



# **MODUL FARMAKOVIGILANS**

## **UNTUK TENAGA PROFESIONAL KESEHATAN**

**Proyek "*Ensuring Drug and Food Safety*"**



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN**  
**JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY**  
**2020**

## KATA PENGANTAR

Farmakovigilans adalah seluruh kegiatan tentang pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat. Keamanan penggunaan obat beredar harus secara terus-menerus dipantau karena keterbatasan informasi keamanan pada fase pengembangan obat (uji klinik). Pemantauan ini dilakukan melalui aktivitas farmakovigilans. Tujuan dilakukannya farmakovigilans adalah untuk mendeteksi masalah keamanan obat yang belum diketahui, mendeteksi peningkatan frekuensi kejadian efek samping, mengidentifikasi faktor risiko, mengkuantifikasi risiko, mengkomunikasikan informasi keamanan obat dan pencegahan terjadinya risiko keamanan obat.

Badan POM bekerja sama dengan dukungan JICA (*Japan International Cooperation Agency*) dalam proyek “*Ensuring Drug and Food Safety*” untuk memperkuat sistem pengawasan keamanan obat dan makanan yang dilakukan Badan POM. Berbagai aktivitas dilakukan untuk mewujudkan tujuan dari proyek kerja sama tersebut, termasuk pengembangan modul pelatihan farmakovigilans. Dalam proyek kerja sama ini dikembangkan 4 (empat) modul pelatihan farmakovigilans yang terdiri dari modul farmakovigilans dasar, modul farmakovigilans untuk industri farmasi, modul farmakovigilans untuk tenaga profesional kesehatan, dan modul farmakovigilans untuk Balai Besar/Balai POM untuk digunakan dalam pelatihan farmakovigilans.

Modul pelatihan ini disusun dengan semangat untuk meningkatkan kompetensi farmakovigilans industri farmasi, tenaga profesional kesehatan, dan petugas di Balai Besar/Balai POM sehingga dapat melakukan pengawasan keamanan obat secara sinergis. Selain itu juga untuk meningkatkan

*awareness* tenaga profesional kesehatan dan industri farmasi dalam hal pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)/Efek Samping Obat (ESO) yang terjadi di Indonesia. Dengan data laporan ESO yang baik dan memadai untuk proses evaluasi maka kita bersama-sama dapat mengawal keamanan penggunaan obat di Indonesia.

Kami menyadari masih banyak kekurangan dalam modul ini, oleh karena itu, masukan dan saran dari semua pihak sangat kami harapkan untuk penyempurnaan modul ini. Akhir kata, kami menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada tim penyusun serta semua pihak yang berkontribusi dalam penyusunan modul ini.

Jakarta, Januari 2020

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan

**Dr. Penny K. Lukito, MCP**

## KATA PENGANTAR

Potensi risiko atau toksisitas akibat penggunaan obat merupakan permasalahan yang menjadi perhatian khusus bagi pasien, dokter, pemegang izin edar dan otoritas regulatori, karena seringkali reaksi obat yang tidak diinginkan/merugikan menjadi penyebab masalah medis, yang kadang menyebabkan perawatan di rumah sakit bahkan menjadi penyebab meninggalnya pasien. Terlebih lagi, pada beberapa tahun terakhir, banyak produk obat yang ditarik dari peredaran sebagai akibat risiko yang tidak terdeteksi ketika produk obat disetujui untuk dipasarkan.

Seperti yang dijabarkan pada laporan dari *World Alliance for Patient Safety* yang merupakan bagian dari organisasi kesehatan dunia *World Health Organization* (WHO), sebagian dari persyaratan utama program untuk meningkatkan keamanan pasien adalah kualitas dan kapasitas untuk mendapatkan informasi lengkap mengenai reaksi obat yang merugikan dan kesalahan pengobatan, sehingga program ini dapat menjadi sumber pengetahuan dan dapat dijadikan sebagai dasar dari tindakan pencegahan di masa yang akan datang. Tindak lanjut yang tidak tepat dalam menangani munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan atau ketika bukti lain didapat dalam penggunaan obat, maka tidak ada pelajaran yang dapat diperoleh, kesempatan untuk menyimpulkan suatu permasalahan menjadi terlewatkan, dan kapasitas untuk berkembang lebih jauh, lebih efektif dan mendapatkan solusi yang lebih baik tidak dapat dikembangkan. Oleh karena itu, terdapat dua tindakan penting untuk dilakukan, yaitu mengadakan pelatihan terapi farmakologi klinis yang tepat pada semua tingkatan untuk memastikan penggunaan obat yang lebih baik, dan menciptakan suatu sistem farmakovigilans.

Pelayanan kesehatan dan penggunaan obat sangat bervariasi di setiap negara. Hal ini ditentukan antara lain oleh keadaan ekonomi, suku bangsa, kebudayaan, beban penyakit, dan jenis makanan, dan juga ditentukan oleh tingkat kemajuan serta sistem regulasi obat. Oleh karena itu, kebijakan mengenai keamanan dan khasiat obat harus ditentukan berdasarkan konteks khusus pada setiap negara. Dengan demikian, pengawasan terhadap keamanan dan khasiat obat harus menjadi prioritas kesehatan masyarakat.

Badan POM tidak bisa sendiri dalam mengawasi aspek keamanan obat, namun diperlukan juga partisipasi dari pemeran kunci yang terlibat dalam siklus peredaran obat, mulai dari sebelum dipasarkan hingga pada saat beredar di pasaran. Pada saat ini, kendala yang dihadapi antara lain pelaporan yang kurang, tidak dilaporkannya kejadian tidak diinginkan yang sudah diduga, serta kurangnya kesadaran tenaga profesional kesehatan dalam melakukan pelaporan. Namun, ada hal lain yang memperburuk keadaan yang tidak menguntungkan ini, yaitu minimnya interaksi antara pasien dengan tenaga profesional kesehatan. Permasalahan lainnya adalah penggunaan obat *off label* dan pembelian obat tanpa resep dokter, contohnya antibiotik dan penjualan obat secara daring (*online*), dan lain-lain. Oleh karena itu, penting untuk memastikan adanya harmonisasi praktek farmakovigilans dan sistem manajemen risiko yang baik.

Program farmakovigilans yang aktif berdasarkan farmakoepidemiologi (ilmu yang mempelajari tentang penggunaan obat dan efeknya pada sejumlah besar manusia) haruslah dibangun, karena merancang kegiatan sebelum obat disetujui untuk dipasarkan akan menguntungkan kesehatan masyarakat di Indonesia. Badan POM mengembangkan pedoman penggunaan obat dengan baik guna menyediakan dan meningkatkan sistem pelaporan farmakovigilans serta keselamatan pasien. Proses ini diharapkan dapat

memberikan masukan atas kesimpulan dari analisis data. Seharusnya masukan ini juga dapat menjadi rekomendasi bagi perubahan prosedur kesehatan dan sistem kesehatan misalnya, melakukan analisis mendalam yang signifikan dan memanfaatkan temuan-temuan yang ada serta mengambil pelajaran dari hasil laporan. Pihak berwenang yang menerima laporan harus mampu mempengaruhi solusi yang diambil termasuk menyebarluaskan informasi dan memberikan rekomendasi yang tepat sesuai dengan permasalahan yang ada.

Meningkatnya harapan masyarakat terhadap keamanan obat, menambah dimensi lain mengenai diperlukannya suatu perubahan. Permasalahan keamanan obat, tidak dapat diatasi hanya oleh Badan POM, namun Badan POM mampu untuk mendeteksi dan mengantisipasi dampak dari permasalahan kesehatan pasien. Melalui jejaring yang kuat dengan pemangku kepentingan pada sistem farmakovigilans, Badan POM memiliki posisi untuk dapat mempengaruhi para pengambil keputusan yang berhubungan dengan obat dan kebijakan kesehatan lainnya.

