



**PETUNJUK TEKNIS FARMAKOVIGILANS
BERBASIS COHORT EVENT MONITORING
DI RSUP PERSAHABATAN, RSUD SOETOMO DAN
RSUP HASAN SADIKIN**

**KEMENTERIAN KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PENGENDALIAN
PENYAKIT DAN PENYEHATAN LINGKUNGAN**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN INDONESIA
DIREKTORAT PENGAWASAN DISTRIBUSI
PRODUK TERAPETIK & PKRT**



**PETUNJUK TEKNIS FARMAKOVIGILANS
BERBASIS COHORT EVENT MONITORING
DI RSUP PERSAHABATAN, RSUD SOETOMO DAN
RSUP HASAN SADIKIN**



TIM PENYUSUN

- Pengarah** : Dr. Mohammad Subuh, M.P.P.M.
Drs. Tengku Bahdar J. Hamid., M.Pharm.
- Penanggung Jawab** : Dr. Sigit Prioutomo, M.P.H. dan
Drs.Arustiyono, Apt., M.P.H.
- Editor** : Dr. Christina Widaningrum dan
Siti Asfijah Abdoellah, S.Si., Apt.

Kontributor:

1. Triya Novita Dinihari, dr.
2. Warta Ginting, Dra., Apt.
3. Megrina Dian Agustin, S.Si., Apt.
4. Endang Lukitosari, dr., M.P.H.
5. Edine W. Tiemersma, Ph.D.
6. Erlina Burhan, dr., Sp.P
7. Jarir At Thobari, dr., M.Sc., Ph.D.
8. Grace Wangge, dr., M.Sc., Ph.D.
9. Nurlaeli Supartini, dr., Sp.P
10. Soedarsono, dr., Sp.P
11. Tutik Kumiati, dr., Sp.P
12. Prayudhi, dr., Sp.P
13. Azinar, Dra., Apt.
14. Pratiwi Putri Masrul, dr.
15. Rahma Dewi Handari, S.Si., Apt.
16. Marlene, dr.
17. Tri Okto Setiadi, S.Farm., Apt.
18. Delyana Bangun, Dra., M.M.
19. Dina, S.K.M.
20. Hanifah, S.K.M.
21. Tiara, S.K.M.
22. Rudy E. Hutagalung, B.Sc.
23. Tiar Salman, S.T., M.M.
24. Oculy Silaban, S.Kom.
25. Afriliani, S.Kom.

DAFTAR ISI

TIM PENYUSUN

KATA PENGANTAR

DAFTAR ISTILAH

BAB I. PENDAHULUAN	8
A. Latar Belakang	8
B. Dasar Hukum	9
C. Ruang Lingkup	10
D. Tujuan	10
E. Sasaran	11
BAB II. METODE PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS	12
BAB III. PENGORGANISASIAN	14
BAB IV. PENYELENGGARAN FARMAKOVIGILANS	18
A. Kegiatan	18
B. Pengkajian	21
C. Mekanisme Umpan Balik	21
BAB V. MANAJEMEN RISIKO	22
BAB VI. MONITORING DAN EVALUASI	24
A. Monitoring	24
B. Evaluasi	24

lampiran

KATA PENGANTAR

Sesuai dengan rekomendasi WHO pelaksanaan pemberian obat Bedaquiline harus mengikuti beberapa persyaratan, salah satunya yaitu dilakukannya farmakovigilans yang berbasis *Cohort Event Monitoring* (CEM). Saat ini pelaksanaan Farmakovigilans yang telah diimplementasikan di Indonesia menggunakan pendekatan pasif Farmakovigilans yang artinya petugas kesehatan di unit fasilitas kesehatan tidak berkewajiban melaporkan kejadian Efek Samping Obat (ESO) yang dialami oleh pasien.

Untuk menjamin keamanan dan kesembuhan pasien TB Resistan Obat yang menggunakan obat Bedaquiline dan obat TB baru lainnya maka diperlukan petunjuk teknis Farmakovigilans yang berbasis CEM di RSUP Persahabatan Jakarta, RSUD dr. Soetomo Surabaya, RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. Petunjuk teknis Farmakovigilans berbasis CEM ini dapat dijadikan acuan oleh pihak terkait dalam pelaksanaan Farmakovigilans tempat kerjanya masing masing.

