mengenai proses penelusuran literature ilmiah di Industri Farmasi

8. Pemantauan dan pelaporan tindak lanjut Otoritas Regulatori Negara lain

Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan proses Industri Farmasi dalam melakukan pemantauan dan pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain.

9. Pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar di Negara lain

Ruang Lingkup: POB ini menjelaskan proses Industri Farmasi dalam melakukan pemantauan dan pelaporan tindak lanjut pemegang izin edar negara lain.

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

- 100 -
BAB XII
PENUTUP

Farmakovigilans merupakan aktivitas penting dalam rangka penjaminan khasiat dan keamanan obat. Industri farmasi 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 Badan POM berwenang dalam melakukan pengawalan penerapan farmakovigilans nasional, serta pengawasan khasiat dan keamanan obat. Dalam rangka penjaminan terhadap penerapan Farmakovigilans tersebut, Badan POM menyusun Pedoman Penerapan Farmakovigilans bagi Industri Farmasi sebagai panduan bagi industri farmasi 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.

GLOSARIUM

1. **Analisis Manfaat – Risiko (*risk-benefit assessment*)** adalah suatu proses pengkajian untuk mengevaluasi manfaat dan risiko suatu obat.
2. **Biosimilar** adalah produk biologi dengan profil keamanan, khasiat, dan mutu yang similar/serupa dengan produk biologi yang telah terdaftar.
3. **CIOMS** adalah *the Council for International Organizations of Medical Sciences*.
4. **Company Core Data Sheet (CCDS)** adalah sebuah dokumen yang disiapkan oleh Industri Farmasi yang terdiri dari informasi mengenai keamanan, bahan yang digunakan, indikasi, dosis, farmakologi dan informasi lainnya mengenai produk.
5. **Dear Doctor Letter (DDL)/Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** adalah bentuk komunikasi untuk memberikan informasi penting secara langsung kepada individu tenaga kesehatan profesional dari pemegang izin edar atau otoritas regulatori mengenai perlunya dilakukan tindak lanjut atau penyesuaian terhadap praktek (klinik) terkait penggunaan obat.
6. **Dechallenge** adalah kesudahan KTD setelah obat yang dicurigai dihentikan penggunaannya.
7. **Deteksi sinyal adalah** proses mencari dan/atau mengidentifikasi sinyal menggunakan data dari berbagai sumber.
8. **Efektivitas (*effectiveness*)** adalah ukuran kemampuan obat mengobati penyakit dalam situasi klinik yang sebenarnya.
9. **Efek Samping Obat (ESO) atau Adverse Drug Reactions** adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.
10. **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.
11. **Informasi yang hilang (*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 memperhatikan risiko yang mungkin berbeda dari profil keamanan yang diketahui. Kesenjangan informasi tersebut harus dicantumkan dalam PMR.

12. **International Birth Date** adalah tanggal pertama kali izin edar produk suatu zat aktif, diberikan kepada suatu Industri Farmasi, di suatu negara, di dunia.
13. **Isu Keamanan** adalah suatu risiko teridentifikasi yang penting, risiko potensial yang penting atau informasi penting yang tidak muncul.
14. **Izin edar** adalah bentuk persetujuan registrasi obat untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
15. **Keselamatan Pasien (*patient safety*)** adalah penghindaran, pencegahan dan pengurangan efek yang tidak diinginkan atau cedera akibat suatu proses perawatan kesehatan termasuk penggunaan obat.
16. **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.
17. **Kejadian Tidak Diinginkan (*Adverse Events*)** adalah kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.
18. **Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)** adalah kejadian medik yang berhubungan dengan imunisasi, baik berupa efek vaksin ataupun efek samping, toksisitas, reaksi sensitifitas, efek farmakologis, atau kesalahan program, koincidensi, reaksi suntikan, atau hubungan kausal yang tidak dapat ditentukan.
19. **Kejadian medis penting lainnya** adalah KTD yang berdasarkan penilaian dokter apabila tidak ditangani secara langsung akan membahayakan keselamatan pasien.
20. Kriteria ***expectedness*** merujuk pada kejadian ESO yang dapat diperkirakan dan terdokumentasi dalam informasi produk yang disetujui di Indonesia.
21. Kriteria ***unexpectedness*** merujuk pada kejadian ESO yang tidak dapat diperkirakan atau belum disebutkan dalam informasi produk yang disetujui di Indonesia.

22. **Khasiat (efikasi)** adalah kemampuan suatu obat untuk menghasilkan efek terapeutik yang diharapkan.
23. **Konsumen**, dalam hal untuk pelaporan KTD adalah seseorang yang bukan tenaga kesehatan profesional seperti pasien, teman atau kerabat/orang tua/anak dari pasien.
24. **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.
25. **Laporan Lengkap Kejadian Tidak Diinginkan** adalah Laporan KTD, yakni memiliki 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 non praktisi kesehatan; dengan nama inisial, alamat dan nomor kontak.
 - b. Pasien atau Pengguna Produk yang dapat diidentifikasi, misalnya terdapat karakterisasi berupa inisial, nomor identifikasi penduduk, 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).
26. **Manfaat (benefit)** adalah efek terapeutik obat yang sudah terbukti, termasuk penilaian pasien terhadap efek terapi obat tersebut.
27. **Masalah Keamanan yang Muncul atau Emerging Safety Issue** adalah masalah keamanan yang dipertimbangkan oleh industri farmasi yang memerlukan perhatian penting oleh otoritas regulatori karena potensi dampak besar pada keseimbangan manfaat-risiko obat dan/atau pada kesehatan pasien atau masyarakat, serta potensi kebutuhan untuk tindakan regulasi dan komunikasi yang cepat untuk pasien dan profesional kesehatan. 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 spontan atau dimuat dalam literatur ilmiah, yang dapat menyebabkan

pertimbangan kontra indikasi, pembatasan penggunaan produk obat atau penarikan dari pasar.

- c. Tindakan pengaturan terkait keamanan utama di luar Indonesia, misalnya pembatasan atau penangguhan penggunaan obat.
28. **Obat Baru** adalah obat dengan zat aktif baru, atau zat tambahan baru, atau bentuk sediaan/cara pemberian, atau 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 dari obat yang diberikan melebihi dosis maksimum yang direkomendasikan dalam informasi produk yang telah disetujui.
31. **Obat Substandard** atau disebut juga obat 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 disengaja 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 non klinik 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 rematologi 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, mengkonfirmasi profil keamanan dari produk obat, atau menghitung efektifitas dari manajemen risiko yang dilakukan. PASS dapat berupa uji klinik intervensi, atau berupa penelitian dengan design observasi, non-intervensi.
39. **Post Marketing Surveillance Studies** adalah penelitian non-intervensi 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 kualitas 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 literatur ilmiah 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 keseimbangan manfaat-risiko obat sehingga diperlukan manajemen dan perhatian segera tanpa penundaan.
43. **Rechallenge** adalah KTD yang berulang setelah obat digunakan atau diberikan kembali kepada pasien yang telah sembuh sebelumnya dari efek samping yang diduga dari obat yang sama.
44. **Risiko (risk)** adalah probabilitas bahaya yang dapat ditimbulkan oleh suatu obat selama penggunaan klinik, 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 keseimbangan 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 klinik 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 telah dikarakterisasi dan terkonfirmasi akan berdampak pada keseimbangan manfaat-risiko dari obat tersebut. Di mana ada alasan ilmiah bahwa hasil klinik 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. 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 klinik 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 non-klinik yang dikonfirmasi oleh data klinik, uji klinik, studi epidemiologi, dan sumber data spontan, termasuk literatur. 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 pengamatan 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 (mis. 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 spesifik, kekuatan, bentuk sediaan obat atau cara pemberian 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 non-intervensi, pendaftaran, *post-approval named patient use programmes*, program manajemen dukungan pasien dan penyakit lainnya, survey pasien atau tenaga kesehatan, penggunaan *compassionate* atau atas nama pasien, atau pengumpulan informasi terkait efikasi atau kepatuhan pasien.
54. ***(Suspected) Transmission of Infectious Agent via Medicinal Product (STIAMP)*** adalah transmisi/ penularan infeksi melalui produk obat yang dicurigai.
55. **Tenaga Kesehatan** adalah seseorang yang memiliki kualifikasi secara medis, seperti dokter, dokter gigi, farmasis, perawat dan tenaga medis lainnya.
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,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR TAHUN 2021
TENTANG
PENERAPAN 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. PMR untuk produk pengembangan dalam negeri dimasukkan pada saat pengajuan obat pengembangan baru sebelum uji klinik (termasuk uji Bioekivalensi) dilakukan.
 - d. Atas permintaan dari Badan POM jika ditemukan isu keamanan baru.
2. Penyerahan pembaharuan dokumen PMR:
 - a. Atas permintaan dari Badan POM
 - 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. Pembaharuan 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 pembaharuan terkait dengan perubahan informasi produk maka dapat diserahkan ke Direktorat Registrasi Obat dan dapat diserahkan melalui mekanisme registrasi variasi.
 - ii. Jika pembaharuan 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, industri 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 profil keamanan

