



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

Ruj.Fail : (24) dlm.BPFK/17/9

Tarikh : 20 JAN 2014

SEPERTI SENARAI EDARAN

Y. Bhg. Datuk/ Dato'/Datin/Tuan/Puan,

MAKLUMAN SUSULAN STATUS KESELAMATAN TERKINI BAGI PRODUK LARUTAN INFUSI YANG MENGANDUNGI HYDROXYETHYL STARCH (HES)

Saya dengan segala hormatnya merujuk kepada perkara tersebut di atas.

2. Pada 9 Julai 2013, Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) telah mengeluarkan komunikasi awal berkaitan status keselamatan bagi produk larutan infusi yang mengandungi Hydroxyethyl Starches (HES) (Ruj: (93) dlm BPFK/17/9.4) berikutan keputusan pihak European Medicines Agency (EMA) mengumumkan penggantungan penggunaan produk-produk berkenaan pada 13 Jun 2013.

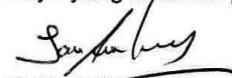
3. Lanjutan daripada itu, pihak BPFK telah mengkaji isu keselamatan ini dan memperolehi maklumbalas daripada pakar klinikal yang berkaitan serta membentangkan isu ini dalam Mesyuarat Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC). Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC) pada mesyuarat kali ke-135 pada 24 Oktober 2013 telah bersetuju bahawa masih terdapat keperluan produk larutan infusi yang mengandungi hydroxyethyl starches (HES) dalam rawatan pesakit dengan penggunaannya **dihadkan** bagi pesakit tertentu.

4. Bersama ini disertakan lampiran yang mengandungi **makluman susulan** mengenai status isu keselamatan ini untuk makluman pihak Y.Bhg Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan. Adalah diharapkan pihak Y. Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan dapat memastikan perkara ini disampaikan kepada semua anggota kesihatan di bawah seliaan pihak Y.Bhg Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan.

Sekian, terima kasih.

'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'

Saya yang menurut perintah,


(TAN ANN LING)

Pengarah Regulatori Farmasi
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
**Merangkap Pengerusi
Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC)**

Jalan Universiti, P. O. Box 319, 46730 Petaling Jaya, Selangor, Malaysia
Tel. : + 603 7883 5400 Faks : + 603 7956 2924 / 7958 1312
[http : //www.bpfk.gov.my](http://www.bpfk.gov.my)

- s. k 1. Y.Bhg. Datuk Dr. Noor Hisham Bin Abdullah
Ketua Pengarah Kesihatan
Kementerian Kesihatan Malaysia
2. Y.Bhg. Dato' Eisah Abdul Rahman
Pengarah Kanan
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
3. Dr. Salmah Bahri
Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
4. Pn. Noorizam Ibrahim
Timbalan Pengarah Pusat Pendaftaran Produk
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
Merangkap Setiausaha
Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD)
5. Cik Sameerah Shaikh Abdul Rahman
Timbalan Pengarah Pusat Pasca Pendaftaran Produk
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
Merangkap Setiausaha
Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC)

SENARAI EDARAN

Pengarah Perkembangan Perubatan

Bahagian Perkembangan Perubatan, KKM

Pengarah Amalan Perubatan

Bahagian Amalan Perubatan, KKM

Ketua Jabatan dan Pakar Perunding Anaesthesiologi

Hospital Kuala Lumpur

(selaku Ketua Perkhidmatan Ubat Rawatan Rapi KKM)

Semua Pengarah Kesihatan Negeri

Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

Semua Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi)

Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

Pengerusi

Persatuan Anaesthesiologi Malaysia

Pengerusi

Persatuan Hospital Swasta Malaysia (APHM)

Pengarah Farmasi

Markas Angkatan Tentera Malaysia

Bahagian Perkhidmatan Kesihatan

Kementerian Pertahanan Malaysia

MAKLUMAT KESELAMATAN SUSULAN

PRODUK LARUTAN INFUSI YANG MENGANDUNGI HYDROXYETHYL STARCH (HES): Risiko Kecelakaan Renal Yang Teruk Dan Mortaliti.

ISU KESELAMATAN:

1. Pada 9 Julai 2013, Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) telah mengeluarkan komunikasi interim berkaitan status keselamatan bagi produk larutan infusi yang mengandungi Hydroxyethyl Starches (HES) (*Ruj: (93) dlm BPFK/17/9.4*) berikutan keputusan pihak European Medicines Agency (EMA) mengumumkan penggantungan penggunaan produk-produk berkenaan pada 13 Jun 2013.
2. Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC) pada mesyuarat kali ke-135 pada 24 Oktober 2013 telah bersetuju bahawa masih terdapat keperluan produk larutan infusi yang mengandungi hydroxyethyl starches (HES) dalam rawatan pesakit dengan penggunaannya **dihadkan** bagi pesakit tertentu.
3. Sebagai nasihat terkini, BPFK ingin **mengingatkan** semua pengamal perubatan supaya menggunakan produk yang mengandungi Hydroxyethyl Starches HES dalam **dos terendah yang efektif dan dalam jangkamasa yang tersingkat** serta mengambil langkah-langkah seperti berikut:

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">a) Tidak menggunakan produk HES bagi pesakit yang mengalami sepsis, terbakar dan dalam keadaan kritikal. Ini adalah kerana terdapat peningkatan risiko kecederaan buah pinggang dan mortaliti bagi pesakit sebegini.b) Elakkan penggunaan HES pada pesakit dengan kegagalan fungsi buah pinggang atau sedang menjalani <i>Renal Replacement Therapy</i>.c) Menghentikan penggunaan HES serta-merta pada tanda pertama kecederaan buah pinggang.d) Memantau fungsi buah pinggang selama sekurang-kurangnya 90 hari selepas HES diberikan. Ini adalah kerana terdapat laporan yang menunjukkan peningkatan permintaan bagi rawatan <i>Renal Replacement Therapy</i> sehingga 90 hari selepas administrasi produk yang mengandungi HES.e) Menghentikan penggunaan HES pada tanda pertama koagulopati. Parameter pembekuan darah perlu dipantau secara rapi jika HES diberikan secara berulang. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

4. BPFK sedang dalam komunikasi dengan pihak pemegang pendaftaran syarikat untuk **mengemaskinikan sisip bungkusan** produk larutan infusi yang mengandungi hydroxyethyl starches (HES).

LATARBELAKANG

5. Pihak European Medicines Agency (EMA) telah mengumumkan penggantungan penggunaan produk-produk larutan infusi yang mengandungi hydroxyethyl starches (HES) pada 13 Jun 2013. Namun pada 23 Oktober 2013, EMA telah menarik balik penggantungan dan membenarkan penggunaan semula dengan beberapa syarat-syarat iaitu produk tidak boleh digunakan bagi **pesakit sepsis, terbakar dan kritikal** kerana terdapat kajian klinikal yang menunjukkan peningkatan risiko kecederaan renal dan kematian. Namun demikian penggunaan produk HES masih boleh digunakan bagi pesakit yang mengalami *hypovolaemia* disebabkan kehilangan darah yang akut apabila rawatan dengan larutan infusi lain seperti crystalloids tidak memadai.
6. Pada 6 November 2013, pihak United States Food and Drug Administration (USFDA) telah mengeluarkan kenyataan bahawa produk larutan infusi yang mengandungi hydroxyethyl starches (HES) tidak boleh digunakan dalam **pesakit kritikal termasuk yang mengalami sepsis dan yang dimasukkan ke Unit Rawatan Rapi**. Sisip bungkusan produk-produk ini akan dikemaskinikan dengan Amaran Berkotak untuk risiko *mortality* dan kecederaan renal yang serius. Pihak USFDA juga telah menilai kajian klinikal berkaitan pesakit yang menjalankan pembedahan jantung terbuka *cardiopulmonary bypass* dan memutuskan bahawa amaran tambahan berkenaan pendarahan yang berlebihan turut dimuatkan dalam sisip bungkusan terkini produk-produk larutan infusi HES.

PERIHAL PRODUK YANG MENGANDUNGI HYDROXYETHYL STARCH (HES)

7. Produk HES adalah larutan infusi *colloid* jenis sintetik yang digunakan dalam rawatan ***hypovolemia*** iaitu keadaan di mana pesakit mengalami isipadu darah yang rendah (*disebabkan oleh dehidrasi atau kehilangan darah*) dan ***hypovolemia shock*** (penurunan tekanan darah mendadak yang disebabkan oleh isipadu darah rendah) pada pesakit kritikal termasuk pesakit yang mengalami sepsis, kebakaran tubuh, kecederaan trauma atau menjalani pembedahan. Produk yang mengandungi HES didapati lebih berkesan dari larutan

colloid lain seperti larutan albumin kerana ia menghasilkan *colloid osmotic pressure (COP)* dan peningkatan isipadu darah yang lebih tinggi.

8. Di Malaysia terdapat sebanyak **9 produk** yang mengandungi hydroxyethyl starch didaftarkan dengan Pihak Berkuasa Kawalan Dadah oleh pemegang pendaftaran produk: Fresenius Kabi Malaysia Sdn Bhd dan BBraun Medical Industries Sdn Bhd.
9. Sehingga kini, BPFK telah menerima **empat (4) laporan** kesan advers dengan **lapan (8) kesan advers** iaitu *rash* (2), *face oedema* (1), *bronchospasm* (1), *hypotension* (1), *polyuria* (1), *International Normalised Ratio (INR) increased* (1) dan *prothrombin time increased*. Tiada laporan kematian atau kecederaan renal dalam kesemua kes yang diterima setakat ini.

CARA MELAPORKAN KESAN ADVERS UBAT

10. Ahli profesional kesihatan adalah diminta untuk melaporkan sebarang kejadian kesan advers ubat yang berkaitan dengan penggunaan produk HES kepada Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, BPFK secara atas talian melalui laman sesawang www.bpfk.gov.my.

Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
20 Januari 2014