Jakarta, Juni 2015

DAFTAR ISTILAH

1. **Cohort Event Monitoring (CEM)** adalah suatu metode farmakovigilans yang dilakukan secara prospektif, observasional, terkait efek samping yang terjadi akibat penggunaan obat di praktik klinik sehari-hari, biasanya digunakan untuk memantau secara intensif penggunaan obat baru.
2. **Efek Samping Obat (ESO) / Adverse Drug Reactions (ADR)** adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, terjadi pada dosis normal yang digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.
3. **Efektifitas (Effectiveness)** adalah probabilitas obat dapat bekerja sebagaimana diharapkan dari hasil yang ditunjukkan dalam uji klinik.
4. **Interaksi obat** adalah perubahan baik secara farmakodinamik dan/atau farmakokinetik obat, yang disebabkan oleh terapi obat secara bersamaan, faktor diet atau kebiasaan sosial seperti tembakau/merokok atau alkohol.
5. **Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) / Adverse Events (AE)** adalah kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.
6. **Laporan Spontan** adalah laporan adanya kejadian tidak diinginkan atau efek samping obat yang diduga disebabkan oleh obat yang terjadi pada kondisi praktik klinik sehari-hari, yang diperoleh dari sumber yang dapat dipertanggungjawabkan, namun bukan dalam rangka pemantauan yang direncanakan atau bagian dari suatu penelitian/studi. Yang dilaporkan mencakup juga interaksi obat.
7. **Manfaat (Benefit)** adalah efek terapeutik obat yang sudah terbukti, termasuk penilaian pasien terhadap efek terapi obat tersebut.
8. **OAT program nasional** adalah Obat antituberkulosis (OAT) yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis, yaitu kategori 1, kategori 2 dan kategori anak, baik dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT) maupun kombipak dan obat TB Resistan Obat lainnya.
9. **Patient safety** adalah penghindaran, pencegahan dan pengurangan efek yang tidak diharapkan atau cedera akibat suatu proses perawatan kesehatan (termasuk penggunaan obat).
10. **Pharmacovigilance atau Farmakovigilans** adalah suatu keilmuan dan aktifitas tentang deteksi, penilaian (*assessment*), pemahaman dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.
11. **Resistensi obat** adalah kemampuan suatu mikroorganisme untuk bertahan terhadap efek suatu obat yang mematikan bagi sebagian besar anggota spesiesnya.

12. **Risiko (*Risk*)** adalah probabilitas bahaya yang dapat ditimbulkan oleh suatu obat selama penggunaan klinis, biasanya dinyatakan dalam bentuk persentase atau rasio; probabilitas (*chance, odds*) dari kejadian yang tidak diinginkan.
13. **Serious Adverse Event (SAE)** : kejadian medis serius yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut, yang menyebabkan kematian, keadaan yang mengancam jiwa, kecacatan permanen, memerlukan perawatan di rumah sakit, perpanjangan waktu perawatan di rumah sakit, kelainan kongenital dan/atau kejadian medis lainnya.
14. **Serious Adverse Reaction (SAR)** adalah suatu kejadian dalam pengobatan yang merugikan yang pada dosis tertentu dapat menyebabkan kematian, mengancam jiwa, memperpanjang masa perawatan/pengobatan, menyebabkan kecacatan persisten ataupun kelainan congenital/defek lahir.
15. **Tenaga Kesehatan** adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan /atau ketrampilan melalui pendidikan di bidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Saat ini hasil pengobatan TB Resistan Obat dengan paduan obat yang digunakan di Indonesia masih kurang memuaskan. Pada tahun 2010 dengan menggunakan analisis kohort, hanya 48% patient yang berhasil sembuh, meninggal 15% dan *loss to follow up* sebesar 28%. Untuk kasus XDR dari 200 pasien yang diobati di 14 negara hanya 33 % yang sembuh, dan 26 % meninggal. Oleh karena itu penemuan obat TB jenis baru sangat diperlukan untuk menghasilkan obat yang mempunyai efikasi yang tinggi, sedikit efek samping, lebih aman bagi pasien dan memperpendek pengobatan TB.

Interaksi obat ini akan menurunkan efikasi suatu obat, meningkatkan efek samping dan lebih toksik pada organ tubuh pasien. Kemajuan dalam hal penelitian dan pengembangan jenis obat baru TB cukup menggembirakan, contohnya yaitu obat Bedaquiline, clofazimine, delamanide, linezolid. Namun demikian penggunaan obat ini harus digunakan secara hati-hati dikarenakan risiko efek samping yang mungkin lebih tinggi, oleh karena itu pemberian obat TB Resistan Obat hanya diberikan apabila alternatif obat lain sudah tidak ada lagi.

Persiapan dalam hal penggunaan paduan obat TB Resistan Obat di Indonesia harus dilakukan sebaik-baiknya, dengan filosofi memberikan akses seluas-luasnya kepada pasien TB untuk mendapatkan peluang kesembuhan yang tinggi. Untuk mencapai tujuan tersebut diperlukan sistem farmakovigilans yang terstandar diseluruh Indonesia.

