



Jakarta, 13 Juli 2015

Nomor : SV.03.01.343.3.07.15.4237
Lampiran : 1 (satu) lembar
Perihal : Informasi Terkini Aspek Keamanan Obat yang Mengandung Ketoconazole

Kepada Yth.

Ketua Pengurus Besar IDI

Jl. Dr. G.S.S.Y. Ratulangi No.29, Menteng
di

Jakarta

Sehubungan dengan informasi terbaru mengenai aspek keamanan obat yang mengandung ketoconazole (oral) terkait peningkatan risiko *liver injury*, yang perlu menjadi perhatian bagi profesi kesehatan, bersama ini kami sampaikan hal-hal sebagai berikut:

1. Telah dilakukan kajian secara komprehensif dengan kesimpulan bahwa:
 - Risiko *liver injury* paling tinggi terjadi pada penggunaan ketoconazole (oral) dibandingkan anti jamur oral lain.
 - Risiko *liver injury* meningkat pada pasien dengan lama pengobatan lebih dari 1 bulan.
 - Risiko *liver injury* meningkat pada pasien dengan usia di atas 60 tahun.Ketoconazole formulasi topikal tidak terkait dengan risiko *liver injury* karena jumlah yang diserap oleh tubuh sangat rendah.
2. Badan POM merasa perlu untuk melakukan perbaikan brosur/penandaan berupa pembatasan penggunaan/indikasi dan lama penggunaan serta penambahan *boxed warnings* pada bagian paling atas brosur terkait risiko efek samping *liver injury* dimaksud pada semua produk obat ketoconazole (oral) yang beredar.

Sekaitan hal tersebut, terlampir kami sampaikan informasi untuk dokter mengenai perbaikan brosur/penandaan pada bagian indikasi, posologi dan penambahan *boxed warnings* pada produk obat yang mengandung ketoconazole (oral) untuk disebarluaskan kepada anggota IDI.

Demikian, terima kasih atas kerjasamanya.

a/n Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Deputi Bidang Pengawasan
Produk terapeutic dan NAPZA


Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm.
NIP. 19560807 198603 1 001

Tembusan Yth.:

1. Kepala Badan POM RI (sebagai laporan)
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan kelamin (PERDOSKI)
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
4. Pengurus Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (PERSI)
5. Pengurus Asosiasi Klinik Indonesia
6. Pengurus Ikatan Apoteker Indonesia (IAI)



BADAN POM RI

Lampiran Surat NoSV.03.01.343.3.07.15.4237

SAFETY ALLERT

INFORMASI UNTUK DOKTER PEMBATASAN PENGGUNAAN KETOCONAZOLE (ORAL) TERKAIT DENGAN RISIKO *LIVER INJURY*

Ketoconazole merupakan suatu *derivate* imidazole-dioxolan sintetis yang memiliki aktivitas antimikotik yang poten terhadap *dermathophyte*, ragi. Ketoconazole bekerja dengan menghambat "cytochrom P 450" jamur, dengan mengganggu sintesa ergosterol yang merupakan komponen penting dari membrane sel jamur.

Terdapat isu keamanan terkini mengenai risiko *liver injury* serius pada pasien yang menggunakan ketoconazole oral untuk pengobatan infeksi jamur. Informasi aspek keamanan tersebut diperoleh dari 2 studi kohort yang dipublikasi di *British Journal of Clinical Pharmacology*. Kedua studi kohort tersebut bertujuan untuk melihat risiko *liver injury* akut dan faktor risiko *liver injury* pada pasien yang menggunakan obat anti jamur oral. Hasil dari kedua studi tersebut menunjukkan bahwa risiko *liver injury* paling tinggi terjadi pada penggunaan ketoconazole (oral) dibandingkan dengan anti jamur oral lain. Risiko *liver injury* meningkat pada pasien dengan usia di atas 60 tahun dan pada penggunaan ketoconazole oral lebih dari 1 bulan. Formulasi ketoconazole topikal tidak terkait dengan risiko *liver injury* karena jumlah yang diserap oleh tubuh sangat rendah.

