

INFORMASI REGULATORI

Pembatalan Ijin Edar dan Penarikan dari Peredaran Produk Mengandung Clobutinol Hidroklorida

Clobutinol hidroklorida adalah antitusif non-opioid yang diberikan secara oral dengan mekanisme kerja sentral. Produk mengandung clobutinol hidroklorida mulai dipasarkan di seluruh dunia sejak tahun 1961. Di Indonesia, produk ini disetujui beredar pertama kali pada tahun 1987 setelah melalui proses evaluasi terhadap keamanan, efikasi dan mutu oleh Komite Nasional Penilai Obat Jadi (Komnas POJ) Badan POM.

Obat jadi yang mengandung clobutinol hidroklorida yang terdaftar di Indonesia adalah Silomat Compositum dan Silomat Elixir.

Informasi terbaru terkait aspek keamanan clobutinol hidroklorida diperoleh dari uji pre-klinik dan klinik kembali produk ini yang dilakukan oleh produsennya di Jerman yaitu Boehringer Ingelheim. Hasil uji pre-klinik dan klinik tersebut menunjukkan hal yang konsisten tentang potensi efek samping perpanjangan interval QT yang dapat memicu terjadinya *Torsade de Pointes*. Uji pre-klinik dan klinik tersebut dilakukan berdasarkan rekomendasi dari *regulatory authority* Jerman setelah evaluasi terhadap laporan 2 kasus *Torsade de Pointes* yang diterima melalui sistim pelaporan spontan (*spontaneous reporting*).

Menindaklanjuti hal tersebut di atas, dengan alasan keamanan, pihak produsen di Jerman secara sukarela dengan segera melakukan penarikan terhadap produk tersebut dari peredaran di seluruh dunia, termasuk di Indonesia dan PT. Boehringer Ingelheim Indonesia telah mengembalikan nomor ijin edar produk tersebut kepada Badan POM.

Dalam kaitan ini, maka Badan POM menerbitkan surat keputusan pembatalan ijin edar dan penarikan dari peredaran produk mengandung clobutinol hidroklorida kepada pemegang ijin edar yang bersangkutan.

Pemantauan aspek keamanan obat di Indonesia secara terus-menerus dilakukan oleh Badan POM dalam rangka melindungi masyarakat.

Pustaka:

1. Data Badan POM

**Informasi
Aspek Keamanan Obat**

**ROSIGLITAZONE:
EFEK SAMPING KARDIOVASKULAR**

Rosiglitazone merupakan antidiabetik oral yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin. Rosiglitazone mengontrol glikemia dengan mengurangi kadar insulin dalam sirkulasi darah.

Di Indonesia, terdapat 2 (dua) jenis sediaan obat, yaitu dalam bentuk tunggal rosiglitazone dan kombinasi rosiglitazone dengan metformin atau rosiglitazone dengan glimepiride.

Indikasi yang disetujui untuk sediaan tunggal rosiglitazone adalah digunakan sebagai *adjuvant* pada diet dan *exercise* dalam mengontrol glikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2. Sedangkan indikasi yang disetujui untuk sediaan kombinasi bersama metformin atau glimepiride adalah untuk mengontrol glikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak bisa diatasi dengan rosiglitazone tunggal atau metformin dengan dosis maksimum atau pasien yang membutuhkan rosiglitazone dan glimepiride.

Informasi aspek keamanan terbaru rosiglitazone menunjukkan potensi efek samping pada cardiovascular. Hal ini didasarkan pada *safety data* yang diperoleh dari suatu *pooled-analysis of controlled clinical trials* (42 *randomized controlled clinical studies*), menunjukkan adanya peningkatan secara signifikan risiko

efek samping serangan jantung dan *heart-related deaths* pada pasien yang menggunakan obat ini.

Namun, informasi tersebut berbeda (kontradiktif) dengan hasil *long term clinical trials* sebelumnya yang pernah dilakukan baik yang telah dan belum dipublikasikan (antara lain *RECORD: the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes Study* dan *DREAM: the Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Study*).

Oleh karena itu US FDA menerbitkan informasi untuk dokter maupun pasien yang menganjurkan peningkatan kewaspadaan penggunaan rosiglitazone kepada pasien yang telah diketahui mempunyai penyakit jantung dan sedang menggunakan obat ini, harus berkonsultasi dengan dokter yang merawatnya untuk berdiskusi alternatif pengobatan lain. Beberapa *regulatory authorities* di negara lain juga mengambil langkah serupa, seperti EMEA (di Eropa) dan Health Canada (di Canada).

Sehubungan dengan hal tersebut di atas, Badan POM menyampaikan informasi ini dalam rangka peningkatan kewaspadaan teman sejawat *Health Professional* terhadap kemungkinan efek samping kardiovaskular terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang sedang mengkonsumsi rosiglitazone, meskipun belum ada laporan efek samping tersebut di Indonesia. Peran serta teman sejawat tenaga kesehatan dalam pelaporan efek samping obat kepada Badan POM akan sangat membantu dalam pelaksanaan

pemantauan atau monitoring, dalam rangka memberikan perlindungan yang optimal kepada masyarakat.