Jakarta, Januari 2020

*Expert for Drug Safety/Chief Advisor*

*JICA project for Ensuring Drug and Food Safety*

**Yoshihiko Sano**



## DAFTAR ISI

Kata Pengantar .....	i
Daftar Isi .....	vii
Daftar Lampiran .....	ix
Daftar Tabel .....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD) DAN EFEK SAMPING OBAT (ESO) .....	5
2.1. Definisi dan Terminologi Terkait dengan Pengalaman Keamanan Klinis .....	5
2.1.1. Ketentuan Dasar .....	5
2.1.2. Kejadian Tidak Diinginkan Serius (KTDS)/ <i>Serious Adverse Event</i> (SAE) ..	7
2.1.3. Dugaan atas Efek Samping Obat yang Dapat Diperkirakan ( <i>Expected Adverse                 Drug Reaction</i> ) .....	10
2.1.4. Efek Samping yang Tidak Terduga ( <i>Unexpected Adverse Drug Reaction</i> ) .	10
2.2. Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO) .....	11
2.2.1. Klasifikasi ESO secara Umum (Dosis dan Waktu Pemakaian) .....	11
2.2.2. ESO Berdasarkan Frekuensi Kejadian..	15
2.2.3. Bagaimana Mengidentifikasi ESO (Efek Samping Obat) ? .....	15
BAB III PENILAIAN KAUSALITAS .....	18
3.1. Mengapa perlu dilakukan penilaian kausalitas? 18	
3.2. Informasi yang diperlukan saat penilaian kausalitas .....	19
3.2.1. Kriteria Dasar untuk Penilaian Kausalitas .....	19
3.2.2. Kriteria Penting untuk Kausalitas .....	19

3.2.3. Cara Menentukan Kausalitas .....	20
3.2.4. Contoh kasus .....	37
BAB IV PELAPORAN .....	43
4.1. Pelaporan oleh Tenaga Profesional Kesehatan	43
4.2. Apa yang Harus Dilaporkan ? .....	44
4.3. Kerangka Waktu Pelaporan .....	46
4.4. Bagaimana Melaporkan .....	46
BAB V KOMUNIKASI KEAMANAN .....	48
5.1. Pendahuluan .....	48
5.2. Tujuan Komunikasi Keamanan.....	49
5.3. Target Audiens.....	49
5.4. <i>Direct Healthcare Professional</i> <i>Communication/DHPC</i> .....	50
5.5. Materi Komunikasi dari Badan POM yang Ditargetkan untuk Tenaga Profesional Kesehatan .....	51
5.6. Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum .....	52
5.7. Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat.....	52
5.8. Koordinasi Pemberitahuan Keselamatan .....	52
DAFTAR PUSTAKA .....	54



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Tampilan Depan Laman E-Meso .....	56
Lampiran 2	Formulir Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Elektronik ( <i>ADR Online</i> ) ..	57
Lampiran 3	Formulir Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Manual (Form Kuning).....	59
Lampiran 4	Alur Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	ESO berdasarkan frekuensi kejadian .....	15
Tabel 2	Kemampuan dan keterbatasan penilaian kausalitas pada pengkajian laporan ESO .....	19
Tabel 3	Kategori Kausalitas WHO-UMC .....	23
Tabel 4	Algoritma Naranjo - Skala Probabilitas ESO .....	31
Tabel 5	Bentuk laporan ESO .....	37

## BAB I PENDAHULUAN

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 profesional kesehatan.

Menurut *World Health Organization* (WHO), farmakovigilans didefinisikan sebagai ilmu atau aktivitas yang berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman dan pencegahan efek samping obat atau berbagai masalah lain yang berkaitan dengan pemakaian obat. Tujuan dan ruang lingkup farmakovigilans sangat luas dan mencakup beberapa komponen seperti *medication error*, obat palsu dan tanpa izin edar (*counterfeit and unauthorized medicine*), kurang berkhasiat (*lack of efficacy*), interaksi obat (*drug interaction*), serta persepsian obat yang tidak rasional.

Selain farmakovigilans, dalam lingkup keamanan obat juga dikenal istilah efek samping obat (ESO). ESO didefinisikan oleh WHO sebagai “respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis”. 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. Di banyak negara, ESO berada di peringkat teratas sebagai penyebab utama morbiditas dan mortalitas.

Untuk mencegah atau mengurangi kerugian yang dialami oleh pasien, peningkatan kesehatan masyarakat maka aktivitas pemantauan yang tepat terhadap keamanan obat merupakan hal yang sangat penting. Untuk mencapai tujuan ini, farmakovigilans dan sistem pelaporan ESO yang efisien perlu diterapkan di semua negara.

Sistem farmakovigilans dikembangkan setelah terjadinya tragedi Thalidomide pada tahun 1960-an, yaitu ketika ribuan anak dilahirkan dengan keadaan *phocomelia* sebagai efek samping obat Thalidomide. *Phocomelia* adalah kelainan anatomis berupa pemendekan atau tidak adanya anggota tubuh. Tragedi Thalidomide menimbulkan banyak pertanyaan tentang keamanan obat dan menjadi tantangan untuk membangun sistem pemantauan untuk memastikan keamanan obat di semua negara.

Selama dekade terakhir, penarikan kembali Vioxx (Rofecoxib) yang dikenal secara luas sebagai obat anti inflamasi non-steroid, memainkan peran yang kuat dalam mendorong perubahan regulasi keamanan obat di Amerika Serikat. Vioxx disetujui oleh US FDA pada tahun 1999, Vioxx disetujui dengan harapan obat tersebut lebih aman dibandingkan dengan obat analgesik yang ada sebelumnya karena risiko pendarahan GI yang lebih rendah. Namun dalam peredarannya, terjadi sejumlah kejadian tidak diinginkan berupa serangan jantung fatal pada ribuan pasien di Amerika Serikat yang diduga berhubungan dengan penggunaan Vioxx. Sehubungan dengan penarikan Vioxx, mendorong dilakukannya perubahan regulasi keamanan obat sebelum dan setelah dipasarkan di Amerika Serikat.

Penting juga bagi tenaga profesional kesehatan dan industri farmasi untuk memantau secara tepat keamanan obat pasca pemasaran. Uji klinik sebelum pemasaran tidak dapat memprediksi masalah keamanan obat secara lengkap antara lain karena jumlah pasien dan kelompok usia yang terbatas, (tidak termasuk anak-anak, remaja, orang tua, dll.), jangka waktu penelitian yang singkat, dan kondisi penggunaan obat tidak sama dengan penggunaan dalam praktek klinis. Setelah obat dipasarkan, obat akan digunakan pada populasi yang lebih besar di seluruh dunia. Selain itu, informasi tentang ESO dikumpulkan dari waktu ke waktu karena obat tersebut digunakan untuk beberapa indikasi atau pada kondisi pasien yang berbeda-beda. Hal ini kemudian dapat mengubah profil keamanan obat sehingga ketika obat baru dipasarkan, lebih banyak diperoleh informasi terkait efikasi obat dibandingkan dengan informasi keamanan obat tersebut.

Pengawasan setelah pemasaran sangat penting dalam rangka untuk mengidentifikasi masalah keamanan obat yang tidak terdeteksi selama uji klinik sebelum pemasaran.

Tenaga profesional kesehatan memainkan peranan penting dalam sistem farmakovigilans. Tenaga profesional 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 profesional kesehatan. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kualitas pelaporan ESO oleh tenaga profesional kesehatan kurang lengkap, terutama di negara-negara berkembang. Sangat

direkomendasikan untuk tenaga profesional 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. Hal tersebut diperlukan dalam membuat hipotesis tentang profil keamanan obat yang perlu dievaluasi lebih lanjut. 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 profesional kesehatan harus mewaspadai setiap kejadian yang dicurigai sebagai ESO dan dilaporkan kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian sinyal keamanan obat. Tenaga profesional kesehatan harus memperhatikan bahwa tidak ada obat yang aman sepenuhnya untuk semua orang, di semua tempat, dan setiap waktu.



## BAB II

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

#### 2.1. Definisi dan Terminologi Terkait dengan Pengalaman Keamanan Klinis

##### 2.1.1. 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*)

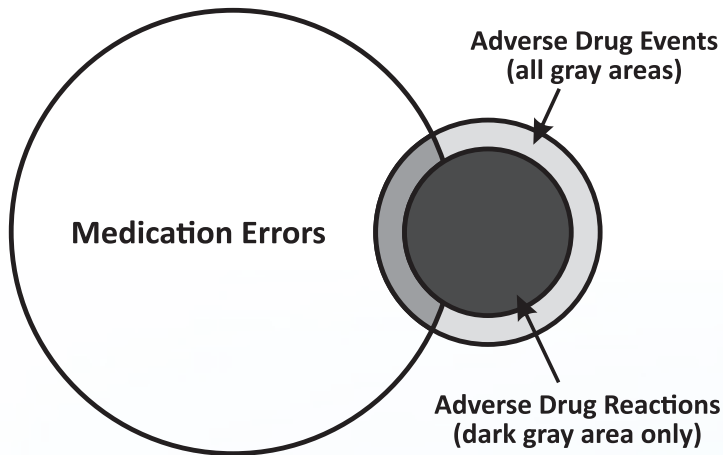
Kejadian Tidak Diinginkan adalah segala kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.