Farmakovigilans, didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai keilmuan dan aktifitas terkait deteksi, evaluasi/*assessment*, pemahaman dan pencegahan efek samping dan permasalahan lainnya dalam penggunaan suatu obat. Sebagai struktur penting dalam manajemen keamanan obat, maka farmakovigilans akan mengidentifikasi risiko dan faktor risiko yang menimbulkan *adverse drug reactions* (ADR) dalam waktu yang cukup cepat sehingga terhindar dari bahaya yang lebih lanjut.

Pengawasan atau pemantauan aspek keamanan suatu obat harus secara terus menerus dilakukan untuk mengevaluasi konsistensi profil keamanannya atau rasio risiko – manfaat (*risk- benefit ratio*). Yang juga perlu dipertimbangkan bahwa manfaat harus lebih besar dari risiko, untuk mendukung jaminan keamanan obat beredar. Pengawasan aspek keamanan obat senantiasa dilakukan dengan pendekatan manajemen risiko (*risk management*) di setiap tahap perjalanan atau siklus obat. Untuk dapat melakukan evaluasi risiko - manfaat, diperlukan pemantauan dan pelaporan efek samping yang terstruktur dan terstandar, agar

dapat menghasilkan suatu evaluasi yang dapat dijadikan masukan untuk tindak lanjut yang tepat apabila terdapat isu aspek keamanan yang terdeteksi terkait suatu obat.

Oleh karena itu, perlu dibuat panduan pelaksanaan bagi pelaksanaan pemantauan dan pelaporan kejadian tidak diinginkan/efek samping obat (KTD/ESO) yang terstruktur dari tingkat pelayanan kesehatan dasar di daerah, yaitu Rumah Sakit Rujukan TB Resistan Obat, Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota, Dinas Kesehatan Provinsi, dan Pemerintah Pusat (Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Ditjen Bina Upaya Kesehatan dan Badan Pengawas Obat dan Makanan).

Buku petunjuk teknis ini dibuat sebagai bahan acuan pelaksanaan *Cohort Event Monitoring* (CEM) farmakovigilans dalam rangka pengobatan pasien TB MDR, Pre-XDR dan XDR yang mempergunakan obat TB baru. Pelaksanaan CEM farmakovigilans artinya pengawasan yang sangat ketat dalam rentang waktu periode yang telah ditentukan untuk mengukur semua kejadian yang tidak diinginkan. Dikarenakan obat TB yang baru tersebut memiliki data keamanan yang terbatas maka sangat penting untuk dapat memonitor semua kejadian efek samping yang tidak diharapkan. Semua pasien yang mendapatkan obat TB baru dalam paduan obat yang diminum akan secara langsung dalam proses CEM ini.

Pelaksanaan CEM ini akan dilakukan di tiga RS layanan pengobatan TB Resistan Obat yaitu RSUP Persahabatan Jakarta, RSUD dr.Soetomo Surabaya, RSUP dr.Hasan Sadikin Bandung. Pengumpulan data akan dilakukan oleh klinisi, penanggungjawab farmakovigilance dan staf layanan kesehatan di RS tersebut. Pengumpulan data menggunakan formulir yang telah disediakan dan software e-TB Manager sehingga semua pihak yang berkepentingan dapat mengakses data tersebut dengan mudah, akurat, valid dan terkini.

B. Dasar Hukum

Dasar hukum yang digunakan sebagai dasar pembuatan petunjuk teknis ini adalah:

1. Undang-Undang RI No. 36 tahun 2009 tentang Kesehatan.
2. Undang- Undang No 58 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di RS
3. Peraturan Pemerintah No. 38 Tahun 2007 tentang Pembagian Urusan Pemerintahan Antara Pemerintah, Pemerintahan Daerah Provinsi, dan Pemerintahan Daerah Kabupaten/Kota.
4. Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis.

5. Peraturan Menteri Kesehatan RI No.1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat. Sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan RI.No.1120/Menkes/Per/XII/2008.
6. Peraturan Menteri Kesehatan No1691 tahun 2011 tentang Pedoman Penyelenggaraan Keselamatan Pasien di RS
7. Keputusan Menteri Kesehatan RI No.354/Menkes/SK/V/2009 tentang Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis.
8. Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor.828/MENKES/SK/IX/2008 tentang Petunjuk Teknis Standar Pelayanan minimal bidang kesehatan di Kabupaten/Kota.
9. Keputusan Menteri Kesehatan RI No.13/2013 tentang Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat.

C. Ruang Lingkup

Ruang lingkup petunjuk teknis ini mencakup penyelenggaraan farmakovigilans seperti metode yang digunakan, tata cara pemantauan dan pencatatan, mekanisme pelaporan, penilaian kausalitas KTD dan ESO, organisasi (peran dan tanggung jawab masing-masing pemeran kunci) di setiap jenjang, manajemen risiko dan kegiatan monitoring evaluasi.

