

PHARMACOVIGILANCE

Gunawan Widjaja

Universitas Krisnadwipayana, Indonesia

Yohanes Firmansyah

Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta

Correspondensi author email: widjaja_gunawan@yahoo.com

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an activity that provides protection to patients and public health. Problems related to pharmacovigilance include: substandard drugs and counterfeit drugs, medication errors, reports of lack of drug efficacy, use of drugs with unapproved indications so that case reports of acute and chronic poisoning do not have a strong scientific basis, assessment of mortality due to drug use, drug abuse, and interactions with other drugs and foods. Pharmacovigilance reporting includes: spontaneous reporting, Individual Case Safety Report (ICSR), Periodic Safety Update Report (PSUR)/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER). Furthermore, what is also important is the Summary of Risk Management Planning (RMP). The RMP provides key information related to research plans and other activities to gain more knowledge about drug safety and efficacy.

Keywords: Clinical Trial, Pharmacovigilance

ABSTRAK

Farmakovigilans menjadi suatu kegiatan yang memberikan perlindungan kepada pasien dan kesehatan masyarakat. Permasalahan yang berkaitan dengan ilmu farmakovigilans meliputi: obat substandar dan obat palsu, kesalahan pengobatan, laporan tentang kurangnya khasiat obat, penggunaan obat dengan indikasi yang tidak disetujui sehingga laporan kasus keracunan akut dan kronis tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat, penilaian angka kematian akibat penggunaan obat, penyalahgunaan obat, dan interaksi dengan obat lain dan makanan. Pelaporan farmakovigilans mencakup: pelaporan spontan, Individual Case Safety Report (ICSR), Periodic Safety Update Report (PSUR) / Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER). Selanjutnya yang juga penting adalah Ringkasan Perencanaan Manajemen Risiko (RMP). RMP memberikan informasi kunci berkaitan dengan rencana penelitian dan kegiatan lain untuk menggali lebih banyak lagi pengetahuan tentang keamanan dan khasiat obat.

Kata Kunci: Clinical Trial, Pharmacovigilance

PENDAHULUAN

Sejak terjadinya tragedi yang disebabkan oleh thalidomide pada tahun 1961, yaitu terjadinya cacat kongenital pada ribuan bayi yang dilahirkan oleh wanita yang menggunakan thalidomide pada masakehamilannya, maka penanganan masalah keamanan obat yang sistematis dan terstruktur secara internasional mulai dilakukan. Pada tahun 1962, Amandemen Kefauver-Harris disahkan oleh *US Congress* sebagai jawaban atas tragedi thalidomide. Peraturan ini mengharuskan adanya pembuktian khasiat dan keamanan obat sebelum diedarkan.

Pada 1964, menyadari akan tragedi thalidomide, the *Yellow Card Scheme* (UK) dikembangkan untuk mengumpulkan data kejadian tidak diinginkan (KTD) untuk memberikan peringatan dini kemungkinan adanya risiko obat (efek samping obat), dimana dapat memberikan perubahan signifikan pada obat yang telah dikembangkan (misalnya, perubahan dalam dosis, populasi, pemantauan yang diperlukan, bentuk persetujuan). Hal ini terutama berlaku untuk reaksi yang paling parah, mengancam jiwa atau fungsi. Deklarasi Helsinki dikenal sebagai kebijakan Asosiasi Kesehatan Dunia (*World's Medical Association*) terbaik dan pertama yang mengadopsi prinsip etika dan moral berkaitan dengan uji coba pada manusia.