Sub Bagian II.3. Paparan uji klinik

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

Sub Bagian II.5. Pengalaman pasca-persetujuan

Sub Bagian II.6. Risiko teridentifikasi dan yang potensial

Sub Bagian II.7. Ringkasan isu keamanan

Bagian III Rencana farmakovigilans

Bagian IV Rencana studi efikasi pasca-persetujuan

Bagian V	Kegiatan minimalisasi risiko (termasuk evaluasi efektivitas aktivitas minimalisasi risiko)
Bagian VI	Ringkasan Kegiatan dalam Perencanaan manajemen risiko

B.1. Bagian I. Tinjauan Produk

Bagian ini berisi informasi administratif PMR dan tinjauan produk yang tercakup di dalamnya. Informasi tersebut harus mencakup:

1. Informasi zat aktif.
2. Kelompok farmakoterapetik.
3. Nama pendaftar atau pemegang izin edar.
4. Informasi singkat mengenai produk, yang meliputi klasifikasi kelas kimia, ringkasan mekanisme kerja, dan informasi penting tentang komposisi.
5. Indikasi (yang disetujui dan diajukan).
6. Dosis (ringkasan informasi).
7. 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 penting 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 penyelidikan lebih lanjut untuk menyempurnakan pemahaman tentang profil risiko-manfaat selama periode pasca-persetujuan. Dalam RMP, 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.

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 profil 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, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, genotoksisitas, karsinogenesis).
2. Farmakologi umum (misalnya kardiovaskular, termasuk perpanjangan interval QT, sistem saraf).
3. Interaksi obat.
4. Informasi atau data toksisitas terkait lainnya.

Subbagian II.3. Paparan uji klinik

Dalam rangka menilai keterbatasan data keamanan pada manusia, data pasien yang mengikuti uji klinik harus diberikan dalam format yang paling sesuai, misalnya tabel/grafik. 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, juga berdasarkan tipe studi (populasi studi acak tersamar saja dan seluruh populasi studi klinik). Pengelompokan umumnya mencakup:

1. Durasi paparan
2. Usia dan jenis kelamin
3. Indikasi
4. Dosis
5. Ras (lihat Sub Bagian II.4)
6. Harus disajikan paparan pada populasi khusus (wanita hamil, wanita menyusui, gangguan ginjal, gangguan hati, gangguan jantung, sub-populasi dengan polimorfisme genetik

yang relevan, *immuno-compromised*) secukupnya. Tingkat keparahan gangguan jantung, ginjal, atau hati serta polimorfisme genetik harus dijelaskan.

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

Bagian ini membahas sub-populasi yang dalam populasi target belum diteliti atau diteliti secara terbatas. Keterbatasan uji klinik dalam hal kriteria inklusi dan eksklusi yang terkait dengan populasi target harus disajikan. Kriteria eksklusi saat uji klinik harus dimasukkan ke dalam informasi yang tidak tersedia hanya jika hal tersebut relevan untuk indikasi yang disetujui atau diajukan.

Sebagai implikasi dari riset yang terbatas atau tidak ada riset pada populasi tertentu, maka prediksi keamanan produk di pasar pada populasi tersebut harus didiskusikan. Selain itu harus didiskusikan pula keterbatasan data terkait dengan deteksi efek samping akibat:

1. Jumlah pasien yang diteliti;
2. Paparan kumulatif (misalnya toksisitas organ spesifik);
3. penggunaan jangka panjang (misalnya keganasan).

Populasi yang perlu dibahas antara lain:

1. Pediatrik
2. Geriatrik (usia lanjut)
3. Wanita hamil atau menyusui
4. Pasien dengan gangguan hati
5. Pasien dengan gangguan ginjal
6. Pasien dengan komorbiditas lain yang relevan (misal kardiovaskular atau *immunocompromised*, termasuk pasien transplantasi organ)
7. Pasien dengan keparahan penyakit yang berbeda dari yang diteliti dalam uji klinik
8. Sub-populasi yang memiliki polimorfisme genetik yang diketahui dan relevan
9. Pasien dengan ras dan/atau etnik yang berbeda

Subbagian II.5. Pengalaman pasca-persetujuan (bila ada)

Bagian ini memberikan informasi tentang jumlah pasien yang menerima obat pasca persetujuan; penggunaan obat dalam praktik

klinis, apakah penggunaan sesuai persetujuan atau *off-label*, termasuk penggunaan pada populasi khusus. Pembaharuan informasi keamanan obat yang bermakna juga harus dicantumkan secara rinci.

1. Tindakan yang diambil oleh otoritas regulatori dan/atau industri farmasi untuk alasan keamanan

Disebutkan tindakan pengawasan terkait isu keamanan, termasuk yang dilakukan oleh industri farmasi yang antara lain mencakup: pembatasan indikasi yang disetujui, penambahan kontraindikasi baru, penambahan peringatan baru atau peringatan yang lebih keras pada brosur (atau sejenisnya), tindakan pembekuan atau pencabutan izin edar.

Penyebaran informasi oleh industri farmasi terkait data keamanan baru di beberapa negara merupakan salah satu tindakan tersebut.

Pada saat PMR diperbaharui, harus ada uraian singkat mengenai alasan diambilnya tindakan sejak PMR terakhir diserahkan. Apabila tindakan pengawasan yang diambil tidak berlaku untuk produk/formulasi yang beredar di Indonesia, harus disebutkan.

2. Paparan pasca persetujuan

Setelah obat dipasarkan, industri farmasi harus menyediakan data keamanan kumulatif pasien yang terpapar obat termasuk penggunaan di luar indikasi yang disetujui. Apabila memungkinkan, informasi dapat dikelompokkan berdasarkan variabel yang relevan misalnya usia, jenis kelamin, indikasi, dosis, wilayah, jumlah vaksinasi, dan cara pemberian atau lama pengobatan.

3. Penggunaan pasca persetujuan pada populasi yang tidak diteliti dalam uji klinik

Jika terdapat data pasca persetujuan untuk populasi khusus yang teridentifikasi dalam PMR Subbagian II.4 yang tidak terpapar atau paparannya terbatas, perkiraan jumlah yang terpapar dan metode perhitungan harus disebutkan, baik digunakan sesuai persetujuan atau *off-label*.

Setiap populasi khusus yang mengalami peningkatan atau penurunan risiko terkait isu keamanan tertentu harus dicantumkan sebagai risiko spesifik dalam PMR Subbagian II.6 (Risiko yang teridentifikasi dan yang potensial) dengan menjelaskan risiko dan populasi mana yang terpengaruh.

4. Paparan studi epidemiologi

Perlu disebutkan daftar studi epidemiologi yang sedang atau telah dilakukan untuk menjelaskan isu keamanan dan efikasi, mempelajari penggunaan obat atau mengukur efektivitas kegiatan minimalisasi risiko.