Terkait dengan isu keamanan ketoconazole ini, beberapa badan otoritas di negara lain seperti, *US Food and Drug Administrations*-Amerika, *Health Canada*-Canada telah melakukan tindak lanjut regulatori berupa perbaikan informasi produk, sementara itu ANSM-Perancis, *European Medicine Agency*-Uni Eropa, dan *Therapeutic Goods administration*-Australia telah melakukan pembekuan izin edar obat yang mengandung ketoconazole.

Dalam rangka lebih meningkatkan perlindungan kepada masyarakat, Badan POM RI telah melakukan Pengkajian Aspek Keamanan Obat ketoconazole (oral) secara komprehensif terkait *liver injury* pada tanggal 26 Maret 2015 dan menetapkan tindak lanjut regulatori berupa perbaikan penandaan dengan pembatasan indikasi dan lama penggunaan serta penambahan *boxed warnings* untuk semua produk obat yang mengandung ketoconazole (oral) yang beredar sebagai berikut:

1. Indikasi :

diperbaiki menjadi:

- Infeksi jamur pada kulit, rambut dan mukosa yang disebabkan oleh dermatophyte dan/atau ragi (*dermatophytosis*, *pityriasis versicolor*, *pityrosporum folliculitis*, *mucocutaneous candidiasis*), bila infeksi ini tidak dapat diobati secara topikal karena tempat lesi tidak di permukaan kulit atau kegagalan pada terapi lokal;
- Tidak diindikasikan untuk jamur meningitis karena ketoconazole tidak menembus sawar darah otak dengan baik.

2. Posologi

Sehubungan dengan pembatasan indikasi, maka posologi diperbaiki menjadi:

Tidak boleh digunakan untuk anak dibawah umur 2 tahun

Dewasa:

- Infeksi kulit: 1 tablet (200mg) sekali sehari pada waktu makan. Apabila tidak ada reaksi dengan dosis ini, dosis ditingkatkan menjadi 2 tablet (400 mg sehari)



Anak-anak:

- Anak dengan berat badan kurang dari 15 kg : 20 mg 3 kali sehari pada waktu makan
- Anak dengan berat badan 15-30 kg: 100 mg sekali sehari pada waktu makan
- Anak dengan berat badan lebih dari 30 kg sama dengan dewasa

Pada umumnya dosis diteruskan tanpa interupsi sampai minimal 1 minggu setelah semua gejala hilang dan sampai kultur pada media menjadi negatif.

Pengobatan Profilaksis:

1 tablet (200 mg) sehari pada waktu makan

Lama pengobatan:

- Mycosis pada kulit yang disebabkan oleh dermatophyte: 4 minggu
- Pityriasis versicolor: 10 hari
- Mucocutaneous candidiasis: 2-3 minggu
- Infeksi rambut: 1 bulan

3. Boxed Warnings:

PERINGATAN

Ketoconazole digunakan hanya jika terapi dengan anti jamur lainnya tidak tersedia atau tidak toleran dan pertimbangan potensi manfaat lebih besar daripada risiko.

Lama pengobatan tidak lebih 1 (satu) bulan. Tidak boleh digunakan pada pasien dengan usia di atas 60 tahun.

Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas serius, termasuk kasus-kasus fatal atau yang memerlukan transplantasi hati telah terjadi dengan penggunaan ketoconazole oral. Beberapa pasien yang mengalami hepatotoksisitas tidak memiliki faktor risiko penyakit hati. Pasien yang menerima obat ini harus diinformasikan oleh dokter mengenai risiko hepatotoksisitas dan harus dimonitor secara seksama.

Perpanjangan interval QT dan interaksi Obat yang menimbulkan perpanjangan interval QT

Pemberian bersama obat-obat berikut dikontraindikasikan dengan ketoconazole yaitu: dofetilide, quinidine, pimozide, cisapride, metadon, disopyramide, dronedarone, ranolazine. Ketoconazole dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma obat-obat ini dan memperpanjang interval QT, terkadang menyebabkan *ventricular dysrhythmias* yang mengancam jiwa seperti *torsades de pointes*.

Badan POM RI akan secara terus menerus melakukan pemantauan aspek keamanan obat, dalam rangka memberikan perlindungan yang optimal kepada masyarakat, dan sebagai upaya jaminan keamanan obat yang beredar di Indonesia.

Jakarta, 13 Juli 2015

a/n Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Deputi Bidang Pengawasan
Produk terapeutic dan NAPZA



Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm.
NIP. 19560807 198603 1 001