The Sixteenth World Health Assembly telah mengadopsi resolusi WHA yang menegaskan kembali perlunya tindakan awal berkaitan dengan sosialisasi yang cepat tentang kejadian tidak diinginkan dan kemudian menjadi cikal bakal dibentuknya *WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring* pada tahun 1968. Laporan teknis WHO kemudian disusun berdasarkan rapat konsultasi yang diselenggarakan pada tahun 1971. Dari kegiatan awal inilah kemudian timbul praktek dan ilmu pengetahuan tentang farmakovigilans. Pembentukan *International Society of Pharmaco-epidemiology* (ISPE) pada tahun 1984 dan *European Society of Pharmacovigilance* (ESOP-yang kemudian menjadi *ISoP-the International Society of Pharmaco-vigilance*) pada tahun 1992 menandai pengenalan farmakovigilans secara resmi ke dalam dunia penelitian dan akademis, dan meningkatkan integrasinya ke dalam kegiatan/praktek klinis.

Farmakovigilans adalah ilmu dan kegiatan yang berhubungan dengan deteksi, penilaian/evaluasi, pemahaman dan pencegahan terhadap dampak dari reaksi yang merugikan atau hal-hal lain yang mungkin terjadi terkait dengan masalah penggunaan obat (WHO, 2000). Farmakovigilans menjadi suatu kegiatan yang memberikan perlindungan kepada pasien dan kesehatan masyarakat. Ruang lingkup Farmakovigilans yang menjadi perhatian adalah: obat; produk biologi (produk darah, vaksin, produk rekombinan biosimilar); obat herbal; obat tradisional dan suplemen kesehatan; alat kesehatan. Namun ruang lingkup kajian ini hanya untuk obat termasuk produk biologi.

METODE PENELITIAN

Kajian dari penelitian ini menggunakan kajian literatur yang mana literatur yang diambil sesuai dengan pokok pembahasan dan di analisis secara mendalam sehingga dapat diambil kesimpulan dan temuan dalam penelitian. Literatur yang diambil baik dari buku, artikel jurnal baik nasional maupun internasional dan literatur lainnya. (Phillippi & Lauderdale, 2018; Marshall dkk., 2013; Bengtsson, 2016).

PEMBAHASAN

A. Sejarah dan Ruang Lingkup Varmakovigilans

1. Sejarah Varmakovigilans

Pengawasan obat secara internasional dan evolusinya sejak terjadinya tragedi yang disebabkan oleh thalidomide pada tahun 1961, yaitu terjadinya cacat kongenital pada ribuan bayi yang dilahirkan oleh wanita yang menggunakan thalidomide pada masa kehamilannya, maka penanganan masalah keamanan obat yang sistematis dan terstruktur secara internasional mulai dilakukan.

Pada tahun 1962, Amendemen Kefauver-Harris disahkan oleh *US Congress* sebagai jawaban atas tragedi thalidomide. Peraturan ini mengharuskan adanya pembuktian khasiat dan keamanan obat sebelum diedarkan. *The Sixteenth World Health Assembly* tahun 1963 telah mengadopsi resolusi WHA yang menegaskan kembali perlunya tindakan awal berkaitan dengan sosialisasi yang cepat tentang kejadian tidak diinginkan dan kemudian menjadi cikal bakal dibentuknya *WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring* pada tahun 1968. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan suatu sistem, yang dapat diterapkan secara internasional, untuk mengetahui efek samping obat. Laporan teknis WHO kemudian disusun berdasarkan rapat konsultasi yang diselenggarakan pada tahun 1971.

Dari kegiatan awal inilah kemudian timbul praktek dan ilmu pengetahuan tentang farmakovigilans. Sistemnya dikembangkan di negara anggota untuk mengumpulkan sejarah kasus perorangan kejadian tidak diinginkan (KTD) dan kemudian mengevaluasinya. Pengumpulan laporan KTD secara internasional, akan berkontribusi penting terhadap kinerja otoritas regulatori obat nasional, dan dalam memperbaiki profil keamanan obat, serta membantu menghindari bencana yang lebih besar.