5. Persyaratan tambahan untuk profil keamanan

Beberapa topik keamanan tambahan yang perlu disebutkan, antara lain:

i. Potensi bahaya karena overdosis

Perhatian khusus harus diberikan pada obat yang risikonya meningkat akibat overdosis, baik disengaja ataupun tidak disengaja. Contohnya obat yang memiliki batas terapeutik sempit, obat yang memiliki risiko tinggi overdosis yang disengaja pada populasi yang diobati (misalnya depresi).

ii. Potensi penyebaran bahan menular

Contohnya vaksin, setiap potensi penularan virus hidup harus dijelaskan.

iii. Potensi penyalahgunaan/penggunaan ilegal

Penyalahgunaan obat (abuse) untuk tujuan ilegal memiliki konotasi tambahan berupa secara sengaja menggunakan obat untuk tujuan kesenangan dan/atau membahayakan orang lain

iv. Potensi terjadinya kesalahan pengobatan

Kesalahan pengobatan dikelompokkan ke dalam 4 kategori:

- (1) Pengobatan yang salah
- (2) Dosis yang salah (termasuk kekuatan, bentuk, konsentrasi, jumlah)
- (3) Rute pemberian yang salah
- (4) Pasien yang salah

Subbagian II.6. Risiko yang teridentifikasi dan yang potensial

Bagian ini membahas risiko penting yang teridentifikasi dan yang potensial terkait penggunaan produk, yaitu identifikasi dan KTD/kejadian potensial yang penting, interaksi penting yang teridentifikasi dan yang potensial dengan produk obat lain, makanan dan zat-zat lainnya, dan efek kelas farmakologis yang penting.

1. Isu keamanan yang baru teridentifikasi

Isu keamanan (Risiko teridentifikasi yang penting dan yang potensial) sejak penyerahan PMR terakhir harus dicantumkan dan sumber isu keamanan tersebut harus disebutkan. Untuk risiko yang tidak dianggap penting perlu dituliskan justifikasinya.

2. Laporan Studi Terbaru yang berimplikasi pada Isu Keamanan

Laporan Studi (baik interim atau final) yang hasilnya berdampak pada isu keamanan (menimbulkan isu baru atau reklasifikasi isu) harus disebutkan dan disertai dengan justifikasi.

3. Rincian risiko penting yang teridentifikasi dan yang potensial dari pengalaman pengembangan klinis dan pasca persetujuan, serta informasi yang tidak tersedia (missing information)

Bagian ini membahas risiko penting yang teridentifikasi dan yang potensial. Jika tersedia, data risiko rinci harus mencakup hal-hal berikut:

- i. Frekuensi;
- ii. Dampak kesehatan masyarakat (keparahan dan keseriusan/reversibilitas/hasil);
- iii. Dampak pada individu pasien (berpengaruh pada kualitas hidup);
- iv. Faktor risiko (termasuk faktor pasien, dosis, periode risiko, faktor aditif atau sinergis);
- v. *Preventability* (yaitu prediktabilitas risiko, apakah faktor –faktor risiko telah diidentifikasi, atau kemungkinan deteksi pada tahap awal yang bisa mengurangi keseriusan);
- vi. Mekanisme potensial;

- vii. Sumber-sumber bukti dan kekuatan bukti;
- viii. Pengaruh terhadap rasio risiko-manfaat produk.

Sebagian besar PMR yang melibatkan produk tunggal, risiko yang berhubungan spesifik dengan indikasi atau formulasi biasanya dapat ditangani sebagai isu keamanan individu, misalnya pemberian IV aksidental bisa menjadi isu keamanan dalam satu produk tunggal dengan bentuk oral dan subkutan.

Untuk PMR yang mencakup beberapa produk yang mungkin terdapat perbedaan bermakna dalam risiko yang teridentifikasi dan yang potensial, mungkin perlu mengkategorikan risiko untuk lebih memperjelas risiko mana yang berkaitan dengan produk tertentu. Hal-hal yang perlu diperhatikan antara lain:

- i. Risiko yang berkaitan dengan zat aktif
- ii. Risiko yang terkait dengan formulasi tertentu atau rute pemberian
- iii. Risiko yang berkaitan dengan populasi target tertentu
- iv. Risiko terkait dengan peralihan ke status non-resep.

Bagian ini juga mencakup informasi yang tidak tersedia yang telah terpilih sebagai bagian dari isu keamanan. Data yang harus disediakan sumber bukti, populasi yang memerlukan karakterisasi lebih lanjut, atau risiko/konsekuensi yang diantisipasi akibat informasi yang tidak tersedia.

- 4.** Interaksi yang teridentifikasi dan potensial, termasuk interaksi makanan-obat dan obat-obat

Interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik yang teridentifikasi dan yang potensial harus disebutkan.

- 5.** Efek kelas farmakologi

Risiko penting yang belum dimasukkan dalam PMR Subbagian II.6.c "Rincian risiko penting yang teridentifikasi dan yang potensial dari pengalaman pengembangan klinis dan pasca persetujuan" (di atas), tetapi umum terjadi untuk kelas farmakologis yang sama atau mirip harus disebutkan, mencakup mekanisme, dampak (keparahan dan durasi), frekuensi kejadian.

Untuk risiko yang telah dimasukkan dalam bagian PMR Subbagian II.6.c di atas, semua yang diperlukan di bagian PMR ini adalah frekuensi yang terlihat pada produk obat dibandingkan dengan risiko yang terjadi pada produk lain di kelas farmakologis yang sama.

Subbagian II.7. Ringkasan isu keamanan

Ringkasan isu keamanan dapat berupa:

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

Untuk PMR yang mencakup banyak produk yang mungkin terdapat perbedaan bermakna dalam risiko yang teridentifikasi dan yang potensial, ringkasan isu keamanan dibagi menjadi beberapa judul spesifik, misalnya:

1. Isu keamanan terkait zat aktif
2. Isu keamanan terkait formulasi spesifik atau rute pemberian
3. Isu keamanan terkait populasi target
4. Risiko yang berhubungan dengan pergantian golongan dari obat dengan resep dokter menjadi obat tanpa resep dokter.

B.3. Bagian III. Rencana farmakovigilans

Bagian ini bertujuan untuk mendiskusikan bagaimana rencana pendaftar/industri farmasi mengidentifikasi spesifikasi keamanan. Bagian ini berisi rencana terstruktur untuk:

1. Identifikasi isu keamanan baru
2. Karakteristik isu keamanan yang diketahui termasuk uraian faktor risiko
3. Investigasi apakah isu keamanan potensial nyata/tidak
4. Bagaimana cara mencari informasi penting yang tidak tersedia

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. Diperlukan diskusi awal antara

Badan POM dengan pendaftar/industri farmasi edar untuk mengidentifikasi apakah diperlukan aktivitas farmakovigilans tambahan. Diskusi tersebut dapat dilakukan pada saat pengajuan OPB (proses konsultasi). Penting diketahui bahwa hanya sebagian risiko yang mungkin dapat diduga, sehingga diperlukan deteksi sinyal untuk mengidentifikasi risiko baru untuk semua produk. 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 diulang 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 pendaftar diminta untuk membuat *questionnaire* spesifik untuk mendapatkan informasi yang terstruktur mengenai pelaporan reaksi efek samping tertentu yang dicurigai, penggunaan bahan tersebut harus dicantumkan dalam bagian kegiatan farmakovigilans.

b. Kegiatan *farmakovigilans* lainnya

Rencana atau bentuk lain dari kegiatan farmakovigilans rutin harus diuraikan di bagian ini, misalnya uraian tingkat tinggi sistem surveilan pasif yang ditingkatkan, observasi versus analisis yang diharapkan, ulasan kumulatif kejadian tidak diinginkan.

Subbagian III.2. Kegiatan farmakovigilans tambahan

Kegiatan Farmakovigilans tambahan dapat berupa studi nonklinik, uji klinik atau studi epidemiologi (non-intervensi atau intervensi). Pendaftar/industri farmasi 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.

Sinopsis laporan studi dari kegiatan farmakovigilans tambahan harus disertakan. Dampak data baru pada profil manfaat-risiko dari produk obat harus dinilai secara hati-hati dan dengan demikian spesifikasi keamanan, rencana farmakovigilans dan langkah-langkah minimalisasi risiko harus diperbarui.