D. Tujuan

1. Tujuan Umum

Memberikan panduan pelaksanaan farmakovigilans untuk memantau keamanan penggunaan obat dan keselamatan pasien berbasis CEM, dengan mengumpulkan informasi terkait efek penggunaan paduan obat TB Resistan Obat dan mengembangkan deteksi dini permasalahan keamanan, serta mengkomunikasikan dengan tepat waktu, untuk dapat ditetapkan langkah tindak lanjut yang tepat.

2. Tujuan khusus

- a. Menyelaraskan persepsi dan kejelasan peran masing-masing institusi terkait, di tingkat pusat dan daerah, sehingga koordinasi kegiatan pelaksanaan farmakovigilans lebih terstruktur.
- b. Mendeteksi permasalahan yang timbul sehubungan dengan keamanan penggunaan paduan obat TB Resistan Obat dan mengkomunikasikan temuan di lapangan secara cepat
- c. Menghitung dan evaluasi angka kejadian, sehingga risiko dapat diukur, keamanan obat dapat dibandingkan dan diberikan informasi pilihan obat lain, serta faktor risiko dapat diidentifikasi

- d. Mengetahui karakteristik dari efek samping paduan obat TB Resistan Obat.
- e. Mendeteksi interaksi paduan obat TB Resistan Obat yang digunakan dengan obat lainnya, obat alternatif, makanan maupun penyakit penyerta.
- f. Mengidentifikasi sinyal ESO serius setelah penggunaan paduan obat TB Resistan Obat. Namun demikian pencatatan semua kejadian dan efek samping yang mengakibatkan pasien putus berobat harus dicatat.
- g. Evaluasi sinyal untuk menilai kausalitas, keterkaitan secara klinis, frekuensi dan distribusi ESO di kelompok populasi tertentu.
- h. Mengkomunikasikan umpan balik dan memberikan rekomendasi kepada instansi yang berwenang dan masyarakat terhadap permasalahan keamanan paduan obat TB Resistan Obat.

E. Sasaran

Sasaran dari petunjuk teknis ini adalah

1. Petugas terkait di sarana pelayanan kesehatan (Dokter, Apoteker dan Asisten Apoteker, Perawat).
2. Kementerian Kesehatan : Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Direktorat PP&ML, Subdirektorat TB), Direktorat Jenderal Bina Upaya Kesehatan (Direktorat Bina Upaya Kesehatan Rujukan).
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM)
4. Komite Farmakovigilans TB Resistan Obat
5. Pelaksana Program di tingkat Provinsi, Kabupaten/Kota, dan sarana pelayanan kesehatan.
6. Rumah Sakit Rujukan TB Resistan Obat di RSUP Persahabatan Jakarta, RSUD dr.Soetomo Surabaya, RSUP dr.Hasan Sadikin Bandung

BAB II. METODE PELAKSANAAN FARMAKOVIGILANS

Dalam suatu sistem farmakovigilans, berdasarkan pedoman farmakovigilans *World Health Organization* (WHO) terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk memperoleh informasi keamanan penggunaan obat dalam suatu program kesehatan masyarakat. Metode pelaksanaan farmakovigilans ini memberikan langkah-langkah pendekatan pelaksanaan farmakovigilans untuk obat TB. Metode tersebut dapat bersifat farmakovigilans pasif (pelaporan spontan), aktif (CEM) dan *Targeted Spontaneous Reporting* (TSR). Farmakovigilans aktif berarti dilakukan kegiatan secara aktif untuk mendeteksi kejadian tidak diinginkan (KTD). Metode yang akan dipakai untuk paduan obat TB Resistan Obat ini adalah CEM. Hal ini biasanya dilakukan dengan cara melakukan *follow up* aktif terhadap pasien setelah diberikan obat. Informasi efek samping dapat diperoleh dengan bertanya langsung kepada pasien, atau skrining dari rekam medik pasien di suatu sarana pelayanan kesehatan. Farmakovigilans aktif, biasanya memberikan hasil yang bagus apabila dilakukan secara prospektif.

CEM merupakan suatu studi kohor epidemiologi dalam mengelola dan mendisign dengan menggunakan pengukuran dasar dan berkala untuk mencatat semua kejadian tidak diinginkan. Metoda ini sangat penting dalam mencatat, mendokumentasikan, semua kejadian efek samping obat yang tidak diinginkan dan tidak diketahui. Semua pasien TB MDR, Pre-XDR dan XDR pasien yang menggunakan obat baru dalam paduan obat yang akan dikonsumsi akan masuk dalam CEM. Pasien akan dimonitor secara intensif setelah pemberian obat selama periode waktu yang ditentukan. Pengamatan secara ketat dan berkala akan dilakukan pada saat pasien mengkonsumsi obat TB baru, pengamatan akan terus dilakukan sampai dengan pasien menyelesaikan pengobatannya. Total waktu pengobatan pasien diperkirakan antara 19-24 bulan. Pelaksanaan CEM untuk setiap obat TB yang baru yang akan dimonitor mengacu kepada petunjuk teknis setiap jenis obat.