Sejak dimulainya program internasional pada tahun 1968, banyak yang sudah dicapai:

- ✓ Proyek percontohan tersebut sekarang telah berkembang menjadi *WHO Program for International Drug Monitoring* yang dikoordinir oleh *Uppsala Monitoring Center (UMC)* di Uppsala, Swedia. Dengan pengawasan dari badan internasional, program ini telah berkembang dengan mengikutsertakan lebih dari enam puluh negara anggota.
- ✓ Pemikiran bahwa pusat farmakovigilans adalah suatu kemewahan,

yang hanya dapat dimiliki oleh negara-negara maju telah digantikan dengan kenyataan bahwa sistem farmakovigilans yang mumpuni dan dapat diandalkan harus dimiliki oleh semua negara untuk kesehatan masyarakat dan penggunaan obat yang rasional, aman dan hemat biaya. Bila tidak terdapat infrastruktur peraturan yang ditetapkan, maka sistem pengawasan obat adalah suatu cara yang efektif, dan efisien untuk mendeteksi dan mengurangi kecacatan pada pasien dan mencegah potensi bencana.

Pembentukan *International Society of Pharmaco-epidemiology* (ISPE) pada tahun 1984 dan *European Society of Pharmacovigilance* (ESOP-yang kemudian menjadi *ISoP-the International Society of Pharmaco-vigilance*) pada tahun 1992 menandai pengenalan farmakovigilans secara resmi ke dalam dunia penelitian dan akademis, dan meningkatkan integrasinya ke dalam kegiatan/praktek klinis. Jurnal khusus kesehatan bermunculan, dan beberapa negara telah menerapkan sistem pengawasan aktif untuk membantu sistem pengawasan obat konvensional.

Berikut ini beberapa contoh sistem yang dimaksud:

- ✓ Sistem pemantauan pemberian resep (*Prescription Event Monitoring System-PEM*) yang diterapkan di New Zealand dan Inggris
- ✓ Sistem *record linkage* di Amerika Serikat dan Kanada
- ✓ Penelitian/studi kasus kontrol (*case control study*) di Amerika Serikat

Aktivitas farmakovigilans juga telah berubah menjadi aktivitas regulatori. Pada awal tahun 1980, bekerjasama dengan WHO, *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) meluncurkan program pengembangan dan penggunaan obat. CIOMS menyediakan forum bagi pembuat kebijakan, industri farmasi, pemerintah dan akademisi untuk membuat rekomendasi mengenai komunikasi informasi keamanan antara regulator dan industri farmasi. Banyak rekomendasi dari CIOMS dijadikan rujukan oleh *International Conference on Harmonization* (ICH) pada tahun 90-an dan diketahui memiliki dampak yang luas terhadap peraturan obat internasional.

Pada dekade terakhir, telah tumbuh kesadaran bahwa ruang lingkup farmakovigilans harus diperluas tidak hanya mengenai deteksi signal keamanan obat. Globalisasi, konsumerisme, lonjakan dalam perdagangan bebas dan komunikasi lintas perbatasan, serta meningkatnya penggunaan internet telah mengakibatkan perubahan dalam mendapatkan produk obat dan informasi tentang obat tersebut. Perubahan-perubahan ini telah menyebabkan timbulnya masalah keamanan baru, seperti:

- ✓ Penjualan obat ilegal dan penyalahgunaan obat melalui internet
- ✓ Meningkatnya praktek pengobatan sendiri (*self-medication*)
- ✓ Bantuan (donasi) obat yang tidak rasional dan berpotensi tidak aman. Beberapa pedoman seperti pedoman WHO mempersyaratkan masa kedaluarsa obat donasi adalah 1 tahun, dosis yang diberikan harus sama dengan standar yang