Subbagian III.3. Tabel ringkasan kegiatan farmakovigilans tambahan

Rencana farmakovigilans menggambarkan kegiatan farmakovigilans yang dirancang untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi risiko penggunaan obat. Tabel ringkasan rencana farmakovigilans harus jelas menggambarkan kategori kegiatan rencana farmakovigilans, misalnya:

1. Kewajiban sesuai peraturan yang berlaku.
2. Kewajiban khusus dalam rangka persyaratan izin edar pada kondisi khusus.
3. Untuk meneliti isu keamanan pada PMR atau untuk mengevaluasi efektivitas kegiatan minimalisasi risiko.
4. Studi lain yang dilakukan oleh pemegang izin edar.

B.4. Bagian IV. Rencana studi efikasi pasca persetujuan

Untuk beberapa obat yang memerlukan studi efikasi pasca persetujuan dan data efikasi jangka panjang pasca persetujuan, maka perlu diserahkan rencana studi.

B.5. Bagian V. Kegiatan Minimalisasi Risiko

Berdasarkan profil keamanan, pemegang ijin edar harus menilai kegiatan minimalisasi risiko apa yang diperlukan. Rencana kegiatan harus mencakup rincian langkah minimalisasi risiko untuk mengurangi risiko keamanan. Kegiatan minimalisasi risiko dapat terdiri atas kegiatan rutin dan kegiatan tambahan. Semua

langkah minimalisasi risiko harus memiliki tujuan yang jelas teridentifikasi.

Untuk zat aktif dalam bentuk produk dengan indikasi atau populasi target yang berbeda, lebih tepat bila disiapkan rencana minimalisasi risiko yang spesifik untuk setiap produk.

Subbagian V.1. Kegiatan minimalisasi risiko rutin

Kegiatan 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 produk

Subbagian V.2. Kegiatan minimalisasi risiko tambahan

Kegiatan minimalisasi risiko tambahan adalah langkah-langkah minimalisasi risiko yang tidak termasuk dalam kegiatan minimalisasi risiko rutin, dan harus disebutkan secara rinci serta justifikasi diperlukannya kegiatan tersebut.

Subbagian V.3. Ringkasan kegiatan minimalisasi risiko

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

B.6. Bagian VI. Ringkasan kegiatan dalam Perencanaan Manajemen Risiko

Ringkasan ini harus mencakup unsur-unsur kunci dari PMR, meliputi isu risiko teridentifikasi dan yang potensial serta informasi yang tidak tersedia.

- C. Format Template Perencanaan Manajemen Risiko (PMR)
- Berikut merupakan template yang dapat digunakan Industri Farmasi dalam menyusun dokumen PMR.

Bagian I. Tinjauan produk

Tabel I.1 – Tinjauan produk

Zat aktif (INN atau nama umum)	
Kelas farmakoterapetik (ATC code)	
Pemegang izin edar dan pendaftar	
Kategori Registrasi	
Uraian singkat obat	Kelas kimia
	Ringkasan mekanisme kerja obat
	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

<Indikasi>

Insidensi:

Prevalensi:

Demografi populasi di indikasi yang <disetujui> <diajukan> indikasi – <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.

Komorbiditas yang penting:

Sub Bagian II.2. Bagian nonklinik dari profil 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 yang berkaitan dengan toksisitas lainnya:

Sub Bagian II.3. Paparan uji klinik

Tabel II.3.1: Durasi paparan

Kumulatif untuk seluruh indikasi (person time)		
Durasi paparan	Pasien	Person time
Total person time		

<Indikasi>

Durasi paparan	Pasien	Person time
Total person time untuk indikasi		

Tabel II.3.2: Kelompok usia dan jenis kelamin

Kelompok usia	Pasien		Person time	
	M	F	M	F
Total				

<Indikasi 1>

Kelompok usia	Pasien		Person time	
	M	F	M	F
Total				

Tabel II. 3.3: Dosis

Dosis paparan	Pasien		Person time	
Total				

<Indikasi 1>

Dosisi paparan	Pasien		Person time	
Total				

Tabel II. 3.4: Etnik

Etnik	Pasien		Person time	
<Indikasi 1>				
Total				

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

II.4.1 Kriteria eksklusi dalam studi klinik pivotal di 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 reaksi efek samping tipe tertentu seperti <reaksi efek samping yang jarang>, <reaksi 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>
Wanita menyusui	
Pasien dengan komorbiditas yang relevan: • 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>
Populasi dengan etnik berbeda yang relevan	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik>
Subpopulasi yang membawa polimorfisme genetik yang relevan	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik>
Lainnya	<tidak termasuk dalam program pengembangan klinik>

Sub Bagian II.5. Pengalaman pasca-persetujuan

II.5.1. Paparan pasca persetujuan

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	
	M	F										
Keseluruhan												
<Indikasi 1>												
<Indikasi 2>												

Sub Bagian II.6. Risiko 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 teridentifikasi yang penting> yang baru <risiko potensial yang penting> <informasi yang tidak tersedia>>

<<Risiko 2> yang sebelumnya diklasifikasikan sebagai <risiko teridentifikasi yang penting> <risiko potensial yang penting> <informasi yang tidak tersedia> untuk direklasifikasi sebagai <risiko teridentifikasi yang penting> <risiko potensial yang penting> <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 dirasa 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 klinik minimal pada pasien (terkait dengan keparahan indikasi yang diobati):>

<Daftar risiko>

<Reaksi efek samping dengan konsekuensi klinik, 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 reaksi efek samping, dan yang mana pesan minimalisasi risiko dalam informasi produk dipatuhi 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 dirasa penting untuk dimasukkan dalam daftar isu keamanan dalam PMR.

<Risiko teridentifikasi yang penting 1>:

Dampak risiko-manfaat:

<Risiko potensial yang penting 1>:

Dampak risiko-manfaat:

<Informasi yang tidak tersedia>

Dampak risiko-manfaat:

II.6.2. Isu keamanan baru dan reklasifikasi dengan penyerahan pembaharuan PMR

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

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

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

<Permintaan Badan POM yang terdahulu>

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

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

<Risiko teridentifikasi/potensial yang penting>:

Mekanisme potensial:

Sumber bukti 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 teridentifikasi yang penting	<Daftar>
Risiko potensial yang penting	<Daftar>
Informasi yang tidak tersedia	<Daftar>

Bagian III Rencana farmakovigilans (termasuk studi keamanan pasca persetujuan)

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:

Pencapaian:

III.3. Tabel ringkasan kegiatan farmakovigilans tambahan

Tabel III.3.1: Kegiatan farmakovigilans tambahan yang direncanakan dan yang masih berjalan

Studi Status	Ringkasan tujuan	Isu keamanan yang diangkat	Pencapaian	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 efikasi pasca-persetujuan

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

Studi Status	Ringkasan tujuan	Isu keamanan yang diangkat	Pencapaian	Tanggal pelaksanaan
Studi efikasi yang merupakan syarat pengajuan izin edar				
Studi efikasi yang merupakan kewajiban khusus dalam konteks pemberian izin edar bersyarat atau pemberian izin edar dibawah kondisi khusus				

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

Rencana minimalisasi risiko

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

V.1. Kegiatan minimalisasi risiko rutin

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

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

V.2. Kegiatan minimalisasi risiko tambahan

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

Atau

<Minimalisasi risiko tambahan 1>

Panduan untuk petugas kesehatan dan pasien
Bahan pelatihan untuk petugas kesehatan
Ceklist dokter
Diari pasien
Kartu pengingat pasien
Program pencegahan kehamilan

Tujuan:

Alasan dilakukannnya kegiatan minimalisasi risiko tambahan:

Sasaran publik dan rencana jalur distribusi:

Rencana evaluasi efektivitas intervensi dan kriteria keberhasilan:

<Penghilangan kegiatan minimalisasi risiko tambahan>

<Alasan penghilangan>

V.3. Ringkasan Kegiatan minimalisasi risiko

Tabel V.3: Tabel ringkasan kegiatan farmakovigilans dan kegiatan minimalisasi risiko berdasarkan isu keamanan