Pustaka:

1. FDA News, U.S. Food and Drug Administration, 21 May 2007 (www.fda.gov)
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter, No. 3, 2007.
3. Data Badan POM

**METOKLOPRAMID:
PENINGKATAN LAPORAN GEJALA
EKSTRAPIRAMIDAL - PENGGUNAAN
PADA ANAK- ANAK DIPERKETAT**

Medicines Evaluation Board (MEB) di Belanda membatasi penggunaan metoklopramid pada anak-anak karena meningkatnya jumlah laporan gejala ekstrapiramidal pada pemakaian metoklopramid pada anak-anak. MEB mengatakan metoklopramid hanya digunakan untuk pengobatan mual dan muntah berat yang tidak diketahui penyebabnya, atau jika pengobatan dengan obat lain tidak efektif atau tidak memungkinkan. MEB mengatakan ada alternatif lain yang lebih baik daripada metoklopramid, misalnya, domperidon yang merupakan pilihan dalam mengobati mual muntah setelah operasi pada anak-anak. Domperidon juga merupakan obat pilihan dalam mengobati migrain pada anak-anak (indikasi yang disetujui di Belanda) karena risiko efek ekstrapiramidal lebih rendah dibandingkan dengan metoklopramid. Mirip dengan itu, antagonis reseptor 5-HT₃ (misal: ondansetron) merupakan obat pilihan

pertama untuk mual yang disebabkan oleh kemoterapi yang emetogenik karena efikasi yang lebih baik dan kejadian efek samping yang lebih sedikit daripada metoklopramid.

Pustaka:

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter, No.2, 2007
2. Data Badan POM

LABELLING UPDATE

**INTERAKSI OBAT
CEFTRIAXONE DENGAN CALCIUM**

Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan cephalosporin spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Informasi keamanan terkini menyebutkan bahwa terdapat beberapa laporan kasus efek samping fatal terkait penggunaan bersama ceftriaxone dengan sediaan yang mengandung calcium. Terdapat laporan kematian pada bayi/neonatal dimana penggunaan bersama kedua obat tersebut menyebabkan presipitasi pada paru-paru dan ginjal. Pada beberapa kasus, dilaporkan bahwa obat yang mengandung calcium diberikan pada waktu pemberian dan rute administrasi yang berbeda dengan ceftriaxone. Oleh karena itu, sebaiknya ceftriaxone tidak diberikan kepada bayi/neonatal yang mengalami hyperbilirubinaemia, khususnya bayi prematur.

Dalam hal ini, Badan POM telah meminta kepada pemegang ijin edar ceftriaxone untuk melakukan revisi informasi pada brosur tentang aspek keamanan tersebut. Informasi labelling yang telah di-update antara

lain menyebutkan bahwa ceftriaxone tidak dianjurkan untuk digunakan secara bersamaan dengan obat lain yang mengandung calcium, meskipun dengan rute pemberian yang berbeda. Produk obat yang mengandung calcium tidak boleh diberikan dalam jangka waktu 48 jam setelah pemberian terakhir ceftriaxone.

Kiranya informasi aspek keamanan obat tersebut di atas dapat meningkatkan kewaspadaan sejawat sekalian dalam memberikan pengobatan yang terbaik bagi pasien.

Pustaka:

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter, No.4, 2007
2. Data Badan POM

Laporan Efek Samping Obat di Indonesia

1. Carbamazepin

Seorang wanita, suku Sunda, usia 27 tahun dengan berat badan 50 kg, penderita epilepsi, diberikan tablet carbamazepin (100 mg) 2 kali sehari 1 tablet. Setelah minum obat selama 12 hari timbul purpura, ptekhie, ekhimosis, sugulasi pada wajah, leher, dada dan punggung, bokong dan menyebar ke seluruh tubuh disertai nyeri menelan, nyeri buang air kecil dan buang air besar yang didiagnosa sebagai Stevens Johnson Syndrom. Penggunaan obat dihentikan, 10 hari kemudian pasien sembuh, namun pada laporan tidak disebutkan pengobatan yang

diberikan dalam mengatasi efek samping obat tersebut.

Berdasarkan hasil evaluasi Panitia MESO Nasional, hubungan kausal antara carbamazepin dengan Stevens Johnson Syndrom pada kasus ini adalah *probable*.

2. Amoksisilin + Paracetamol + Asam Mefenamat

Seorang laki-laki, suku Sunda, usia 37 tahun dengan berat badan 55 kg, menderita infeksi saluran pernapasan bagian atas, diberikan amoksisilin 500 mg 3 kali sehari 1 tablet, paracetamol 500 mg 3 kali sehari 1 tablet, asam mefenamat 500 mg 3 kali sehari 1 tablet. Pasien datang ke rumah sakit karena pada hari ke 3 setelah pemakaian obat timbul makula eritema dan skuama yang terasa gatal pada hampir seluruh tubuh. Penggunaan obat dihentikan, kesudahan ESO tidak diketahui, dan pada laporan tidak disebutkan pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO tersebut.

Berdasarkan hasil evaluasi Panitia MESO Nasional, hubungan kausal antara penggunaan bersama obat Amoksisilin + Paracetamol + Asam Mefenamat pada kasus adalah *certain*.

Kedua laporan kasus efek samping obat yang diterima Pusat MESO Nasional ini dapat menjadi pengalaman teman sejawat.

Pustaka:

- Data Badan POM