- berlaku di negara penerima)
- ✓ Banyaknya produksi dan penjualan obat palsu dan substandar
- ✓ Meningkatnya penggunaan obat tradisional
- ✓ Meningkatnya penggunaan obat tradisional dan obat herbal bersama obat yang berpotensi memiliki interaksi

a. Tragedi Efek Samping dan Dampaknya Terhadap Farmakovigilans

1) Tragedi Thalidomide (1961-1962): Bencana Terbesar Penggunaan Obat

Pada awalnya Thalidomide diperkenalkan sebagai obat yang aman dan memiliki efek hipnotis serta anti muntah yang efektif. Dengan cepat obat ini menjadi populer untuk mengatasi muntah dan mual pada wanita hamil di awal kehamilan. Tragisnya obat ini terbukti teratogen pada manusia yang mengakibatkan bayi lahir cacat yang diperkirakan menyerang sekitar 10.000 bayi. Fokomelia adalah ciri khas dari bayi yang terkena teratogen.

2) Tragedi Sulfanilamid (1937):

Tragedi keracunan masal yang disebabkan penggunaan eliksir Sulfanilamid di Amerika Serikat, dalam peristiwa ini lebih dari 100 orang meninggal dunia. Adanya tuntutan dan protes masyarakat atas kejadian ini dan tragedi serupa, menyebabkan dikeluarkannya Peraturan Perundang-undangan tentang Makanan, Obat dan Kosmetik Tahun 1938.



b. Beberapa Kasus Penarikan Obat di Dunia karena Alasan Keamanan Obat

1) Halcion (Triazolam)

Halcion merupakan depresan sistem saraf pusat yang disetujui di Belanda (1977), Inggris (1979), Jepang (1982) dan USA (1983). Efek samping yang umum terjadi berupa: berjalan goyah / tidak terkontrol, kehilangan keseimbangan atau koordinasi, rasa gelisah, kebingungan, pusing, rasa lelah, mengantuk di siang hari.

2) Seldane (Terfenadin)

Terfenadin merupakan selektif perifer anti histamin yang disetujui izin edarnya di Amerika Serikat pada tahun 1985. Efek

samping yang umum terjadi berupa gangguan irama jantung dikarenakan terjadinya interaksi obat, seperti ketokonazol yang merupakan anti jamur, atau antibiotik erythomicin. Amerika Serikat melakukan pembatalan izin edar pada 1997.

3) Vioxx (Rofecoxib)

Rofecoxib suatu penghambat COX-2, merupakan anti inflamasi non-steroid (NSAID). Obat ini disetujui di Amerika Serikat pada tahun 1999. Efek samping yang umum terjadi berupa penyakit jantung serius (serangan jantung infark miokardial). Amerika Serikat membatalkan izin edarnya pada 2004. Rofecoxib mendapat pengakuan yang luas dari para dokter untuk menangani pasien yang menderita artitis dan kondisi lain yang menimbulkan rasa sakit akut dan kronis. Di seluruh dunia, terdapat 80 juta orang yang pernah menggunakan rofecoxib.

4) Bextra (Valdecoxib)

Valdecoxib merupakan anti-inflamasi non steroid, golongan Penghambat COX-2, obat ini disetujui di Amerika Serikat pada tahun 2001. Efek samping yang umum terjadi berupa serangan jantung, stroke, angina, *Stevens-Johnson Syndrome*.

2. Definisi dan Ruang Lingkup Farmakovigilans

Farmakovigilans adalah ilmu dan kegiatan yang berhubungan dengan deteksi, penilaian/evaluasi, pemahaman dan pencegahan terhadap dampak dari reaksi yang merugikan atau hal-hal lain yang mungkin terjadi terkait dengan masalah penggunaan obat (WHO, 2000). Farmakovigilans menjadi suatu kegiatan yang memberikan perlindungan kepada pasien dan kesehatan masyarakat. Ruang lingkup Farmakovigilans yang menjadi perhatian adalah: obat; produk biologi (produk darah, vaksin, produk rekombinan biosimilar); obat herbal; obat tradisional dan suplemen kesehatan; alat kesehatan.