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.

Frasa “respons terhadap suatu obat” berarti bahwa hubungan sebab akibat antara obat dan kejadian tidak diinginkan setidaknya merupakan kemungkinan yang masuk akal, yaitu hubungan tersebut tidak dapat dikesampingkan.

Definisi ESO sering disalah artikan dengan definisi kejadian tidak diinginkan (KTD). ESO adalah suatu jenis KTD yang penyebabnya dapat secara langsung dikaitkan dengan obat dan sifat fisiologisnya. Perbedaan utama antara ESO dan KTD adalah bahwa ESO terjadi pada pemberian dan dosis normal, sedangkan KTD tidak selalu berkaitan dengan efek obat. Dugaan 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 profesional kesehatan, pasien, atau konsumen”.



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

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

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.

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 tubuh pasien. Tingkat keseriusan (bukan keparahan) berfungsi sebagai panduan untuk mendefinisikan kewajiban pelaporan yang sesuai dengan regulator.

Kejadian tidak diinginkan serius (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)
- 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.

### **2.1.3. Dugaan atas Efek Samping Obat yang Dapat Diperkirakan (*Expected Adverse Drug Reaction*)**

Pelaporan segera dimaksudkan untuk membuat para regulator, investigator, dan pihak lainnya untuk segera mengetahui informasi baru yang penting tentang reaksi yang serius. Oleh karena itu, pelaporan tersebut umumnya akan melibatkan reaksi yang sebelumnya tidak teramati atau tidak terdokumentasi, dan pedoman yang diperlukan tentang cara mendefinisikan suatu kejadian sebagai kejadian yang “tak terduga” atau kejadian yang “diduga” (diduga / tidak terduga dari perspektif yang diamati sebelumnya, bukan atas dasar apa yang mungkin diantisipasi dari sifat farmakologis obat).

### **2.1.4. Efek Samping yang Tidak Terduga (*Unexpected Adverse Drug Reaction*)**

Efek samping obat yang tidak terduga 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. Hingga informasi produk yang telah disetujui diubah, kejadian tersebut perlu segera dilaporkan.

Dokumen atau peristiwa berikut akan digunakan untuk menentukan apakah suatu kejadian/reaksi kejadian tidak diinginkan memang sudah dapat diperkirakan:



1. Terkait dengan obat yang belum disetujui untuk dipasarkan di suatu negara maka acuan berupa brosur obat yang berasal dari negara tersebut.
2. Laporan yang menambahkan informasi penting tentang kekhususan atau tingkat keparahan dari ESO serius yang telah diketahui dan telah didokumentasikan tergolong dalam kejadian yang tidak terduga. Misalnya, suatu kejadian yang lebih khusus atau memiliki tingkat yang lebih parah dari pada yang dijelaskan dalam brosur obat akan dianggap sebagai kejadian “tidak terduga”. Contoh spesifik adalah (a) gagal ginjal akut sebagai suatu kejadian yang telah diketahui sebagai ESO dengan suatu laporan baru berikutnya mengenai nefritis interstitial dan (b) hepatitis dengan laporan pertama hepatitis fulminan.

## **2.2. Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO)**

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.

### **2.2.1. 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 efek samping obat. Efeknya berkaitan dengan besar dosis dan mekanisme kerja obat. Efek obat dapat diprediksi dan memiliki tingkat mortalitas yang rendah. Contoh dari efek tipe ini antara lain:

- Perdarahan akibat warfarin
- Hipoglikemik akibat insulin
- Konstipasi akibat pemakaian morfin
- Iritasi saluran cerna akibat pemakaian NSAID
- Bronkospasme akibat Beta bloker non selektif
- Mulut kering akibat *tricyclic antidepressants*
- 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 obat tipe B antara lain :

- Reaksi imunologi : syok anafilaktik pada penggunaan penisilin;
- Reaksi *idiosyncratic* (*malignant hyperthermia*) oleh anestesi umum; dan
- Apnoe akibat suksinil kolin.

**c. TIPE C: Terkait dengan Dosis & Terkait dengan Waktu (*Chronic*)**

Efek samping obat 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 obat tipe C antara lain:

- Supresi aksis *hypothalamus pituitary adrenal* dan osteoporosis oleh kortikosteroid;
- Osteonekrosis pada pemakaian bisfosfonat; dan
- Fibrosis hepatic akibat metotreksat.

**d. TIPE D: Terkait dengan Waktu (*Delayed*)**

Efek samping obat 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:

- *Carcinogenesis Tardive dyskinesia Teratogenesis Leucopenia with lomustine*; dan
- Karsinogenesis: kanker endometrium yang dapat disebabkan oleh estrogen.

**e. TIPE E: Berhenti Menggunakan Obat (*End of Use*)**

Jenis efek samping 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:

- Sindrom *withdrawal* opioid
- 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:

- Dosis lazim kontrasepsi oral jadi tidak memadai ketika digunakan dengan obat penginduksi inducer enzim spesifik; dan
- Resistensi terhadap agen antimikroba

### 2.2.2. ESO Berdasarkan Frekuensi Kejadian

Tipe ESO di atas lebih menggambarkan efek berdasarkan jumlah dosis dan waktu pemakaiannya. Selain jenis tersebut, adapula kategori berdasarkan frekuensi kejadian yang dipaparkan dalam tabel 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> )	$< 1/10.000$

### 2.2.3. Bagaimana Mengidentifikasi ESO (Efek Samping Obat) ?

Mengingat 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 di bawah ini dapat membantu dalam mengkaji kemungkinan suatu ESO:

- a. Memastikan bahwa obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien sesuai dengan dosis yang dianjurkan.
- b. Memverifikasi onset (mulai terjadinya) ESO yang dicurigai terjadi setelah obat dikonsumsi, bukan sebelumnya dan diskusikan dengan cermat apa saja yang dirasakan oleh pasien setelah mengkonsumsi obat tersebut.
- c. Menentukan interval waktu antara awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO.
- d. Mengevaluasi ESO yang dicurigai setelah menghentikan pemakaian obat atau menurunkan dosisnya dan selalu mengawasi keadaan pasien. Jika memungkinkan, mulai kembali pengobatan dengan obat yang sama dan lakukan pengawasan keberulangan terjadinya ESO apapun.
- e. Menganalisa kemungkinan penyebab lainnya (selain obat) yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut.

Menggunakan literatur terkini dan relevan serta pengalaman sebagai profesional layanan kesehatan mengenai obat dan ESO dan 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. Selain itu industri farmasi yang memproduksi obat tersebut juga dapat menjadi rujukan untuk konsultasi.

## BAB III

### PENILAIAN KAUSALITAS

#### 3.1. Mengapa perlu dilakukan penilaian kausalitas?

Farmakovigilans mencakup laporan mengenai kejadian tidak diinginkan yang diduga diakibatkan oleh penggunaan obat. Kejadian tidak diinginkan (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 beberapa kejadian tidak diinginkan. Selain itu, kejadian tidak diinginkan 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**

<b>Apa yang dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas</b>	<b>Apa yang tidak dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas</b>
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

### **3.2. Informasi yang diperlukan saat penilaian kausalitas**

#### **3.2.1. 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). Analisis semua yang ada dalam laporan & catat data yang TIDAK ada dalam laporan

#### **3.2.2. Kriteria Penting untuk Kausalitas**

3.2.2.1. Indikasi produk; durasi penggunaan obat

3.2.2.2. Hubungan sementara KTD dengan penggunaan obat

- a. Terjadinya KTD = “challenge”

- b. Tidak ada KTD saat obat dihentikan = positif “*de-challenge*”
- c. Munculnya kembali KTD apabila obat diberikan kembali = positif “*re-challenge*”

3.2.2.3. Paparan sebelumnya = “*pre-challenge*: (paparan sebelumnya terhadap obat yang dicurigai)

- a. “*Pre-challenge*” yang positif = KTD terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar obat.
- b. “*Pre-challenge*” yang negatif = KTD tidak terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar obat.

### 3.2.3. Cara Menentukan Kausalitas

3.2.3.1. Metode yang digunakan untuk menentukan hubungan sebab akibat:

a. Penilaian Klinis

Penilaian klinis dilakukan oleh tenaga medis yang berpengalaman (biasanya dokter) dalam pengambilan keputusan

b. Algoritma

Menggunakan metode penilaian kausalitas yang terpercaya seperti metode WHO-UMC atau algoritma Naranjo.