Manfaat dari CEM:

1. Diperoleh data ESO yang lengkap untuk setiap obat.
2. Diperoleh hubungan reaksi dengan faktor risiko.
3. Diperoleh perbandingan data keamanan obat secara akurat dibanding dengan obat TB Resistan yang sudah ada.
4. Dapat mendeteksi inefikasi (terapi yang kurang efektif), kegagalan terapi, kecurigaan pengobatan yang tidak sesuai, interaksi obat, resistansi, penggunaan obat yang sub standar dan penggunaan obat palsu.
5. Diperoleh data detail pemeriksaan dari semua kasus kematian dan angka kematian.

Keterbatasan CEM:

1. Metode ini membutuhkan lebih banyak tenaga dan biaya, untuk melakukan inisiasi pengobatan (*baseline*) dan wawancara tindak lanjut pengobatan
2. Memerlukan tenaga ahli dalam pendataan KTD/ESO sehingga diperlukan pelatihan

BAB III. PENGORGANISASIAN

Agar pelaksanaan farmakovigilans berjalan dengan baik maka diperlukan kerjasama dan koordinasi yang baik diantara semua pihak, mulai dari tingkat pusat sampai dengan fasilitas pelayanan kesehatan.

A. Pusat

Di tingkat Pusat, institusi yang terkait adalah Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (PP&PL), Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan (BINFAR), Direktorat Jenderal Bina Upaya Kesehatan (BUK).

Secara khusus tugas dari pemerintah pusat adalah

1. Kementerian Kesehatan

Ditjen PP & PL yang bertanggung jawab:

- a. Mengembangkan dan menyusun petunjuk teknis farmakovigilans obat TB Resistan Obat bersama Badan POM
- b. Melakukan sosialisasi, pelatihan serta bimbingan teknis, monitoring dan evaluasi kepada fasilitas kesehatan dan Dinas Kesehatan terkait bersama Badan POM
- c. Mengelola manajemen data dengan menggunakan software eTB Manager
- d. Memfasilitasi pencatatan & pelaporan di faskes dengan menggunakan software eTB Manager
- e. Memfasilitasi kegiatan CEM farmakovigilans secara periodik bersama Badan POM.
- f. Memfasilitasi dan melakukan analisa data serta pengkajian terkait aspek keamanan paduan obat TB Resistan Obat bersama Badan POM
- g. Membuat kebijakan mengenai implementasi dan tindak lanjut dari penggunaan obat TB Resistan Obat berdasarkan rekomendasi dari Badan POM

Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan yang bertanggung jawab:

- a. Merumuskan serta melaksanakan kebijakan dan standardisasi teknis di bidang pembinaan kefarmasian dan alat kesehatan
- b. Memberikan bimbingan teknis dibidang kefarmasian, khususnya obat TB Resistan.

Ditjen Bina Upaya Kesehatan yang bertanggung jawab:

- a. Merumuskan serta melaksanakan kebijakan dan standardisasi teknis di bidang pembinaan upaya kesehatan.
- b. Memfasilitasi dan mendukung kegiatan pengobatan TB Resistan Obat di Rumah Sakit.

2. Badan POM merupakan Pusat Farmakovigilans Nasional yang bertanggung jawab :
 - a. Mengembangkan dan menyusun petunjuk teknis farmakovigilans obat TB Resistan Obat bersama Ditjen PP&PL
 - b. Melakukan sosialisasi, pelatihan serta bimbingan teknis, monitoring dan evaluasi kepada fasilitas kesehatan dan Dinas Kesehatan terkait bersama Ditjen PP&PL
 - c. Melakukan analisa data dan memberikan umpan balik hasil pengkajian terkait aspek keamanan paduan obat TB Resistan Obat bersama Ditjen PP&PL
 - d. Jika diperlukan melakukan investigasi terhadap KTD/ESO bersama Ditjen PP&PL, Ditjen Binfar dan Alkes dan Ditjen BUK
 - e. Memberikan rekomendasi kepada Ditjen PP&PL mengenai implementasi dan tindak lanjut dari penggunaan paduan obat TB Resistan Obat.
 - f. Melakukan rekonsiliasi informasi dan data yang masuk dari rumah sakit, program Tb dan juga Badan POM

Dalam pelaksanaan CEM dimana kegiatan ini bersifat kolaboratif, maka dalam menjalankan tugasnya, Badan POM dan Program Tb perlu dibantu dengan sekretariat yang bertugas sebagai focal point di tingkat pusat.