Ruang lingkup kajian ini hanya untuk obat termasuk produk biologi. Permasalahan yang berkaitan dengan ilmu farmako-vigilans meliputi:

- ✓ Obat substandar dan obat palsu.
- ✓ Kesalahan pengobatan (*medication error*)
- ✓ Laporan tentang kurangnya khasiat obat (*lack off efficacy*)
- ✓ Penggunaan obat dengan indikasi yang tidak disetujui sehingga laporan kasus keracunan akut dan kronis tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat
- ✓ Penilaian angka kematian akibat penggunaan obat
- ✓ Penyalahgunaan obat
- ✓ Interaksi dengan obat lain dan makanan

B. Terminologi Farmakovigilans

1. Terminologi Dasar

Ketentuan Dasar Definisi untuk istilah kejadian tidak diinginkan, efek samping obat, dan efek samping obat yang tidak

terduga telah disetujui oleh lebih dari 30 Collaborating Centers of WHO International Drug Monitoring Centre (Uppsala, Swedia).

- a. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) / (Adverse Event/AE) Kejadian Tidak Diinginkan adalah segala kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.
- b. Efek Samping Obat (ESO) / (Adverse Drug Reaction/ADR) Efek Samping Obat adalah semua respons terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis.

Kejadian tidak diinginkan dapat terjadi jika diduga terkait dengan obat (efek samping obat), dimana dapat memberikan perubahan signifikan pada obat yang telah dikembangkan (misalnya, perubahan dalam dosis, populasi, pemantauan yang diperlukan, bentuk persetujuan). Hal ini terutama berlaku untuk reaksi yang paling parah, mengancam jiwa atau fungsi. Reaksi semacam itu harus segera dilaporkan ke Pusat Farmakovigilans/ MESO Nasional Badan POM. Oleh karena itu, diperlukan kriteria khusus untuk menentukan kejadian medis yang bersifat ("serius") atau tidak terduga. Kejadian medis ini perlu segera dilaporkan.

Efek Samping Obat (ESO) merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas. Secara historis, ESO telah diklasifikasikan dengan tipe A atau tipe B. Namun demikian, tidak semua ESO masuk ke dalam kategori tipe A dan tipe B. Oleh karena itu, kategori tambahan telah dikembangkan. Bagian 1 Klasifikasi ESO secara Umum (Dosis dan Waktu Pemakaian); bagian 2: ESO Berdasarkan Frekuensi ; bagian 3: Bagaimana Mengidentifikasi ESO (Efek Samping Obat) ?.

C. Laporan Farmakovigilans

1. Pelaporan Spontan

Pelaporan spontan merupakan pelaporan kejadian tidak diinginkan/efek samping obat yang bersifat sukarela ketika tenaga profesional kesehatan atau pasien memutuskan melaporkan adanya dampak buruk suatu obat kepada pusat farmakovigilans baik tingkat lokal ataupun nasional.

2. *Individual Case Safety Report* (ICSR)

ICSR hendaknya digunakan untuk melaporkan reaksi merugikan yang dicurigai akibat penggunaan produk obat, yang muncul pada pasien tertentu pada waktu tertentu kepada Pusat Farmakovigilans Nasional (Badan POM). Pemegang izin edar dan tenaga profesional kesehatan hendaknya memastikan bahwa ICSR selengkap mungkin dan harus mengkomunikasikan semua pembaruan (*update*) laporan ke Pusat Farmakovigilans Nasional (Badan POM) secara akurat dan dapat diandalkan.