Isu keamanan	Kegiatan minimalisasi risiko	Kegiatan farmakovigilans
<Isu keamanan 1>	<Kegiatan minimalisasi risiko rutin> <Kemasan> <Kegiatan minimalisasi risiko tambahan> misal: <Panduan untuk petugas kesehatan> <Panduan untuk pasien> <Ceklist untuk dokter bedah> <Manual rehabilitasi> <Tidak ada kegiatan minimalisasi risiko>	<Kegiatan farmakovigilans rutin diluar pelaporan reaksi efek samping dan deteksi sinyal:> <Formulir follow-up kejadian yang tidak diinginkan untuk reaksi efek samping> <Kegiatan farmakovigilans tambahan:> <Nama singkat studi dan tanggal batas terakhir laporan studi akhir> <Tidak ada>

Bagian VI Ringkasan Kegiatan dalam Perencanaan manajemen risiko

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

Ini adalah ringkasan perencanaan manajemen risiko (PMR) untuk <nama obat>. PMR merinci risiko penting dari<nama obat>, <bagaimana risiko tersebut dapat diminimalkan>, dan bagaimana lebih banyak informasi risiko dan ketidakpastian <nama obat> dapat diperoleh (informasi yang tidak tersedia). Ringkasan Karakteristik Obat (SmPC) <Nama obat> dan informasi produk memberikan informasi penting bagi petugas 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 pembaharuan 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 petugas kesehatan dan pasien;
- Saran yang penting mengenai kemasan obat
- Kemasan yang disetujui – jumlah obat dalam kemasan dipilih untuk memastikan obat digunakan dengan benar;
- Status obat – Cara obat disediakan ke pasien (mis. dengan atau tanpa resep) dalam membantu meminimalkan risiko.

Semua kegiatan tersebut membangun 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 terus-menerus 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 <pemberian> dengan aman. Risiko penting dapat dikategorikan sebagai risiko yang teridentifikasi atau potensial. Risiko yang teridentifikasi dinilai sebagai 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 teridentifikasi yang penting	<>
Risiko potensial yang penting	<>
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 dengan risiko terhadap obat	
Faktor risiko dan kelompok risiko	<Tidak perlu>
Kegiatan minimalisasi risiko	<Kegiatan minimalisasi risiko rutin> <Kegiatan minimalisasi risiko tambahan> <Tidak ada kegiatan minimalisasi>
Kegiatan farmakovigilans tambahan	Kegiatan farmakovigilans tambahan <Nama singkat studi> Lihat bagian II.C ringkasan ini untuk tinjauan rencana pengembangan pasca persetujuan.

<Risiko <teridentifikasi><potensial> yang penting atau <informasi yang tidak tersedia>	
Kegiatan minimalisasi risiko	<Kegiatan minimalisasi risiko rutin> <Kegiatan minimalisasi risiko tambahan>
Kegiatan farmakovigilans tambahan	Kegiatan farmakovigilans tambahan <Nama singkat studi> Lihat bagian II.C ringkasan ini untuk tinjauan rencana pengembangan pasca persetujuan.

II.C. Rencana pengembangan pasca persetujuan

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 persetujuan

<Nama singkat studi>

Tujuan studi:

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

- 136 -
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

RANCANGAN

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR TAHUN 2021
TENTANG
PENERAPAN FARMAKOVIGILANS

PEDOMAN PELAPORAN FARMAKOVIGILANS
BAGI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN

BAB I
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) memiliki peran strategis untuk melindungi masyarakat dari obat yang tidak memenuhi syarat. Untuk menjalankan peran tersebut, Badan POM melakukan pengawasan menyeluruh sepanjang siklus hidup produk (*product life cycle*) mencakup pengawasan obat sebelum dan sesudah beredar (*pre* dan *post market*). Salah satu pengawasan obat sesudah 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).

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, Badan POM 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 kesehatan, industri farmasi, 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 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. Untuk mencapai tujuan ini, farmakovigilans dan sistem pelaporan ESO yang efisien perlu diterapkan di semua negara.

Tenaga kesehatan memainkan peranan penting dalam pelaporan farmakovigilans. Tenaga kesehatan memerlukan pengetahuan dan keahlian yang cukup di bidang keamanan obat 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 kesehatan. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kualitas pelaporan ESO oleh tenaga kesehatan kurang lengkap, terutama di negara-negara berkembang. Sangat direkomendasikan untuk 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 ESO secara spontan adalah ujung tombak farmakovigilans. Pelaporan spontan sangat membantu dalam mengidentifikasi reaksi yang sangat jarang atau tertunda yang tidak dapat dideteksi selama periode singkat uji klinik. Keamanan suatu obat dapat diketahui setelah obat tersebut disetujui dan sepanjang siklus hidupnya dengan melakukan pelaporan spontan. Tenaga kesehatan harus mewaspadaai setiap kejadian yang dicurigai sebagai ESO dan dilaporkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian sinyal keamanan obat. 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 kesehatan dalam:

1. meningkatkan kesadaran mengenai pentingnya masalah keamanan obat;
2. meningkatkan pelaporan Efek Samping Obat (ESO) sehingga dapat diperoleh data yang baik dan cukup memadai untuk proses evaluasi untuk mengawal keamanan penggunaan obat di Indonesia; dan
3. mengurangi morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh obat melalui deteksi awal masalah keamanan obat pada pasien dan meningkatkan pemilihan dan penggunaan obat yang rasional.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini mengatur tata cara pemantauan dan pelaporan ESO yang dilakukan oleh tenaga kesehatan mencakup antara lain klasifikasi ESO, jenis pelaporan, waktu pelaporan, tata cara pelaporan, penilaian kausalitas dan komunikasi keamanan.

KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD) DAN EFEK SAMPING OBAT (ESO)

A. Terminologi Terkait dengan Pengalaman Keamanan Klinis

1. Ketentuan Dasar

Definisi Efek Samping Obat (ESO) sering disalah artikan dengan definisi 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 kesehatan, pasien, atau konsumen.

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

Kejadian Tidak Diinginkan yang terjadi selama penggunaan obat dapat bersifat serius. Reaksi semacam itu harus segera dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/ MESO Nasional. Oleh karena itu, diperlukan kriteria khusus untuk menentukan kejadian medis yang bersifat (“serius”) atau tidak terduga. Kejadian medis ini perlu segera dilaporkan.

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 perawatan rumah sakit;
- d. perpanjangan waktu perawatan rumah sakit;
- e. cacat tetap;
- 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, pengembangan 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 (Badan POM) atau tidak dapat diperkirakan dari karakteristik obat.

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 non selektif
- 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 hepatik 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>)	$\geq 1 / 10$
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:

- Memastikan bahwa obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien sesuai dengan dosis yang dianjurkan.
- 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.
- Menentukan interval waktu antara awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO.
- 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.
- Menganalisa kemungkinan penyebab lainnya (selain obat) yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut.
- Menggunakan literatur 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 Badan POM merupakan sumber informasi yang dapat membantu untuk mengetahui informasi mengenai ESO.

RANCANGAN

PENILAIAN KAUSALITAS

A. Latar Belakang

Farmakovigilans mencakup laporan mengenai KTD yang diduga diakibatkan oleh penggunaan obat. 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 dapat merupakan hubungan kausal yang ‘sangat pasti terjadi’ (*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 penilai	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 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 kejadian tidak diinginkan 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>)	- Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat - Tidak bisa dijelaskan oleh penyakit atau obat lain - 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>)	- 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

Jenis Hubungan Kausal	Kriteria Penilaian*
	akal secara klinis - <i>Re-challenge</i> tidak diperlukan
Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)	- 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>)	- 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>)	- 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>)	- 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 terstandardisasi