Tugas pokok dan fungsi Sekretariat farmakovigilans di tingkat Pusat

- a. Bertanggungjawab mengelola data farmakovigilans yang diperoleh dari CEM obat TB baru.
- b. Melakukan retrieve data laporan efek samping dari e-Tb Manager, untuk dientry ke data base farmakovigilans untuk proses lebih lanjut.
- c. Menyiapkan data efek samping serius per individu (*Serious Individual Case Safety Report*) sebagai bahan dilakukan penilaian kausalitas.
- d. Melakukan pengentrian data hasil kausalitas tersebut kedalam *data base* farmakovigilans.
- e. Menyiapkan *acknowledgement* dan umpan balik ke Rumah Sakit Rujukan.
- f. Menyiapkan rancangan hasil analisis untuk disampaikan kepada program TB.
- g. Menyiapkan update laporan per periodik (misal bulanan, triwulanan, semester dan tahunan), serta membantu rekonsiliasi data dan laporan.
- h. Menyiapkan dan mengagendakan pertemuan atau rapat rutin dan insidental yang diperlukan untuk pengkajian data dan laporan.

Tugas Pokok dan fungsi Komite Farmakovigilans

- a. Melakukan penilaian kausalitas per individual safety report

- b. Melakukan analisis interm atau analisis sementara CEM
- c. Melakukan analisis menyeluruh untuk kegiatan CEM
- d. Melakukan risk benefit asessment untuk obat TB baru dan memberikan rekomendasi kepada Kemenkes dan BPOM
- e. Melakukan investigasi untuk kasus serius yang terjadi
- f. Memberikan klarifikasi dan bantuan teknis apabila terjadi krisis (kasus fatal, media) untuk dapat merespon dengan cepat permasalahan yang ada.

B. Dinas Kesehatan Provinsi

Unit kerja di Dinas Kesehatan Provinsi dan Kab/Kota yang bertanggung jawab di bidang kefarmasian bertugas:

- a. Memfasilitasi kegiatan supervisi dan investigasi pelaksanaan ke Dinas Kesehatan Kab/Kota dan faskes di wilayahnya terkait pelaksanaan program dan pelaporan KTD/ESO bersama Tim Pusat.
- b. Memfasilitasi kegiatan monitoring dan evaluasi dari penggunaan eTB Manager.

C. Rumah Sakit Rujukan TB Resistan Obat

Tugas pokok dan fungsi Dokter

- a. Memberikan informasi serta memintakan concent
- b. Memberikan pelayanan dan pengobatan sesuai dengan standar pelayanan medis kepada pasien.
- c. Menggali semua informasi terkait keluhan KTD/ESO dari pasien/keluarga pasien pada setiap kali kunjungan termasuk obat yang digunakan dan riwayat penyakit serta pengobatan pasien.

Tugas Pokok dan fungsi staf farmakovigilans di Rumah Sakit

- a. Case Manager : mengelola semua kegiatan pencatatan, pelaporan, monitoring, pengobatan pasien yang ada kaitannya dengan kegiatan pharmacovigilans.
- b. Menggali semua informasi terkait keluhan KTD dan ESO dari pasien/keluarga pasien pada setiap kali kunjungan termasuk obat yang digunakan dan riwayat penyakit serta pengobatan pasien.
- c. Mencatat keluhan KTD dan ESO yang dialami oleh pasien dengan menggunakan formulir KTD/ESO serius dan atau formulir rekap KTD dan ESO rutin.
- d. Melaporkan dan menginput data kedalam e-TB Manager KTD dan ESO segera setelah formulir diisi lengkap.
- e. Mendokumentasikan seluruh pencatatan terkait laporan KTD dan ESO serius dan rutin.

- f. Melaporkan kejadian efek samping dan membantu koordinasi penatalaksanaannya dengan TAK
- g. Berkoordinasi dengan PP&PL dan BPOM.
- h. Administrasi dan dokumentasi

Tugas pokok dan fungsi Farmasi

- a. Melakukan penyimpanan obat sesuai standar dalam rangka menjamin mutu obat
- b. Menyiapkan paduan obat TB Resistan Obat kepada Poli TB Resistan Obat
- c. Melaporkan stok obat melalui eTB Manager setiap terjadi transaksi

Tugas pokok dan fungsi Data Officer

- a. Menginput data ke eTB Manager: data terduga TB Resistan Obat, pengobatan, dan kejadian tidak diinginkan akibat obat.
- b. Memastikan semua data pasien TB MDR, TB Pre-XDR, TB XDR terinput kedalam eTB manager setiap hari.

BAB IV. PENYELENGGARAAN

Penyelenggaraan farmakovigilans ini dibagi menjadi beberapa rangkaian kegiatan yaitu: penemuan KTD dan ESO, pencatatan, pelaporan, verifikasi, investigasi., pengkajian, mekanisme pengkajian umpan balik. Kegiatan pengumpulan data kejadian tidak diinginkan dan efek samping yang dialami oleh pasien akan dianalisis oleh tingkat pusat yaitu Badan POM dan Subdit TB. Dikarenakan data yang dikumpulkan diperkirakan tidak akan mencukupi untuk mengambil keputusan yang komprehensif dalam menentukan keamanan bagi pasien maka tidak menutup kemungkinan data data tersebut akan dilaporkan ke tingkat global apabila dibutuhkan.