Ketika melaporkan reaksi yang tidak diharapkan/reaksi yang merugikan yang dicurigai, pemegang izin edar dan/tenaga

profesional kesehatan hendaknya memberikan seluruh informasi yang ada untuk setiap kasus individu, termasuk hal-hal berikut ini:

- a. Informasi administratif:
 - b. Informasi tentang sumber utama:
 - c. Informasi pasien (dan orang tua apabila laporan datang dari orang tua pasien):
 - d. Riwayat kesehatan (medis) yang relevan dan kondisi yang menyertai
 - e. Informasi produk obat yang dicurigai:
 - f. Nomor batch, utamanya untuk produk biologi
 - g. produk obat yang digunakan bersamaan, diidentifikasi sesuai Dengan poin (e)
 - h. Informasi tentang KTD yang dicurigai:
 - i. Hasil uji dan prosedur yang berhubungan dengan penyelidikan terhadap pasien
 - j. Tanggal dan laporan penyebab kematian, termasuk hasil otopsi penyebab kematian pasien
 - k. Narasi kasus, bila memungkinkan, memberikan semua informasi yang relevan untuk kasus individu dengan pengecualian untuk reaksi yang tidak diharapkan yang tidak terlalu serius/gawat.
3. *Periodic Safety Update Report (PSUR) / Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)*

PSUR dan PBRER adalah dokumen farmakovigilans yang bertujuan untuk memberikan penilaian atas keseimbangan risiko-manfaat dari produk obat untuk diserahkan oleh pemegang izin edar pada waktu yang telah ditentukan selama fase pasca pemasaran. Tujuan PSUR adalah Untuk menyajikan analisa yang lengkap dan kritis terhadap informasi baru atau mulai berkembang berkenaan dengan risiko dan jika relevan, bukti baru dari manfaat sehingga memungkinkan untuk menilai manfaat dan risiko secara keseluruhan. Untuk menampung penilaian informasi baru yang relevan yang tersedia untuk pemegang izin edar selama masa jeda pelaporan

Pemegang izin edar harus menyerahkan PSUR/PBRER untuk: pertama, obat-obatan yang mengandung zat kimia baru termasuk produk biosimilar. Kedua, obat sesuai dengan permintaan Badan POM. PSUR / PBRER harus disiapkan pada masa interval berikut ini: 1) setiap enam bulan selama dua tahun dan setahun sekali untuk tiga tahun berikutnya setelah produk obat mendapatkan izin edar. 2) segera, jika ada permintaan.

D. Laporan Farmakovigilans di Layanan

Petugas yang membuat laporan meliputi semua petugas kesehatan termasuk; dokter, dokter gigi, petugas farmasi, perawat, petugas kesehatan masyarakat, kader kesehatan, pasien atau kelompok dampingan, praktisi pengobatan tradisional, dan pasien. Semua respon pengobatan yang tidak diinginkan dan berbahaya yang digunakan pada manusia harus dilaporkan: semua yang dicurigai sebagai ADRs, beberapa negara ada yang meminta laporan secara

spesifik, reaksi berat, reaksi yang tidak diinginkan, reaksi berat yang tidak lazim, reaksi dari obat baru, obat yang tidak mempunyai efikasi, obat palsu, overdosis dan kesalahan pengobatan (*medication error*). Semua produk kesehatan yang digunakan pada manusia harus dilaporkan, termasuk: vaksin, obat, kosmetik, pengobatan tradisional dan alkes. Laporan harus dilakukan sesegera mungkin, idealnya 1x24 jam, tidak perlu menunggu semua data lengkap, data tambahan dapat diberikan menyusul.

E. Ringkasan Perencanaan Manajemen Risiko (RMP)

1. Tujuan dan Isi dari RMP

Sebuah Perencanaan Manajemen Risiko (PMR) / *Risk Management Plan* (RMP) adalah suatu dokumen yang menggambarkan pengetahuan/pemahaman terkini tentang keamanan dan khasiat produk obat. RMP memberikan informasi kunci berkaitan dengan rencana penelitian dan kegiatan lain untuk menggali lebih banyak lagi pengetahuan tentang keamanan dan khasiat obat. Dokumen ini juga memaparkan tindakan yang akan diambil untuk mencegah atau meminimalkan risiko yang berkaitan dengan penggunaan produk obat pada pasien.