- c. Metode lainnya seperti Probabilistik, analisis Bayesian.

Beberapa metoda statistik lainnya jarang digunakan karena membutuhkan lebih banyak data atau data yang “introspektif” - sehingga kurang praktis.

#### 3.2.3.2. Metode Algoritma untuk Penilaian Kausalitas

##### a. Penilaian kausalitas menggunakan WHO-UMC

Sistem WHO-UMC dikembangkan oleh WHO dengan *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) dalam *WHO Programme for International Drug safety Monitoring* (PIDM) dan digunakan oleh banyak pusat farmakovigilans di negara-negara anggotanya. Metoda ini disusun sebagai panduan praktis untuk penilaian kausalitas laporan ESO.

Metoda 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.

Berbagai kategori hubungan tercantum dalam Tabel 3. Deskripsi asli dan penjelasannya disajikan dalam bagian “Definisi”. Pada Tabel 3, kriteria penilaian berbagai kategori diperlihatkan dengan cara yang bijak, sebagaimana yang telah dikembangkan untuk pelatihan praktis selama Kursus Pelatihan UMC.



Tabel 3. Kategori Kausalitas WHO-UMC

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

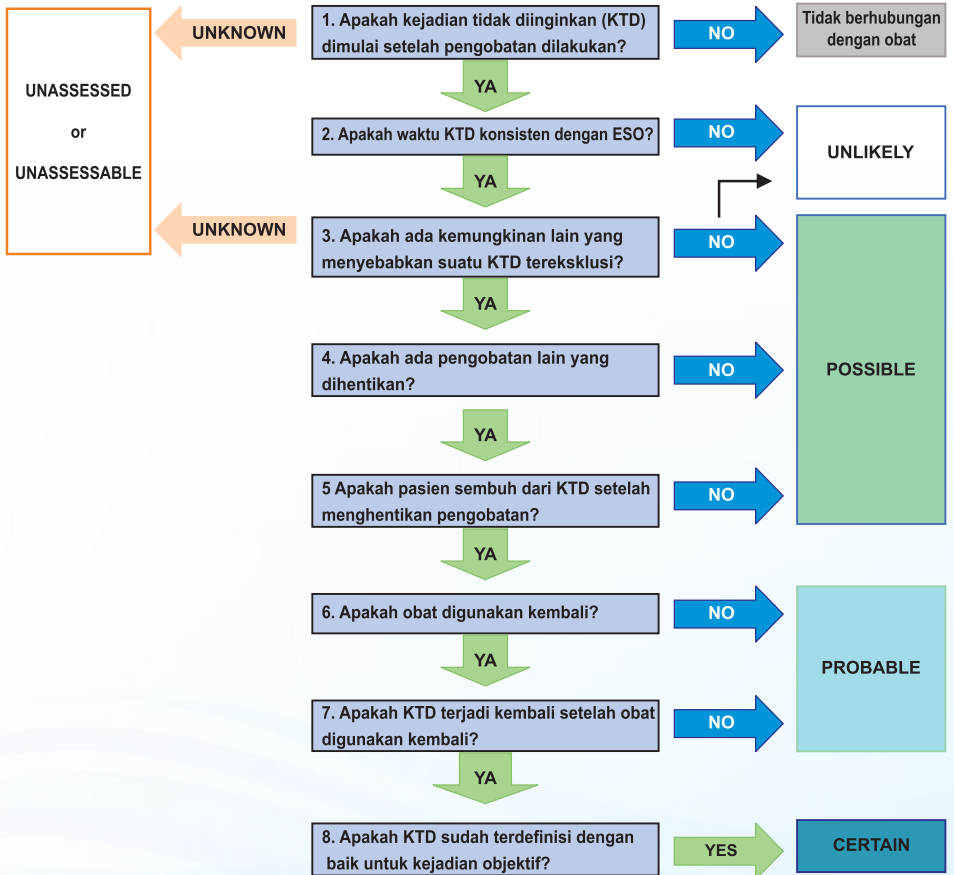
Tidak dapat dinilai/Tidak dapat diklasifikasikan ( <i>Un-assessable/</i> <i>Unclassifiable</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laporan mengenai KTD namun tidak dapat dinilai karena informasi tidak mencukupi atau bertentangan</li> <li>- Data tidak dapat ditambah atau diverifikasi</li> </ul>
--	--

\* Semua poin harus dipenuhi secara wajar

### Sistem WHO-UMC untuk penilaian kausalitas kasus terstandarisasi

1. Sangat pasti terjadi (*certain*)
  2. Dapat terjadi (*probable*)
  3. Belum pasti terjadi (*possible*)
  4. Kemungkinan besar tidak terjadi (*unlikely*)
  5. Tidak dinilai (*unassessed*)
  6. Tidak dapat dinilai (*unassessable*)
- } Terkait dengan obat  
 }  
 → Tidak terkait dengan obat  
 } Informasi tidak cukup  
 } untuk menilai adanya hubungan

## Diagram Alir Penilaian Kausalitas



## Penggunaan sistem WHO-UMC

Untuk mengilustrasikan cara menggunakan metoda penilaian kausalitas WHO ini, disarankan untuk terlebih dahulu membuat perbandingan kriteria dan penggunaan kata ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*) dan ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*). Sebelum itu, terdapat satu kriteria lagi pada kategori ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*), yang disebut: ‘Kejadian farmakologis atau fenomenologis yang pasti’, yaitu gangguan medis objektif dan spesifik atau fenomena farmakologis yang diakui (misalnya ‘*grey baby syndrome*’ dan kloramfenikol, atau anafilaksis yang terjadi segera setelah pemberian obat). Hal ini berarti bahwa setiap kejadian lainnya secara otomatis ditiadakan dan tidak pernah dapat memenuhi syarat untuk kriteria ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*) (bahkan jika pengamatan “re-challenge” dilakukan dan hasilnya positif).

Pada kriteria ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*), informasi “re-challenge” dengan hasil yang memuaskan menjadi persyaratan (yaitu apa yang terjadi ketika obat pertama kali dihentikan dan kemudian dilanjutkan), kecuali bukti dalam laporan sudah meyakinkan tanpa adanya paparan ulang. Pada kriteria ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*), adanya “re-challenge” tidak disyaratkan.

Untuk memenuhi syarat sebagai kriteria ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*), interval antara dimulainya obat dan awal kejadian haruslah *plausible*. *Plausible* berarti suatu rentang waktu yang ‘masuk akal’ dan terdapat cukup detail argumen positif untuk mendukung pandangan bahwa obat tersebut terlibat secara kausal, secara farmakologis atau patologis. Pada kriteria

‘Dapat Terjadi’ (*Probable*), hubungan waktu haruslah *reasonable*. *Reasonable* merupakan istilah yang lebih netral yang menjelaskan bahwa waktu terjadinya KTD bukan merupakan hal yang tidak masuk akal.

Perbedaan juga terjadi pada pembahasan alternatif penyebab KTD. Pada kriteria ‘Sangat Pasti Terjadi’ (*Certain*), terjadinya suatu kejadian tidak dapat dijelaskan oleh penyakit apa pun yang diketahui diderita oleh pasien atau obat lain yang diminum. Pada kriteria ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*), kejadian tersebut ‘kemungkinan besar tidak diakibatkan oleh sebab lain.

Demikian pula, terdapat situasi ‘*de-challenge*’ (yaitu apa yang terjadi setelah pemberian obat dihentikan) yang berbeda. Dalam suatu laporan kasus dengan kriteria ‘Sangat pasti terjadi’ (*Certain*), terjadinya suatu kejadian merupakan argumen positif yang mendukung pertanggungjawaban obat yang dicurigai, dalam hal farmakologis atau patologis; sedangkan dalam kasus dengan kriteria ‘Dapat terjadi’ (*Probable*), maka cukuplah jika terjadinya suatu kejadian adalah ‘masuk akal secara klinis’ (yaitu bukan sesuatu yang ‘tidak masuk akal’).

Perbedaan penting antara ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*) dan ‘Belum Pasti Terjadi’ (*Possible*) adalah terkait penyebab alternatif. Pada kriteria ‘Belum Pasti Terjadi’ (*Possible*), kemungkinan terdapat penjelasan lain yang mungkin sama untuk kejadian tersebut. Disamping itu juga terdapat perbedaan dalam hal *de-challenge*, pada kriteria ‘Belum Pasti Terjadi’ (*Possible*) tidak ada informasi atau terdapat ketidakpastian sehubungan dengan apa yang terjadi setelah berhenti.