A. Kegiatan

1. Penemuan KTD dan ESO

Penemuan KTD dan ESO dilakukan dengan menggali informasi keluhan KTD dan ESO kepada pasien/keluarga pasien pada kunjungan konsultasi/pemeriksaan ke faskes. Informasi yang digali mengacu pada formulir monitoring KTD dan ESO sesuai pada lampiran 1 dan lampiran 2.

Penemuan KTD/ESO serius dan non serius dilakukan selama 24 sampai 26 bulan, dihitung sejak pasien memulai pengobatan dengan obat TB baru. Penemuan kasus TB MDR yang menggunakan obat TB baru, akan bervariasi memulai pengobatannya, sehingga pemantauan penemuan KTD dan ESO kohort akan berbeda beda pula.

Penggalian informasi untuk KTD dan ESO serius tidak hanya dilakukan pada saat kunjungan tetapi bisa dilakukan pada saat kejadian tersebut terjadi. Pasien yang melaporkan KTD dan ESO harus diperiksa oleh dokter untuk menyelesaikan masalah tersebut. Sumber informasi KTD dan ESO lain misalnya kartu penderita TB, hasil uji laboratorium dan/atau rekam medik.

2. Pencatatan :

Pencatatan rekam medis pasien harus mempertimbangkan hak – hak privasi pasien (*confidential*). Berdasarkan penemuan KTD dan ESO tersebut diatas, dilakukan pencatatan terhadap :

a. Karakteristik individu, misal :

- Nama, jenis kelamin, NIK, alamat
- Umur, berat badan, tinggi badan, status kehamilan

b. Nama obat:

- Nama obat yang digunakan pasien termasuk obat lain, suplemen, atau obat tradisional yang digunakan dalam waktu yang bersamaan. Nama obat dapat ditulis dengan nama generik atau nama dagang sesuai dengan jenis obat yang diberikan.
 - Bentuk sediaan
 - Dosis dan cara pemberian
 - Tanggal awal dan akhir pengobatan
 - Frekuensi pemberian obat
 - Dicatat pengobatan yang tidak lengkap/selesai satu *cure* dan alasannya
- c. Manifestasi ESO dan KTD:
- Deskripsi manifestasi ESO dan KTD,
 - Tanggal mulai terjadi ESO dan KTD
 - Tanggal selesai ESO dan KTD (sembuh, sembuh dengan gejala sisa, belum sembuh, meninggal, tidak diketahui)
 - Riwayat ESO dan KTD yang pernah dialami
 - Data uji laboratorium jika tersedia
- d. Hasil Pemeriksaan Laboratorium
- e. Informasi lainnya dari wawancara.
- f. Keterangan tambahan : ditulis kemungkinan ada kaitannya secara langsung atau tidak langsung dengan gejala efek samping obat misalnya kecepatan timbulnya KTD dan ESO, reaksi setelah obat dihentikan, dan lain-lain.

3. Pelaporan

Pelaporan KTD dan ESO dilakukan melalui software e-TB Manager (<http://indonesia.etbmanager.org>). Jika terjadi KTD dan ESO serius maka kejadian tersebut harus dilaporkan oleh petugas terkait, dengan persetujuan dari tim yang menangani pasien dalam waktu 24 jam melalui software eTB Manager. Software akan menginformasikan secara otomatis kepada semua stakeholder yang memiliki akses software e-TB Manager apabila terjadi ESO serius.

4. Verifikasi Laporan untuk KTD dan ESO

Tim verifikasi pelaporan terdiri dari Subdit Surveilans dan Analisis Risiko Produk Terapeutik Badan POM dan Subdit TB Ditjen PP&PL

Waktu dilaksanakannya verifikasi laporan:

a. Verifikasi Laporan serius dan non serius

Verifikasi ini dilakukan secara periodik pada kegiatan monitoring dan evaluasi, pada awal implementasi verifikasi akan dilakukan setiap dua bulan sekali setelah 6 bulan berjalan maka verifikasi dilakukan setiap 3 bulan sekali. Namun demikian verifikasi

untuk ESO serius dapat dilakukan segera setelah kejadian ESO serius atau sesuai kebutuhan, terutama yang fatal.