Tujuan RMP antara lain: 1). identifikasi dini semua risiko dengan mempertimbangkan seluruh informasi yang ada; 2) identifikasi area dimana diperlukan evaluasi yang mendalam; 3) merencanakan penelitian/studi baru untuk mengidentifikasi dan mengenali risiko berbasis ilmiah; 4) farmakovigilans dimulai sebelum adanya izin edar dan terus berlangsung selama *life cycle* suatu obat. Adapun isi dari RMP antara lain: part I, tinjauan produk; part II: spesifikasi keamanan; part III: rencana farmakovigilans; part IV: rencana studi efikasi pasca persetujuan; part V: kegiatan minimalisasi risiko; part IV: ringkasan kegiatan dalam perencanaan manajemen produk berdasarkan risiko; part VII: lampiran.

2. Beberapa istilah yang Digunakan dalam RMP

a. Sistem Manajemen Risiko

Sekumpulan kegiatan untuk mengenali dan menandai, mencegah atau meminimalisasi setiap risiko apapun terkait dengan produk obat, termasuk mengevaluasi efektivitas tindakan-tindakan ini.

b. Tindakan Untuk Meminimalkan Risiko

Perangkat untuk meminimalkan risiko digunakan untuk meningkatkan keseimbangan manfaat/risiko dari produk obat. Perangkat ini dapat mencegah atau mengurangi terjadinya reaksi yang tidak diinginkan/reaksi buruk terkait dengan produk obat atau mengurangi kegawatan reaksi yang muncul. Jenis perangkat yang dapat meminimalkan risiko yang paling umum adalah program edukasi, program pengawasan akses. Jenis lainnya dari komunikasi keamanan, seperti *Dear Doctor Letter*, *Direct Health Professional Letter* kadang digunakan sebagai tindakan meminimalkan risiko, dalam rangka mengkomunikasikan satu masalah keamanan tertentu dengan para praktisi, pasien, atau pendamping/perawat pasien.

c. Risiko Penting yang Teridentifikasi

KTD dimana cukup bukti untuk mengkaitkan risiko tersebut dengan obat.

- 1) Kejadian merugikan yang muncul di dalam uji pra klinik dan dikuatkan dengan data klinik.
- 2) Kejadian merugikan yang teridentifikasi pada saat uji klinik atau penelitian epidemiologi ketika besarnya perbedaan dengan kelompok pembanding menunjukkan bahwa adanya hubungan sebab akibat.
- 3) KTD yang ditunjukkan dengan adanya sejumlah besar reaksi spontan sebab akibat yang terdokumentasi didukung dengan baik oleh: *pertama*, hubungan temporal/sementara dan *kedua*, secara biologi dapat dipercaya

d. Risiko Potensial yang Penting

- 1) KTD yang dicurigai disebabkan oleh obat, namun hubungan sebab akibat tersebut belum dapat dipastikan.
- 2) Temuan toksikologi pra klinik yang belum dapat dipastikan dengan data klinik yang ada.
- 3) Kejadian merugikan yang dikenali pada saat uji klinik atau penelitian epidemiologi, ketika besarnya perbedaan dengan kelompok pembanding tidak cukup untuk menunjukkan adanya hubungan sebab akibat.
- 4) Isyarat yang didapat dari laporan spontan.
- 5) Class effect

e. Informasi yang Hilang

Informasi yang tidak diketahui tentang keamanan obat memperlihatkan keterbatasan pada data keamanan obat, yaitu data pada populasi yang tidak diteliti pada uji klinik antara lain wanita hamil, pasien dengan gagal hati/ginjal, anak, dan lain sebagainya

