



Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
National Pharmaceutical Control Bureau
KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA
MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA

Ruj. Kami : (22) dlm. BPFK/PPP/01/03 Jilid 1

Tarikh : 27 SEP 2011

SEMUA PEMEGANG PENDAFTARAN

**SEMUA PERSATUAN BERKENAAN
(SEPERTI DI SENARAI EDARAN)**

Tuan/ Puan,

**PERATURAN-PERATURAN KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984 (PINDAAN 2006)
ARAHAN PENGARAH KANAN PERKHIDMATAN FARMASI BILANGAN 12 TAHUN 2011:
DIREKTIF MEMPERKUKUHKAN AMARAN BERKAITAN DENGAN RISIKO
HEPATOTOKSISITI YANG TERUK DALAM SISIP BUNGKUSAN SEMUA PRODUK ORAL
KETOCONAZOLE**

Adalah saya merujuk kepada Arahan Bilangan 12 tahun 2011 oleh Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi.

2. Dimaklumkan bahawa Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi, Kementerian Kesihatan Malaysia dalam Arahan Bilangan 12 Tahun 2011 telah mengarahkan pelaksanaan penguatkuasaan untuk memperkukuhkan kenyataan amaran berkaitan risiko hepatotoksisiti yang teruk dalam sisip bungkusan semua produk oral ketoconazole seperti pada surat arahan Bil. (22) BPFK/PPP/01/03 Jilid 1.

3. Pihak pemegang pendaftaran adalah diarahkan untuk mematuhi keperluan tersebut.

Sekian, terima kasih.

"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"

Saya yang menurut perintah,

(SITI AIDA ABDULLAH)

b.p. Pengarah Regulatori Farmasi
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia

18/2011

s.k. Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi, BPF
Pengarah Penguatkuasa Farmasi, BPF
Timbalan Pengarah Pusat Pendaftaran Produk, BPFK
Timbalan Pengarah Pusat Pasca Pendaftaran Produk, BPFK



**ARAHAN DI BAWAH PERATURAN 29 PERATURAN – PERATURAN
KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984**

BILANGAN 12 TAHUN 2011

**DIREKTIF UNTUK MEMPERKUKUHKAN AMARAN BERKAITAN DENGAN
RISIKO HEPATOTOKSISITI YANG TERUK DALAM SISIP BUNGKUSAN
SEMUA PRODUK ORAL KETOCONAZOLE**

TUJUAN

1.1 Arahan ini bertujuan untuk mengukuhkan amaran berkaitan dengan risiko hepatotoksisiti yang teruk yang wajib dimuatkan dalam sisip bungkusan semua produk oral ketoconazole.

1.2 Peraturan 29 dalam Peraturan – Peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik 1984 (Pindaan 2006) memberi kuasa kepada Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi untuk mengeluarkan arahan ini.

LATAR BELAKANG

2.1 Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) dalam mesyuaratnya kali ke **243** pada 25 Ogos 2011 telah memutuskan untuk memuatkan kenyataan amaran dalam sisip bungkusan semua produk oral ketoconazole bagi mengukuhkan amaran berkaitan risiko hepatotoksisiti yang teruk.

PELAKSANAAN

3.1 Oleh itu arahan – arahan berikut dikeluarkan:-

3.1.1 Kenyataan amaran yang **WAJIB** dimuatkan pada sisip bungkusan semua produk oral ketoconazole di bawah bahagian *Contraindications*, *Warning & Precautions* dan *Undesirable Effects*:

a) Pada bahagian ***Contraindications***

In patients with acute or chronic liver disease.

b) Pada bahagian ***Warning and Precautions***

Because of the risk for serious hepatotoxicity, [BRAND NAME] should be used only when the potential benefits are considered to outweigh the potential risks, taking into consideration the availability of other effective antifungal therapy.

Assess liver function, prior to treatment to rule out acute or chronic liver disease, and monitor at frequent and regular intervals during treatment, and at the first signs or symptoms of possible hepatotoxicity.

Hepatotoxicity

Very rare cases of serious hepatotoxicity, including cases with a fatal outcome or requiring liver transplantation have occurred with the use of oral ketoconazole. Some patients had no obvious risk factors for liver disease. Cases have been reported that occurred within the first month of treatment, including some within the first week.

The cumulative dose of the treatment is a risk factor for serious hepatotoxicity. Factors which may increase the risk of hepatitis are prolonged treatment with ketoconazole tablets, females over 50 years of age, previous treatment with griseofulvin, a history of liver disease, known drug intolerance and concurrent use of medication which compromises liver function. A period of one month should be allowed between cessation of griseofulvin treatment and commencement treatment with ketoconazole tablets because of an apparent association between recent griseofulvin therapy and hepatic reactions to ketoconazole tablets.

Monitor liver function in all patients receiving treatment with ketoconazole tablets (see Monitoring of hepatic function).

Patients should be instructed to promptly report to their physician signs and symptoms suggestive of hepatitis such as anorexia, nausea, vomiting, fatigue, jaundice, abdominal pain or dark urine. In these patients, treatment should be stopped immediately and liver function should be conducted.

Monitoring of hepatic function

Monitor liver function in all patients receiving treatment with ketoconazole tablets. Monitor liver function prior to treatment to rule out acute or chronic liver disease (see CONTRAINDICATIONS), after two weeks of treatment and then on a monthly basis and at the first signs or symptoms of possible hepatic toxicity. When the liver function tests indicate liver injury, the treatment should be stopped immediately.

A risk and benefit evaluation should be made before oral ketoconazole is used in cases of non-life threatening diseases requiring long treatment periods.

In patients with elevated liver enzymes, or who have experienced liver toxicity with other drugs, treatment should not be started unless the expected benefit exceeds the risk of hepatic injury. In such cases, close monitoring of the liver enzymes is necessary.

c) Pada bahagian **Undesirable Effects**

Post Marketing Experience

Hepato-biliary Disorders

Very rare: serious hepatotoxicity, including hepatitis cholestatic, biopsy-confirmed hepatic necrosis, cirrhosis, hepatic failure including cases resulting in transplantation or death (see WARNINGS & PRECAUTIONS).

3.1.2 Arahan ini berkuatkuasa mulai dari tarikh pekeliling ini dan merangkumi semua permohonan pendaftaran produk baru dan produk yang sedang dalam proses penilaian.

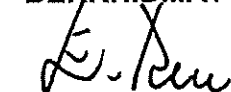
3.1.3 Walau bagaimanapun, bagi produk yang telah berdaftar, pemegang pendaftaran adalah dibenarkan untuk menggunakan sisip bungkusan lama sehingga stok habis atau sekiranya terdapat pindaan pada sisip bungkusan (pindaan dilakukan melalui Seksyen Variasi, Pusat Pasca Pendaftaran Produk, Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK), pemegang pendaftaran diarah mematuhi keperluan amaran tersebut di atas pada sisip bungkusan ini.

TARIKH KUAT KUASA

Tarikh kuat kuasa arahan ini ialah mulai

27 SEP 2011

“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”



(DATO' EISAH A. RAHMAN)

Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia.

14/9/2011

s.k:

Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi
Pengarah Penguatkuasa Farmasi
Pengarah Regulatori Farmasi