Kriteria utama yang dapat membuat hubungan ‘Kemungkinan besar tidak terjadi’ (*Unlikely*), adalah hubungan waktu. Kejadian yang dikategorikan dalam kriteria ini tidak dapat terjadi (dengan pengetahuan pada saat itu) pada kurun waktu yang disampaikan terkait waktu kejadian dengan waktu pemberian obat. Disamping itu, penyebab alternatif (penyakit atau obat lain) dapat memberikan penjelasan yang masuk akal untuk terjadinya KTD pada kriteria ini.

Istilah ‘Tidak Terklasifikasi/Bersyarat’ (*Conditional/Unassessable*) merupakan kajian yang bersifat pendahuluan. Kriteria ini digunakan pada kondisi terdapat lebih banyak data yang diperlukan dan data tersebut sedang dicari, atau sedang dalam pemeriksaan, untuk dapat menghasilkan penilaian yang tepat. Pada akhirnya, ketika informasi dalam laporan tidak lengkap atau bertentangan dan tidak dapat dilengkapi atau diverifikasi, maka keputusannya adalah ‘Tidak Dapat Diklasifikasikan’ (*unclassifiable*).

Karena sejauh ini kategori yang paling sering muncul dalam laporan kasus adalah ‘Belum Pasti Terjadi’ (*Possible*) dan ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*), pendekatan yang biasa digunakan dalam rangka untuk menggunakan sistem adalah memilih salah satu kategori ini (tergantung pada kesan yang diperoleh penilai) dan untuk menguji apakah berbagai kriteria adalah sesuai dengan isi laporan kasus. Apabila laporan tampak lebih kuat, maka kategori dapat naik satu langkah ‘lebih tinggi’ (misalnya: dari ‘Belum Pasti Terjadi’ (*Possible*) menjadi ‘Dapat Terjadi’ (*Probable*)); jika bukti tampaknya lebih lemah maka dapat mencoba untuk menggunakan kategori



yang ‘lebih rendah’. Untuk melihat apakah kategori itu adalah yang benar atau tidak cocok lagi, maka istilah yang berdekatan berikutnya dicoba untuk dipergunakan.

Pada interaksi obat-obat, sistem WHO-UMC dapat digunakan dengan cara menilai obat-obat yang berperan pada kejadian, apakah memengaruhi kinetika atau dinamika obat lain (yang biasanya dipakai dalam periode yang lebih lama), dalam konteks pengobatan pasien.

#### **b. Penilaian Kausalitas Naranjo**

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.

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 $\geq 9$	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, (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 $0 <$	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.

### **c. 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.

d. Kesulitan dalam Menilai Kausalitas

- Informasi tidak lengkap
- Polifarmasi
- Variabilitas respon klinis
- KTD menyerupai perjalanan penyakit utama
- Penyakit kambuhan
- Penilaian klinis dari sudut pandang yang berbeda

**3.2.4. Contoh kasus**

Contoh kasus penilaian kausalitas: Efek samping obat dari penggunaan Enalapril

Tabel 5. Bentuk laporan ESO

A. Kejadian Tidak Diinginkan	
ESO [1]	
Uraian mengenai ESO	Pembengkakan mata dan lidah
Tanggal permulaan ESO	10 Januari 2017
Berapa lama pasien menggunakan obat sebelum ESO pertama kali terjadi?	3 tahun

Bagaimana kesudahan ESO pada pasien?	Pulih
<b>Informasi mengenai ESO [2]</b>	
Apakah telah dilakukan upaya tertentu untuk mengatasi ESO?	Ya, obat enalapril telah dihentikan penggunaannya
Apakah pasien menggunakan obat yang menyebabkan ESO ini sebelumnya?	Ya
Apakah suatu ESO yang serupa terjadi?	Tidak
Adakah keadaan lain yang dapat menyebabkan atau memperparah ESO ini?	Tidak
Apakah ESO mengarah ke salah satu situasi berikut? (Rawat Inap (berkepanjangan), Cacat, Situasi yang mengancam jiwa, Kematian)	Ya, rawat inap
Informasi tambahan	Pasien tidak dapat mengingat episode pembengkakan bibir, mata atau lidah sebelumnya.
<b>B. Obat</b>	
<b>Obat [3]</b>	
Obat yang dicurigai	Enalapril 10 mg
Tanggal permulaan obat	Januari 2014
Dosis	1 kali per hari, 1 dosis
Alur pemberian obat	Per Oral
Indikasi	Hipertensi

Apakah penggunaan obat telah disesuaikan setelah terjadinya ADR	Penggunaan dihentikan
Kemungkinan interaksi dengan obat lainnya?	Tidak
Apakah pasien menggunakan pengobatan secara bersamaan?	Ya
<b>Pengobatan yang bersamaan [4]</b>	
Nama obat	Asam asetilsalisilat 80 mg
Dosis	1 kali sehari, 80 mg
Tanggal permulaan	2014
<b>Pengobatan yang bersamaan [5]</b>	
Nama obat	Pantoprazole 20 mg
Dosis	1 kali sehari, 20 mg
Tanggal permulaan	2014
<b>C. Pasien</b>	
Jenis Kelamin	Laki-laki
Tanggal Lahir / Umur	75 tahun
Berat badan	75 Kg
Riwayat medis	Hipertensi
<b>D. Pelapor</b>	
Profesi atau spesialisasi	Dokter umum

#### a). Pertanyaan

1. Bagaimana Anda mengklasifikasikan reaksi obat yang merugikan ini? Tipe A atau B? dan mengapa?

2. Berikan uraian pro dan kontra untuk hubungan sebab akibat antara enalapril dan angioedema.
3. Tulis suatu umpan balik bagi pelapor, dalam hal ini seorang profesional layanan kesehatan. Dalam umpan balik ini, sebutkan semua bagian yang Anda pertimbangkan selama penilaian kausalitas

**b). Contoh jawaban**

1. ESO Sekunder, Tipe B ESO: hipersensitivitas non-alergi  
DoTS: Lakukan (*Do*) - Dosis terapi (efek tambahan), T - Reaksi antara (60% di minggu pertama) serta tidak tergantung waktu, S-ras (risiko meningkat pada orang Afrika), usia, komorbiditas (herediter *angioedema*)
2. Penilaian kausalitas

PRO	KONTRA
ESO yang dikenal (SmPC, literatur)	Penyebab lain dikecualikan? Contohnya defisiensi C1- <i>esterase inhibitor</i> atau alergi.
Laporan di <i>database</i>	Ras dan komorbiditas tidak diketahui dari laporan
<i>De-challenge</i> yang positif	



Anda melaporkan *angioedema* (pembengkakan mata dan lidah) yang disebabkan oleh enalapril yang dialami oleh pasien Anda, yaitu N (berusia 75 tahun) setelah tiga tahun penggunaan. Untungnya, ia pulih sepenuhnya setelah penghentian penggunaan enalapril. Ringkasan resmi dari karakteristik produk menyebutkan *angioedema* sebagai kemungkinan reaksi obat yang merugikan, yang terjadi umum, pada 1 hingga 10 dari 100 pasien. Buku pegangan dan layanan informasi lain yang sering digunakan juga menyebutkan bahwa *angioedema* dapat terjadi selama perawatan dengan *ACE-inhibitor*.

Pada pusat farmakovigilans nasional, *angioedema* telah dilaporkan lebih dari 200 kali dengan enalapril. Demikian pula bahwa gejala terkait *angioedema* lainnya telah dilaporkan, seperti pembengkakan wajah (13 laporan), *oral edema mond* (1 laporan), pembengkakan kelopak mata (3 laporan), *tong edema* (8 laporan), *periorbital edema* (5 laporan) dan *edema* secara umum (6 laporan). Juga, inhibitor ACE lainnya yang berhubungan dengan *angioedema*.

Karakteristik pasien yang terlibat dalam penilaian kausalitas ADR ini adalah keturunan Afrika, usia > 65 tahun dan riwayat medis *angioedema* hereditas, alergi musiman, dan alergi obat. Informasi ini seharusnya menjadi faktor risiko. Pemulihan gejala setelah penghentian penggunaan obat (*de-challenge* yang positif) adalah argumen penting untuk reaksi obat yang merugikan.