1. Sangat pasti terjadi (*certain*)

2. Dapat terjadi (*probable*)

3. Belum pasti terjadi (*possible*)

}

Terkait dengan obat
4. Kemungkinan besar tidak terjadi

→

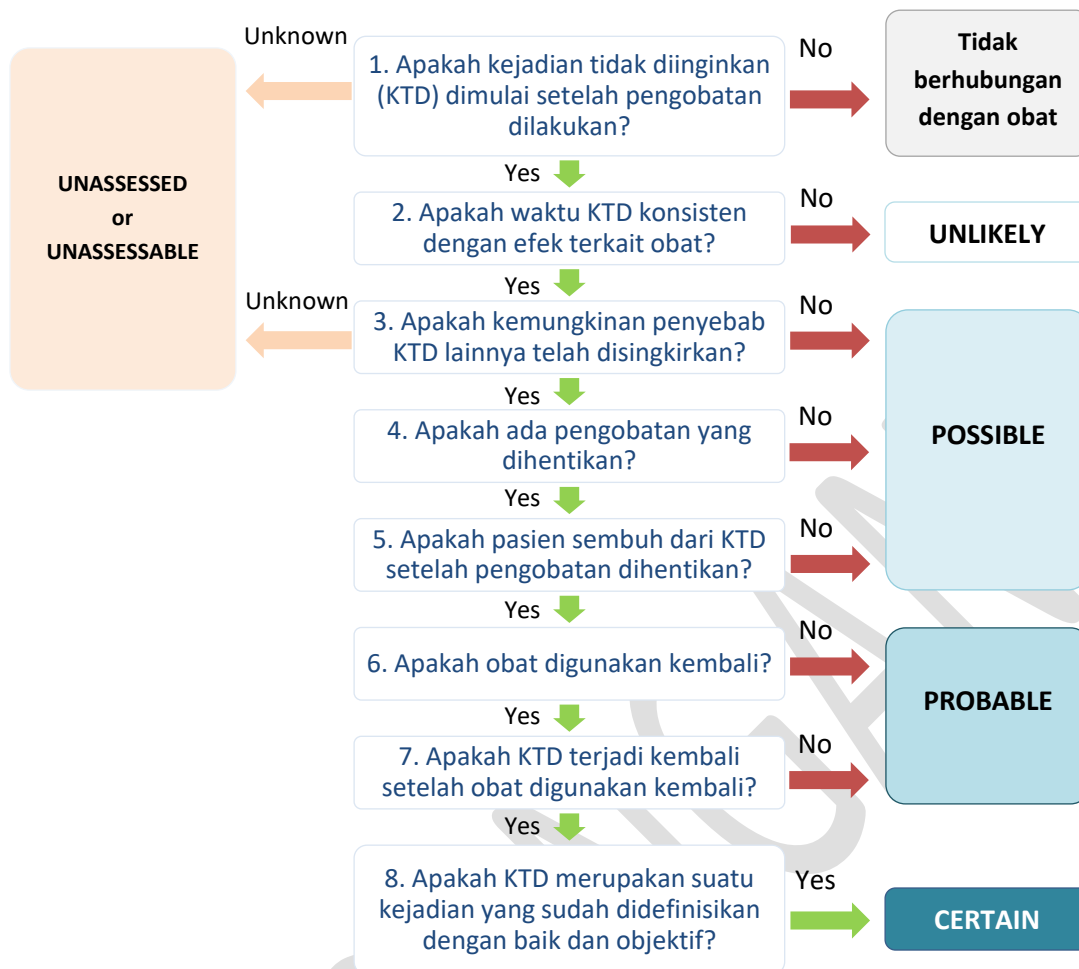
Tidak terkait dengan obat (*unlikely*)
5. Tidak dinilai (*unassessed*)

6. Tidak dapat dinilai (*unassessable*)

}

Informasi tidak cukup untuk menilai adanya hubungan

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 terkontrol dan studi registrasi obat baru, bukan dalam praktik klinis rutin. Meskipun demikian, hal ini sederhana untuk diterapkan dan digunakan secara luas.
- 2) Kuisisioner 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 $n \geq 9$	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,

Nilai	Interpretasi atas nilai
	(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 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 < n	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 teoretis, koherensi, spesifisitas penyebabnya, hubungan respons dosis, bukti eksperimental, analogi.

c. Kendala dalam melakukan penilaian kausalitas dapat disebabkan oleh:

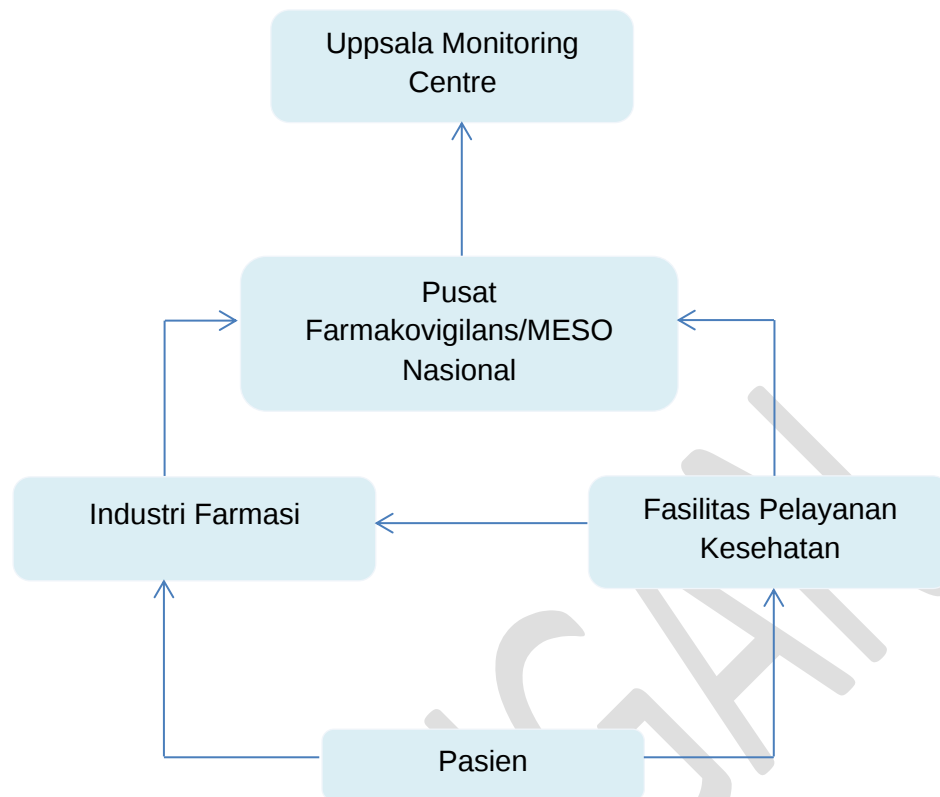
- i. informasi tidak lengkap;
- ii. polifarmasi;
- iii. variabilitas respon klinis;
- iv. KTD menyerupai perjalanan penyakit utama;
- v. penyakit kambuhan; dan/atau
- vi. penilaian klinis dari sudut pandang yang berbeda.

A. Pelaporan oleh Tenaga Kesehatan

Tenaga Kesehatan (termasuk dokter, dokter spesialis, dokter gigi, apoteker, perawat, bidan dan tenaga kesehatan lainnya) diminta untuk melaporkan dugaan KTD yang diperoleh dari praktik pelayanan klinis. 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 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 spontan digunakan dalam aktivitas farmakovigilans untuk menghasilkan hipotesis dan sinyal tentang potensi bahaya obat dipasaran yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Pelaporan spontan 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 kesehatan. Sangat penting bagi para tenaga kesehatan untuk mengetahui profil toksisitas obat, untuk selalu waspada terhadap terjadinya KTD yang tidak terduga dan untuk melaporkan dugaan KTD tersebut kepada Badan POM dan/atau industri farmasi untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian yang tepat waktu dan akurat dari signal keamanan obat.

Alur Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)



B. Pelaporan yang Dilakukan Tenaga Kesehatan

Berikut adalah kondisi dimana tenaga kesehatan harus menyampaikan laporan ESO:

1. Untuk obat “baru”, seluruh ESO yang mencurigakan termasuk ESO yang ringan (di beberapa negara obat masih dianggap “baru” hingga 5 tahun setelah izin edar disetujui).
2. Untuk obat yang sudah lama beredar, seluruh ESO terutama ESO yang diduga serius atau tidak terduga/tidak biasa (*unexpected*).
3. Peningkatan frekuensi ESO yang sama.
4. Semua ESO mencurigakan yang terkait dengan interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal).
5. ESO yang terjadi pada kondisi khusus, seperti penyalahgunaan obat (*abuse*), atau penggunaan obat pada kehamilan dan selama menyusui.
6. ESO yang dicurigai berhubungan dengan penghentian suatu obat.
7. ESO yang terjadi karena overdosis atau kesalahan pengobatan.