PENUTUP

Farmakovigilans menjadi suatu kegiatan yang memberikan perlindungan kepada pasien dan kesehatan masyarakat. Permasalahan yang berkaitan dengan ilmu farmakovigilans meliputi: obat substandar dan obat palsu, kesalahan pengobatan, laporan tentang kurangnya khasiat obat, penggunaan obat dengan indikasi yang tidak disetujui sehingga laporan kasus keracunan akut dan kronis tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat, penilaian angka kematian akibat penggunaan obat, penyalahgunaan obat, dan interaksi dengan obat lain dan makanan. Pelaporan farmakovigilans mencakup: pelaporan spontan, *Individual Case Safety Report (ICSR)*, *Periodic Safety Update Report (PSUR)* / *Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)*. Selanjutnya yang juga penting adalah Ringkasan Perencanaan Manajemen Risiko (RMP). RMP memberikan informasi kunci berkaitan dengan rencana penelitian dan kegiatan lain untuk menggali lebih banyak lagi pengetahuan tentang keamanan dan khasiat obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Almandil BN. (2016). Healthcare Professionals' Awareness and Knowledge of Adverse Drug Reactions and Pharmacovigilance. *Saud Med J*, 37(12).
- Andrews EB, Moore N. (2014). *Mann's Pharmacovigilance*, 3th Ed. West Sussex: WileyBlackwell, 53-56.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2011). *Penerapan Farmakovigilans untuk Industri Farmasi*. Jakarta : BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2012). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Monitoring Efek Samping Obat*. Jakarta: BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2012). *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan*. Jakarta: BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2017). *Penguatan Farmakovigilans*. Jakarta: BPOM RI.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2018). "Safety Communication". <http://E-MESO.pom.go.id/Safetycommunication/>, diakses 06 Juni 2018.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2019). *Panduan Monitoring dan Pelaporan Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan*. Jakarta: BPOM RI.
- Kim JH, Scialli AR. (2011). Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and The Effective Treatment of Disease. *Toxicol Scien*, 122(1), 1-6.
- McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. (1997). Reporting of Adverse Drug Reactions by Hospital Doctors and The Response to Intervention. *Br J Clin Pharmacol*, 44: 98-100
- Menteri Kesehatan RI. (2015). *Keputusan Menteri Kesehatan RI Tentang Uji Coba Penyelenggaraan Program Farmakovigilans*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Montagne M dan Wanning B. (2001). *Pharmacoepidemiology Principles And Practice*. Boston: Departement Of Pharmacy Practice Massachussets College Of Pharmacy And Allied Health Science.
- Mann DR, Andrews E, (2007). *Pharmacovigilance*. Second Edition, West Sussex: John Wiley And Sons.
- Noviarny D. (2016). Pengenalan Farmakovigilans: Apa dan Mengapa Diperlukan. *Medicinus*. 29(1), 53-56.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2006. Classification For Drug Related Problems. Netherland: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. pp 8-10.
- Retno G. 2008. Interaksi Obat Dan Beberapa Implikasinya. *Media Litbang Kesehatan* 18 (4): 174-184.
- Sumbul S, Syed MS, Saima MM, Sidrat-ul M, Haasan R, Saniya A, Ali SF, Mehwish H. (2016). Adverse Drug Reactions (ADRs) Reporting: Awareness and Reasons of Under-Reporting among Health Care Professionals, A Challenge For Pharmacists. *Spring Internat Publish*, 5(1), 1778.
- Thomas D, Zachariah S. (2017). Knowledge, Attitude, and Pravitice of Pharmacovigilans in Developing Countries. In: Social and

- Administrative Aspects of Pharmacy in Low and Middle Income Countries. *Elsevier Inc.*, 177-189.
- Van Grootheest AC, de Jong VDB LTW. (2005). The Role Of Hospital and Community Pharmacists In Pharmacovigilance. *Res Soc Adm Pharm*, 1(1), 126-133.
- Vessal G, Zeinab M, Mehri M. (2009). Knowledge, Attitude, and Perceptions of Pharmacist to Adverse Drug Reactions Reporting in Iran. *Pharm World Sci.* 31, 183-187.
- Waller P dan Woolrych MH. (2017). *An Introduction to Pharmacovigilance. Second Edition.* West Sussex: John Wiley And Son.