Terjadinya *angioedema* tidak dapat diprediksi. *Angioedema* berkembang dengan peningkatan vasodilatasi dan vaso-permeabilitas dalam (sub) kulit dan jaringan. Terdapat banyak penyebab *angioedema*, misalnya defisiensi *C1-esterase inhibitor*, gejala alergi yang dimediasi IgE tipe 1, tetapi terkadang bersifat idiopatik tanpa penyebab yang jelas. *ACE-inhibitor* menginduksi *angioedema* adalah disebabkan oleh peningkatan bradikinin dan zat P yang menyebabkan peningkatan vaso-permeabilitas.

## BAB IV

### PELAPORAN

#### 4.1. Pelaporan oleh Tenaga Profesional Kesehatan

Tenaga Profesional Kesehatan (termasuk dokter, dokter gigi, apoteker, perawat, bidan dan lainnya) diminta untuk melaporkan dugaan KTD yang diperoleh dari praktik pelayanan klinis. Tenaga profesional kesehatan 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 profesional 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.

Farmakovigilans menggunakan pelaporan KTD secara spontan untuk menghasilkan hipotesis dan *signal* tentang potensi bahaya obat dipasarkan yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Pelaporan spontan dari KTD 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 profesional kesehatan. Sangat penting bagi para tenaga profesional kesehatan untuk mengetahui profil toksisitas obat, untuk selalu waspada terhadap terjadinya kejadian tidak diinginkan (KTD) yang tidak terduga dan untuk melaporkan dugaan KTD tersebut kepada Badan POM dan/atau MAH untuk memfasilitasi deteksi dan penilaian yang tepat waktu dan akurat dari signal keamanan obat.

#### 4.2. Apa yang harus dilaporkan?

- a. Untuk obat “baru”, laporkan seluruh efek samping obat yang mencurigakan termasuk ESO yang ringan (di beberapa Negara obat masih dianggap “baru” hingga 5 tahun setelah izin edar disetujui)
- b. Untuk obat yang sudah lama beredar, laporkan seluruh ESO terutama ESO yang diduga serius atau tidak terduga/tidak biasa (*Unexpected*)
- c. Laporkan jika terdapat peningkatan frekuensi ESO yang sama
- d. Laporkan semua ESO mencurigakan yang terkait dengan interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal)
- e. Laporkan ESO yang terjadi pada kondisi khusus seperti penyalahgunaan obat dan penggunaan obat pada kehamilan dan selama menyusui
- f. Laporkan ESO yang dicurigai berhubungan dengan penghentian suatu obat
- g. Laporkan ESO yang terjadi karena overdosis atau *medication error*

- h. Laporkan jika terdapat kurangnya efikasi/kemanfaatan suatu obat (*Lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan terhadap cacat mutu obat (*Pharmaceutical defects*).

### **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:

- a. Untuk ESO yang “diduga” serius, peningkatan frekuensi kejadian dinilai menjadi hal penting secara klinis.
- b. Suatu bahaya yang signifikan terhadap populasi pasien, seperti kurangnya efikasi atau kemanfaatan dari obat yang digunakan untuk mengobati penyakit yang mengancam jiwa.

Laporan awal harus diserahkan dengan kriteria pelaporan minimal sebagai berikut: informasi pasien, informasi obat yang dicurigai, informasi pelapor dan manifestasi ESO yang terjadi, serta terdapat dugaan hubungan kausalitas. Informasi lain sebagai tindak lanjut harus secara aktif disampaikan pada saat informasi tersebut tersedia.

#### **4.3. Kerangka Waktu Pelaporan**

Pelaporan ESO oleh tenaga profesional kesehatan dilakukan sesegera mungkin saat terjadi KTD.

#### **4.4. Bagaimana Melaporkan**

Formulir Kuning telah menjadi standar yang diterima secara luas untuk pelaporan KTD secara spontan. Namun, apa pun 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 Kuning 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 Badan POM.

Setiap Kejadian yang dicurigai sebagai ESO dilaporkan kepada penanggungjawab pelaporan ESO di rumah sakit atau dilaporkan secara langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM melalui:

##### **a. Manual**

- Melakukan pengisian formulir kuning yang dapat diunduh di <https://e-meso.pom.go.id>
- Mengirimkan formulir kepada Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional melalui pos atau email.
- Alamat email : [pv-center@pom.go.id](mailto:pv-center@pom.go.id) atau [Indonesia-MESO-BadanPOM@hotmail.com](mailto:Indonesia-MESO-BadanPOM@hotmail.com)



- Alamat pos  
Badan Pengawas Obat dan Makanan  
Jl. Percetakan Negara No. 23 Jakarta 10560  
Gedung F timur Lantai 5  
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

**b. Elektronik (sangat dianjurkan)**

- Kunjungi <https://e-meso.pom.go.id>
- Klik ADR *online*  
Petunjuk pengisian tersedia pada halaman  
*website* tersebut.

## BAB V

### KOMUNIKASI KEAMANAN

#### 5.1. Pendahuluan

Mengkomunikasikan informasi keamanan kepada pasien dan tenaga profesional 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. Modul ini sendiri 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 Modul 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 profesional kesehatan, dengan mempertimbangkan ketentuan hukum dan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

## **5.2. Tujuan Komunikasi Keamanan**

Komunikasi keamanan bertujuan untuk:

- a. Memberikan informasi secara tepat waktu dan berbasis bukti ilmiah tentang penggunaan obat yang aman dan efektif;
- b. Memfasilitasi perubahan pada praktik layanan kesehatan (termasuk praktik pengobatan sendiri/ swamedikasi) jika diperlukan;
- c. Perubahan sikap, keputusan dan perilaku pada penggunaan obat
- d. Mendukung perilaku untuk minimisasi risiko;
- e. Memfasilitasi keputusan berdasarkan informasi tentang penggunaan obat secara rasional.
- f. Selain hal tersebut di atas, komunikasi keamanan yang efektif dan berkualitas dapat mendukung kepercayaan masyarakat terhadap sistem regulatori.

## **5.3. Target Audiens**

Target audiens utama untuk komunikasi keamanan yang dikeluarkan oleh Badan POM dan pemegang izin edar adalah pasien dan tenaga profesional kesehatan

yang menggunakan (yaitu meresepkan, menangani, mengeluarkan, menggunakan atau mengambil) obat.

Sebagai target audiens utama, tenaga profesional kesehatan berperan penting dalam memastikan bahwa obat yang digunakan efektif dan aman. Komunikasi keamanan yang efektif memungkinkan tenaga profesional 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 profesional 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 profesional kesehatan dapat berperan sebagai *multipliers* karena mereka dapat menyebarkan informasi keamanan penting kepada target audiens.

#### **5.4. Direct Healthcare Professional Communication/DHPC**

*Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) adalah komunikasi yang dilakukan dengan menyampaikan informasi keamanan yang penting secara langsung kepada tenaga profesional kesehatan oleh pemegang izin edar atau Badan POM, untuk memberitahukan kepada tenaga profesional kesehatan tentang perlunya pengambilan tindakan tertentu atau penyesuaian praktik mereka terkait dengan obat. *DHPC* bukan balasan pertanyaan dari tenaga profesional kesehatan.

### **5.5. Materi Komunikasi dari Badan POM yang Ditargetkan untuk Tenaga Profesional Kesehatan**

Badan POM dapat mengeluarkan komunikasi keamanan yang ditujukan untuk tenaga profesional 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 profesional 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.

### **5.6. Dokumen dalam Bahasa Awam untuk Pasien dan Masyarakat Umum**

Materi komunikasi dalam bahasa awam (misalnya, menggunakan format pertanyaan & 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 profesional 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.

### **5.7. Menanggapi Pertanyaan dari Masyarakat**

Badan POM dan pemegang izin edar 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 profesional kesehatan yang dikeluarkan oleh Badan POM. Ketika pertanyaan terkait dengan saran perawatan individu, pasien harus disarankan untuk menghubungi tenaga profesional kesehatan.

### **5.8. Koordinasi Pemberitahuan Keamanan**

Pasien dan tenaga profesional 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 profesional kesehatan dan pasien menerima informasi yang konsisten tentang keputusan regulasi.

Untuk informasi lebih lanjut dan terbaru dari Badan POM, kami menyarankan Anda mengikuti laman kami: <https://e-meso.pom.go.id/> dalam fitur DSRAS (*Drug Safety Rapid Alert System*). Setiap informasi terbaru akan langsung terkirim melalui surat elektronik Anda.

## DAFTAR PUSTAKA

Edwards, I.R., dkk, Harmonisasi dalam Farmakovigilans. Keamanan Obat (*Harmonization in Pharmacovigilance. Drug Safety*) 10 (2): 93-102, 1994.]