8. Jika terdapat kurangnya efikasi/kemanfaatan suatu obat (*lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan terhadap cacat mutu obat (*pharmaceutical defects*) yang mempengaruhi keamanan obat.

Pengamatan Lainnya

Terdapat beberapa kondisi yang menjadikan suatu kasus “serius” mungkin memerlukan komunikasi cepat kepada Badan POM. 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 ESO 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 ESO membaik setelah obat dihentikan atau dikurangi dosisnya
 - f) Nomor bets
 - g) Informasi apakah ESO 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 ESO yang terjadi
 - a) Tanggal terjadinya ESO
 - 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 spontan KTD dari tenaga kesehatan dilakukan sesegera mungkin setelah terjadi KTD.

D. Tata Cara Pelaporan

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

Setiap Kejadian yang dicurigai sebagai ESO dilaporkan oleh tenaga kesehatan secara mandiri atau kolaboratif dengan Tim di Fasilitas Pelayanan Kesehatan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM dan/atau melalui industri farmasi melalui:

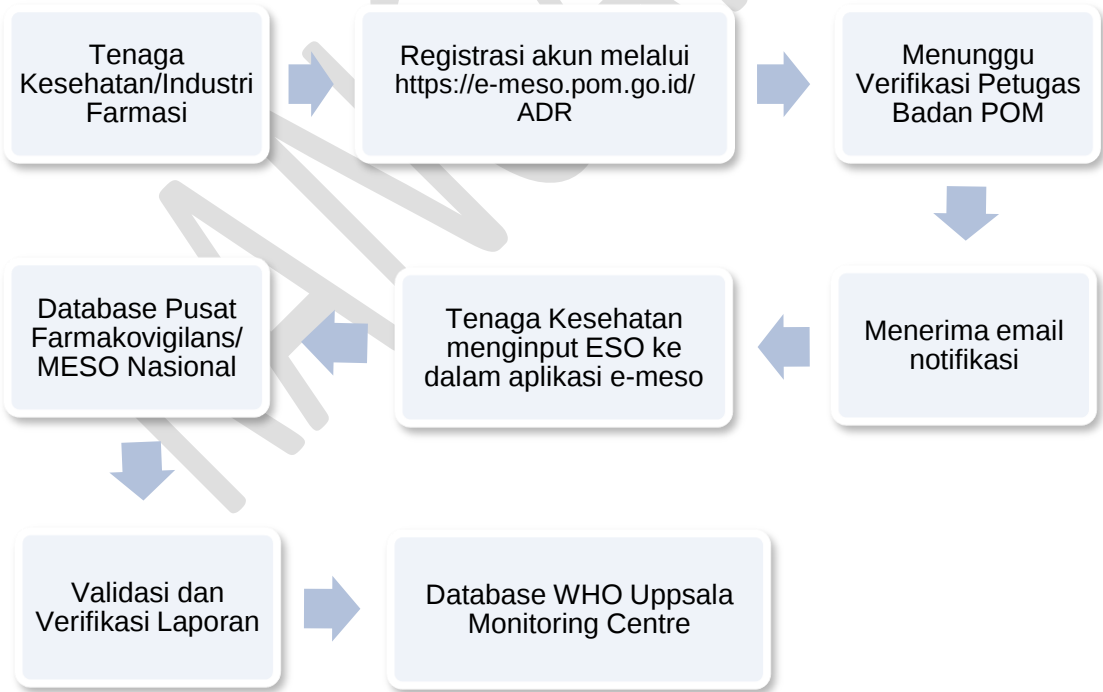
1. Manual
 - a. Melakukan pengisian formulir yang dapat diunduh di <https://e-meso.pom.go.id>
 - b. Mengirimkan formulir kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional melalui pos atau email.
 - c. Alamat email:
pv-center@pom.go.id atau Indonesia-MESO-BadanPOM@hotmail.com
 - d. Alamat pos

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No. 23 Jakarta 10560
Telp. (021) 4244691 ext 1079

Ditujukan kepada:
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif
Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

- 2. Elektronik (sangat dianjurkan)
 - a. Pelaporan elektronik dapat dilakukan melalui *website* <https://e-meso.pom.go.id>.
 - b. Setelah masuk ke dalam *website* tersebut, pelapor dapat memilih fitur ADR *online*.
 - c. Petunjuk pengisian tersedia pada halaman *website* tersebut.

Diagram Alur Pelaporan ESO Secara Online melalui e-meso.pom.go.id



KOMUNIKASI KEAMANAN

A. Pendahuluan

Penyampaian informasi keamanan kepada pasien dan tenaga kesehatan adalah tanggung jawab kesehatan masyarakat dan sangat penting untuk mencapai tujuan farmakovigilans dalam hal mempromosikan penggunaan obat-obatan secara rasional, aman dan efektif, mencegah bahaya dari kejadian tidak diinginkan, meminimalkan risiko dan berkontribusi pada perlindungan kesehatan pasien dan masyarakat.

Komunikasi keamanan adalah istilah luas yang mencakup berbagai jenis informasi tentang obat, 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 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 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.

4. Mendukung perilaku untuk minimisasi 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 dikeluarkan oleh Badan POM dan industri farmasi adalah pasien dan tenaga kesehatan yang menggunakan (yaitu meresepkan, menangani, mengeluarkan, menggunakan atau mengambil) obat.

Sebagai target audiens utama, tenaga kesehatan berperan penting dalam memastikan bahwa obat yang digunakan efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan 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 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 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 kesehatan oleh industri farmasi atau Badan POM, untuk memberitahukan kepada tenaga kesehatan tentang perlunya pengambilan tindakan tertentu atau penyesuaian praktik mereka terkait dengan obat. DHPC bukan balasan pertanyaan dari tenaga kesehatan.

E. Materi Komunikasi dari Badan POM yang Ditargetkan untuk Tenaga Kesehatan

Badan POM dapat mengeluarkan komunikasi keamanan yang ditujukan untuk tenaga kesehatan secara langsung. Komunikasi

keamanan ini biasanya diterbitkan pada laman Badan POM. 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 Badan POM untuk meminimalkan risiko bagi para 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 Badan POM 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. Badan POM juga akan mempertimbangkan kepentingan masyarakat saat menerbitkan komunikasi keamanan.

Badan POM 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 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

Badan POM dan industri farmasi produk harus memiliki sistem untuk menanggapi pertanyaan tentang obat dari masyarakat. Respons harus mempertimbangkan informasi yang berada dalam domain masyarakat dan harus mencakup rekomendasi yang relevan untuk pasien dan tenaga kesehatan yang dikeluarkan oleh Badan POM. Ketika pertanyaan terkait dengan saran perawatan individu, pasien harus disarankan untuk

menghubungi tenaga kesehatan.

H. Koordinasi Pemberitahuan Keamanan

Pasien dan tenaga kesehatan memandang Badan POM 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 kesehatan dan pasien menerima informasi yang konsisten tentang keputusan regulasi.

Informasi lebih lanjut dan terbaru dari Badan POM terkait keamanan obat dapat diakses melalui situs web <https://e-meso.pom.go.id/> dalam fitur DSRAS (*Drug Safety Rapid Alert System*).

- 166 -
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 kesehatan. Tenaga kesehatan menduduki peran paling strategis untuk melaporkan ESO yang dicurigai dalam praktik perawatan pasien sehari-hari.

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional yang berkedudukan di Badan POM berwenang dalam melakukan pengawalan Farmakovigilans nasional serta pengawasan khasiat dan keamanan obat. Badan POM 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 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, Badan POM 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,

PENNY K. LUKITO

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
DIREKTORAT STANDARDISASI OBAT NAPPZA**

**NOTA DINAS
NOMOR: SD.01.04.31.311.10.21.643**

Yth. : 1. Deputi Bidang Pengawasan Obat NAPPZA
2. Direktur Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor ONAPPZA
3. Plt. Direktur Registrasi Obat
4. Kepala Biro Hukum dan Organisasi

Dari : Direktur Standardisasi Obat NAPPZA

Hal : Permohonan Persetujuan Rancangan Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans melalui Laman JDIH untuk Konsultasi Publik

Lampiran : 2 (dua) berkas

Tanggal : 07 Oktober 2021

Sehubungan dengan telah dilaksanakannya pembahasan ketentuan pengenaan sanksi pada rancangan Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans, bersama ini kami sampaikan hal-hal sebagai berikut:

1. Rancangan Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans telah dilakukan harmonisasi dengan Kementerian Hukum dan HAM pada tanggal 1 September 2021. Peraturan ini ditujukan untuk mencabut Peraturan Kepala Badan POM Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 Tahun 2011 Tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi.
2. Berkenaan dengan ketentuan pengenaan sanksi pada Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans, Biro Hukum dan Organisasi mencermati bahwa rumusan awal untuk mengacu pada Peraturan Badan POM tentang Pedoman Tindak Lanjut Pengawasan Obat dan Bahan Obat tidak dapat dilakukan karena peraturan tersebut belum mencakup ketentuan pengenaan sanksi terkait penerapan farmakovigilans. Selanjutnya, Kementerian Hukum dan HAM menyampaikan rekomendasi untuk Badan POM dapat mengkaji kembali terhadap Pasal terkait Sanksi dengan mencantumkan penjelasan terkait pengenaan sanksi.
3. Menindaklanjuti butir 2, telah dilakukan pembahasan terkait dengan Pasal Pengenaan Sanksi sekaligus penyempurnaan Rancangan Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans pada tanggal 5 Oktober 2021 yang dihadiri oleh perwakilan Ditwas. Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat NPPZA, Ditwas Distribusi dan Pelayanan Obat NPP, dan Biro Hukum dan Organisasi dengan hasil sebagai berikut:
 - a. Penambahan definisi operasional Pihak Lain pada BAB I ketentuan umum, yaitu badan hukum komersial yang bergerak di bidang kesehatan yang dikontrak oleh Industri Farmasi untuk melakukan kegiatan Farmakovigilans atas nama Industri Farmasi.
 - b. Penambahan 1 ayat pada Pasal 2, yaitu (2) Industri Farmasi dalam menerapkan Farmakovigilans dapat menunjuk Pihak Lain untuk melakukan kegiatan Farmakovigilans.
 - c. Perubahan norma pada beberapa pasal berikut:
 - Reformulasi pada kalimat awal Pasal 2 ayat (5) menjadi “Kegiatan Farmakovigilans yang **wajib** diterapkan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi: ...”
 - Pasal 4 ayat (1) yang sebelumnya menggunakan norma “wajib” menjadi “harus”. Berikut ketentuan pada Pasal 4 ayat (1) “Industri Farmasi **harus** menyusun dokumen Perencanaan Manajemen Risiko sejak proses pengembangan produk sampai produk diedarkan.”
 - Pasal 6 ayat (4) yang sebelumnya menggunakan norma “wajib” menjadi “harus”. Berikut ketentuan pada Pasal 6 ayat (4) “Industri Farmasi **harus** menyampaikan pelaporan KTD tidak serius sebagaimana dimaksud pada ayat (1) secara kumulatif setiap 6 (enam) bulan sekali.”

- Pasal 10 ayat (3) yang sebelumnya menggunakan norma “wajib” menjadi “harus”. Berikut ketentuan pada Pasal 10 ayat (3) “Industri Farmasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) **harus** menyampaikan publikasi/literatur ilmiah terkait adanya KTD tidak serius secara kumulatif setiap 6 (enam) bulan sekali”.
- d. Penambahasan ketentuan tindak lanjut hasil pengawasan berupa pembinaan teknis dan/atau sanksi administratif dengan ketentuan sebagai berikut:
- **Pembinaan teknis**
 - Pembinaan teknis merupakan tindakan yang dilaksanakan oleh BPOM dalam rangka memberikan pembinaan terhadap perbaikan dan pencegahan apabila berdasarkan hasil inspeksi diperlukan tindakan perbaikan.
 - Pembinaan teknis dikenakan apabila tidak melakukan kegiatan farmakovigilans berupa pelaporan dan pendokumentasian aktivitas farmakovigilans, serta pelaksanaan tindak lanjut regulatori terhadap KTD tidak serius, tidak melakukan pelaporan spontan dan laporan publikasi/literatur ilmiah KTD tidak serius.
 - Terhadap pembinaan teknis perlu ditindaklanjuti oleh Industri Farmasi paling lambat 20 hari dan dapat mengajukan perpanjangan sebanyak 1 kali.
 - Jika hal tersebut tidak dipenuhi, maka Industri Farmasi dapat diberikan sanksi lebih berat.
 - **Sanksi Administratif**
 - Pemberian sanksi dikenakan hanya untuk Pasal 2 ayat (5) terkait ketentuan kegiatan farmakovigilans yang wajib diterapkan oleh industri farmasi, Pasal 6 ayat (3) terkait kewajiban pelaporan spontan KTD serius, Pasal 10 ayat (2) terkait kewajiban laporan publikasi/literatur ilmiah KTD serius, dan/atau Pasal 16 terkait kewajiban dokumentasi.
 - Terdapat 2 pasal dengan norma wajib yang tidak dimasukkan kedalam pasal pengenaan sanksi dengan mengacu pada azas *lex imperfecta*, sebagai berikut:
 - 1) Pasal 2 ayat (1) tidak dikenakan sanksi karena penjabaran tentang kegiatan yang harus diterapkan telah dijelaskan pada ayat (5).
 - 2) Pasal 5 ayat (1) tidak dikenakan sanksi karena normanya menyesuaikan ketentuan yang tercantum dalam masing-masing jenis pelaporan.
 - Ketentuan pemberian sanksi adalah sebagai berikut:
 - 1) Sanksi administratif berupa peringatan dikenakan jika:
 - a) tidak melakukan 1 (satu) sampai dengan 3 (tiga) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - b) tidak menyampaikan laporan publikasi/literatur ilmiah KTD serius; dan/atau
 - c) tidak melakukan perbaikan terhadap pembinaan teknis.
 - 2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dikenakan jika:
 - a) tidak melakukan 4 (empat) sampai dengan 6 (enam) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - b) tidak menyampaikan laporan spontan KTD serius; dan/atau
 - c) tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi.
 - 3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dikenakan jika:
 - a) tidak melakukan 7 (tujuh) sampai dengan 13 (tiga belas) kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5);
 - b) tidak melakukan kegiatan farmakovigilans sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5) huruf a yaitu penerapan sistem mutu; dan/atau

- c) tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebanyak 3 (tiga) kali.
 - d) Terhadap pembinaan teknis perlu ditindaklanjuti oleh Industri Farmasi paling lambat 20 hari dan dapat mengajukan perpanjangan sebanyak 2 kali.
 - e) Jika hal tersebut tidak dipenuhi, maka Industri Farmasi dapat diberikan sanksi lebih berat.
4. Sebagai informasi, Dit. Standardisasi Obat NAPPZA juga melakukan perubahan pada Lampiran 1 Tata Laksana Penerapan Farmakovigilans BAB Inspeksi Farmakovigilans sehubungan dengan perubahan jenis sanksi administratif mengacu pada Revisi Rancangan Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans.
 5. Sehubungan dengan revisi Peraturan BPOM tersebut, diperlukan konsultasi publik kepada *stakeholder* terkait melalui laman JDIH untuk memperoleh masukan sehingga peraturan nantinya dapat mampu laksana.
 6. Mengingat urgensi dari peraturan ini, maka kami harapkan masukan dan/atau persetujuan terhadap revisi rancangan peraturan yang akan dilakukan konsultasi publik tersebut **paling lama Senin, 11 Oktober 2021.**
 7. Terlampir verbal (**Lampiran-1**) dan rancangan batang tubuh Peraturan Badan POM tentang Penerapan Farmakovigilans disertai lampiran (**Lampiran-2**). Rancangan Peraturan secara lengkap dengan lampiran dapat diunduh melalui tautan <http://bit.ly/RancanganPerBPOMPV>.

Demikian kami sampaikan. Atas perhatian dan kerjasama yang baik, kami ucapkan terima kasih.

Direktur Standardisasi Obat NAPPZA

L. Rizka Andalucia