(Lihat bagian III.F. dan ICH atas Pedoman untuk Brosur Investigator.)

Meyboom RHB, Royer RJ. Klasifikasi Kausalitas dalam Pusat Farmakovigilans di Komunitas Eropa. Farmakoepidemiologi dan Keamanan Obat (*Causality Classification in Pharmacovigilance Centers in the European Community. Pharmacoepidemiology and Drug*) 1992; 1: 87-97.

Meyboom RHB. Kausal atau Kasual? Peran Penilaian Kausalitas dalam Farmakovigilans. Keamanan Obat (*Causal or Casual? The Role of Causality Assessment in Pharmacovigilance. Drug Safety*) 17 (6): 374-389, 1997.

Ringkasan karakteristik produk melalui: <http://www.cbg-meb.nl>;  
<http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>

Farmacotherapeutisch Kompas enalapril melalui:  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgensboek/preparaatteksten/e/enalapril>

KNMP-kennisbank melalui:  
[https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum--S2005.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum--S2005.html)

Micromedex® Serial Layanan Kesehatan (*Healthcare Series*), (versi elektronik). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, AS

Lareb Bijwerkingendatabank melalui:  
<http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/>

Lareb Bijwerkingendatabank melalui:

[http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/BCL\\_Angio\\_oedeem\\_2004.pdf](http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/BCL_Angio_oedeem_2004.pdf)

Lareb Bijwerkingendatabank melalui:

[http://www.lareb.nl/Publicaties/pws2004\\_1538.aspx](http://www.lareb.nl/Publicaties/pws2004_1538.aspx)

Can J. Caridol (2007). Angioedema onset lambat karena inhibitor enzim pengonversi angiotensin (*Late-onset angioedema due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor*). Jurnal Kardiologi Kanada. Volume 23, terbitan 4 melalui: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647891/>

Lareb Bijwerkingendatabank melalui: <http://www.lareb.nl/Home.aspx>

Sabine A. Fuchs, Ronald H. B. Meyboom, Eugène P. Van Puijenbroek & Henk-Jan Guchelaar (2004). Penggunaan antagonis reseptor angiotensin pada pasien dengan ACE inhibitor diinduksi angioedema (*Use of angiotensin receptor antagonists in patients with ACE inhibitor induced angioedema*). Pharm World Sci. Volume 26 melalui: [http://www.lareb.nl/Publicaties/pws2004\\_1538.aspx](http://www.lareb.nl/Publicaties/pws2004_1538.aspx)

Robert Matthew Bramante, M.D., dan Masha Rand, M.D. (2011). Angioedema. Jurnal Kedokteran New England (*Angioedema. The New England Journal of Medicine*). Volume 365 melalui: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1014034>

Phone: (021) 4244491 Ext. 1079 | Email: [pv-center@pom.go.id](mailto:pv-center@pom.go.id)

**e-meso**  
farmakovigilans

Indonesia | English

**Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional**  
Badan Pengawas Obat dan Makanan RI  
Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan  
Obat, Makanan, Kosmetika, Pesticida dan Zat Adiktif

[HOME](#)
[BERITA](#)
[KALENDER KEGIATAN](#)
[SAFETY COMMUNICATION](#)
[REFERENSI](#)
[TENTANG KAMI](#)
[KONTAK](#)

**Pharmacovigilance**

Berita Terbaru

[Buletin Berita MESO Volume 37, No 2 Edisi November 2019](#)

[Buletin Berita MESO Volume 37, No 2 Edisi November 2019](#)

[Good Pharmacovigilance I](#)



[Lebih Lanjut](#)

## Buletin Berita MESQ Volume 37, No 2 Edisi November 2019

## Buletin Berita MESQ Volume 37, No 1 Edisi Juni 2019

## Buletin Berita MESO Volume 36, No 2 Edisi November 2018

Safety Communication	Kalender Kegiatan	Referensi
----------------------	-------------------	-----------

- © 18 SEP 2019

## Actemra® (Tocilizumab) dan Risiko Hepatotoksisitas



Kategori	Persentase
SANGAT MENARIK	39.27%
MENARIK	28.31%
CUKUP MENARIK	13.7%
BUKLAH MENARIK	12.33%

**Polling** (KIRK GLENN)

—o HALO BPOM o—


  
 SMS : 081.21.9999.533  
 Email : [halobpm@pom.go.id](mailto:halobpm@pom.go.id)

## LAMPIRAN 2

### Formulir Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Elektronik (ADR Online)

Laporan Baru #	
<b>Type Laporan</b>	
Type	Initial
<b>Personal Data</b>	
Nomor Kontrol Industri Farmasi	<input type="text"/>
Inisial Pasien	<input type="text"/>
Negara	--- Pilih --- *
Usia	<input type="text"/> --- Pilih ---
Kelompok Umur	Unknown *
Berat Badan	<input type="text"/> Kg
Jenis Kelamin	<input type="radio"/> Laki-laki <input type="radio"/> Perempuan <input type="radio"/> Tidak diketahui *
Suku	<input type="text"/>
Penyakit Utama	<div style="border: 1px solid #ccc; height: 100px; width: 100%;"></div>
<input type="radio"/> Covid 19 <input type="radio"/> Non Covid 19 <input type="radio"/> Unknown *	
<b>Obat (Diisi sesuai obat yang digunakan oleh pasien)</b>	
<b>Detail Obat</b>	
Nama Obat	<input type="text"/> <input type="text"/> --- Pilih --- * <input type="text"/> --- Pilih --- *
<input type="radio"/> JKN <input type="radio"/> Non JKN <input type="radio"/> Tidak diketahui *	
<input type="text"/> --- Selected --- *	
Industri Farmasi	<input type="text"/>
Nomor Batch	<input type="text"/>
Bentuk Ketersediaan	--- pilih --- *
Rute	--- pilih --- *
Dose	<input type="text"/> --- pilih --- *
Dosage Regimen	<input type="text"/> --- pilih --- *
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>doses in interval</span> <span>definition of interval</span> </div>	
Pengobatan	<input type="text"/> to <input type="text"/> / <input type="text"/> --- Pilih ---
Indikasi	<div style="border: 1px solid #ccc; height: 40px; width: 100%;"></div>
Tindakan yang diambil	--- Pilih ---
Apakah KTD/ESO berkurang/hilang setelah Obat dihentikan ?	<input type="radio"/> Ya <input type="radio"/> Tidak <input type="radio"/> N/A
Apakah Efek samping muncul setelah obat diberikan kembali?	--- Pilih ---
Kode ICD	<input type="text"/>
<input type="button" value="Tambah"/>	

Efek Samping	
Detail Efek Samping	
Deskripsi Reaksi	<div></div>
Reaction Term	--- Selected ---
Tanggal Kejadian	<div></div> Tanggal Akhir <div></div> Durasi <div></div>
Treatment of Reaction	--- Pilih ---
Kesudahan ESO	--- Pilih --- *
<div>Tambah</div>	
Data Lain	
Keterangan Tambahan	<div>Isikan keterangan tentang penyakit/kondisi lain yang menyertai riwayat ESO yang pernah dialami, kecepatan timbulnya ESO, reaksi setelah obat dihentikan, pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO</div>
<div>Browse...</div> No file selected. <div>File Upload (JPG,JPEG,PNG,PDF) MAX 2 MB untuk 1x Upload</div>	
Data Laboratorium	<div></div>
<div>Browse...</div> No file selected. <div>File Upload (JPG,JPEG,PNG,PDF) MAX 2 MB untuk 1x Upload</div>	
Informasi Pelapor	
Pelapor	<div></div> *
Tipe Pelaporan	--- Pilih ---
Instansi	<div></div> *
Alamat Instansi	<div></div>
Provinsi	--- Selected --- *
No. HP	<div></div> *
Kualifikasi Pelapor	--- Pilih --- *
Tanggal Diterima Industri Farmasi	<div></div>
Tipe Pelaporan	--- Pilih --- *
<div>Simpan</div> <div>Kembali</div>	



# LAMPIRAN 3

## Formulir Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Manual (Form Kuning)

<b>FORMULIR PELAPORAN EFEK SAMPING OBAT</b>				Kode Sumber Data :					
<b>PENDERITA</b>									
Nama (Singkatan) :		Umur :	Suku :	Berat Badan :	Pekerjaan :				
<b>Kelamin (Beri Tanda ✓) :</b> Pria..... <input type="checkbox"/> Wanita : <input type="checkbox"/> Hamil ..... <input type="checkbox"/> Tidak hamil ..... <input type="checkbox"/> Tidak tahu ..... <input type="checkbox"/>		<b>Penyakit Utama :</b>  <b>Penyakit/Kondisi Lain yang Menyertai (Beri Tanda✓) :</b> <input type="checkbox"/> Gangguan Ginjal <input type="checkbox"/> Gangguan Hati <input type="checkbox"/> Alergi		<b>Kesudahan Penyakit Utama (Beri Tanda✓) :</b> <input type="checkbox"/> Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dengan gejala sisa <input type="checkbox"/> Belum sembuh <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Tahu  <input type="checkbox"/> Kondisi medis lainnya <input type="checkbox"/> Faktor Industri, pertanian, kimia. <input type="checkbox"/> Lain-lain :					
<b>EFEK SAMPING OBAT (ESO)</b>									
Bentuk/Manifestasi ESO yang Terjadi/ Keluhan Lain :		Masalah pada Mutu/ Kualitas Produk Obat :	Saat/Tanggal Mula Terjadi :	<b>Kesudahan ESO (Beri Tanda ✓) :</b> <input type="checkbox"/> Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dengan gejala sisa <input type="checkbox"/> Belum sembuh <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Tahu					
Riwayat ESO yang Pernah Dialami :									
<b>OBAT</b>									
Nama (Nama Dagang/ Nama Generik/ Industri Farmasi)	Bentuk Sediaan	Obat JKN (Beri Tanda✓)	No. Bets	Obat yang Dicurigai (Beri Tanda✓)	Pemberiaan				Indikasi Penggunaan
					Cara	Dosis/ Waktu	Tgl. Mula	Tgl. Akhir	
1. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
2. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
3. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
4. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
5. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
6. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
7. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
8. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
9. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
10. ....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
Keterangan Tambahan (misalnya : kecepatan timbulnya Efek Samping Obat, reaksi setelah obat dihentikan, pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO)					<b>Data Laboratorium (bila ada) :</b>   <b>Tgl. Pemeriksaan :</b>  ..... tgl.....20.... Tanda Tangan Pelapor  (.....)				

(Tampak Depan)

**KIRIMAN BALASAN**  
 IZIN No.05/PRKB/JAT/REGIONAL-IV/2020  
 No.Izin Berlaku s/d 31 Desember 2020

**KIRIM  
 TANPA  
 PERANGKO**

KEPADA  
 PT. POS INDONESIA (PERSERO)  
 KEPALA KANTOR POS  
 JAKARTA 13000

Untuk diserahkan kepada :  
**PUSAT FARMAKOVIGILANS/MESO NASIONAL**  
 Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor  
 Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif  
 Badan Pengawas Obat dan Makanan  
 Jl. Percetakan Negara No. 23, Kotak Pos No. 143 Jakarta 10560  
 Telp. : (021) 4244755 ext. 111, 4244691 ext 1079  
 Fax. : (021) 42883485  
 E-mail : pv-center@pom.go.id  
 Indonesia-MESO-BadanPOM@hotmail.com  
 Subsite : http://e-meso.pom.go.id

**PENGIRIM :**  
 Nama :  
 Keahlian :  
 Alamat :  
 Nomor Telepon :

**PENJELASAN :**

1. Monitoring Efek Samping Obat (MESO) yang dilakukan di Indonesia bekerja sama dengan WHO-Uppsala Monitoring Center (*Collaborating Center for International Drug Monitoring*) yang dimaksudkan untuk memonitor semua efek samping obat yang dijumpai pada penggunaan obat. Laporan Efek Samping Obat (ESO) dapat disampaikan secara elektronik melalui *subsite* e-meso (<http://e-meso.pom.go.id/>) yang juga dapat diakses melalui laman Badan POM (<http://www.pom.go.id/new/>) pada menu Layanan *Online* bagian Layanan Informasi atau konten Aplikasi Publik.
2. Hasil evaluasi dari semua informasi yang terkumpul akan digunakan sebagai bahan untuk melakukan penilaian kembali obat yang beredar serta untuk melakukan tindakan pengamanan atau penyesuaian yang diperlukan.
3. Umpan balik akan dikirim kepada pelapor.

**ALGORITMA NARANJO**

No.	Pertanyaan / Questions	Scale		
		Ya/Yes	Tidak/No	Tidak Diketahui/ Unknown
1.	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa? ( <i>Are there previous conclusive reports on this reaction?</i> )	1	0	0
2.	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai? ( <i>Did the ADR appear after the suspected drug was administered?</i> )	2	-1	0
3.	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan? ( <i>Did the ADR improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?</i> )	1	0	0
4.	Apakah Efek Samping Obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali? ( <i>Did the ADR recur when the drug was readministered?</i> )	2	-1	0
5.	Apakah ada alternative penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat? ( <i>Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?</i> )	-1	2	0
6.	Apakah efek samping obat muncul kembali ketika plasebo diberikan? ( <i>Did the ADR reappear when a placebo was given?</i> )	-1	1	0
7.	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? ( <i>Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?</i> )	1	0	0
8.	Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika dosisnya dikurangkan? ( <i>Was the ADR more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?</i> )	1	0	0
9.	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya? ( <i>Did the patient have a similar ADR to the same or similar drugs in any previous exposure?</i> )	1	0	0
10.	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif? ( <i>Was the ADR confirmed by objective evidence?</i> )	1	0	0
Total Score				

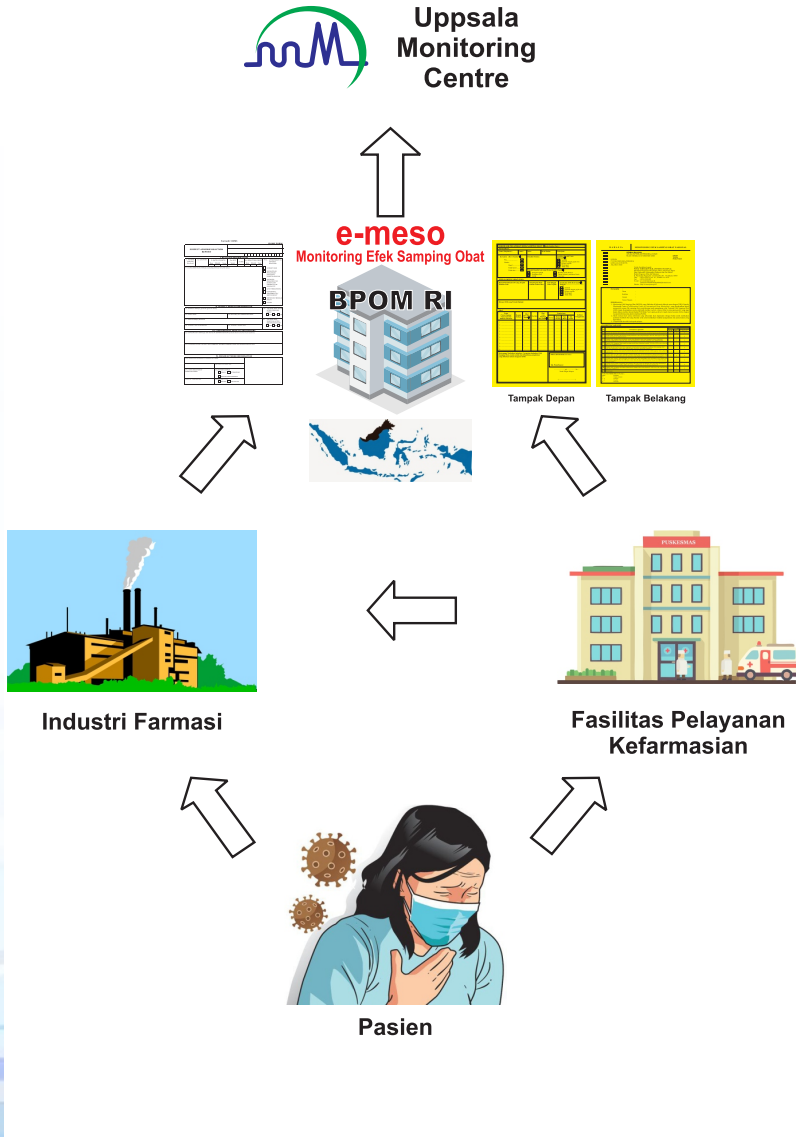
**NARANJO PROBABILITY SCALE :**

**Score Category**  
 9+ Highly probable  
 5 - 8 Probable  
 1 - 4 Possible  
 0- Doubtful

(Tampak Belakang)

## Lampiran 4

### Alur Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)





**BADAN POM**

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