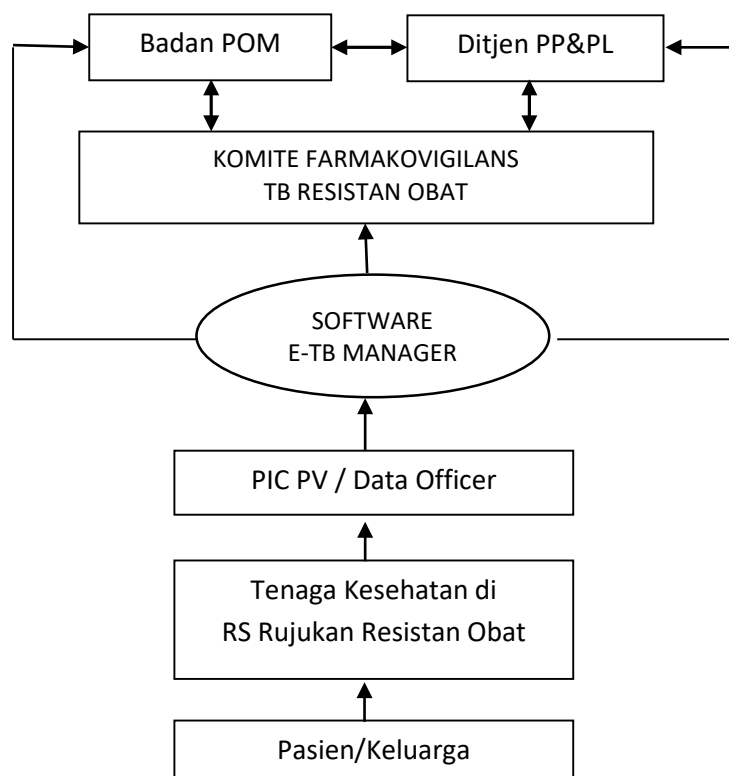
- b. Hal-hal yang perlu dilakukan verifikasi adalah manifestasi efek samping, obat-obat yang digunakan, identitas pasien, riwayat penyakit dahulu dan sekarang, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, diagnosis, pengobatan, tanggal masuk dan keluar RS
- g. Laporan KTD/ESO serius yang lengkap akan diteruskan ke tim ahli untuk dilakukan analisa kausalitas

5. Investigasi

Investigasi dilakukan apabila terdapat KTD dan ESO serius yang menjadi perhatian masyarakat dan media sehingga memerlukan tindak lanjut regulator. Investigasi dilakukan oleh tim yang terdiri dari Badan POM, Kemenkes dan Komite Farmakovigilans TB Resistan Obat, didampingi oleh Dinkes Provinsi / Kota setempat.

Alur informasi data dimulai ketika terjadi KTD dan ESO yang dialami oleh pasien, setelah di periksa oleh dokter/petugas kesehatan dan formulir farmakovigilans di isi maka PIC PV/ Data Officer melakukan penginputan data kedalam software e-TB Manager. Dengan software tersebut semua *stakeholders* yang mempunyai username dan password akan dapat melihat semua data yang berhubungan dengan pasien tersebut. Alur informasi dan data secara lengkap dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

Alur Informasi dan Data



Keterangan :

↔ : Koordinasi/Konsultasi

→ : Alur informasi dan data

B. Pengkajian

Setiap laporan KTD/ESO serius yang diterima oleh Badan POM dan Ditjen PP&PL Kemenkes akan dilakukan pengkajian oleh Komite Farmakovigilans TB Resistan Obat dan tim terkait lainnya. Proses tersebut dimulai dari penilaian kausalitas per individu apabila terjadi efek samping serius dan dilakukan secara rutin setiap tiga bulan sekali. Analisis interm atau sementara akan dilakukan setiap 6 bulan sekali untuk mengevaluasi kegiatan CEM dan pengobatan menggunakan obat TB baru sedangkan analisis menyeluruh akan dilakukan pada setiap akhir tahun dan akhir kohort CEM. Apabila diperoleh *signaling* risiko keamanan obat baru paduan TB Resistan Obat maka akan dilakukan pengkajian risiko manfaat oleh tim ahli dan hasil pengkajiannya akan disampaikan dalam bentuk rekomendasi kepada Badan POM dan Ditjen PP&PL Kemenkes. Setiap laporan KTD dan ESO serius yang diterima oleh Badan POM dan Ditjen PP&PL Kemenkes setelah dilakukan evaluasi hubungan kausalitas dan *signaling*, secara berkala dikirimkan ke WHO *Uppsala Monitoring Centre* yang mengelola WHO ICSR (*Individual Case Safety Report*) database.

C. Mekanisme Umpan Balik

- Mekanisme umpan balik dilakukan oleh pusat (Badan POM RI dan Ditjen PP&PL Kemenkes) kepada RS Rujukan TB Resistan Obat.
- Umpan balik untuk setiap KTD dan ESO yang *unexpected* berupa *safety letter* kasus per kasus dikirimkan oleh Badan POM langsung ke faskes pelapor dengan tembusan ke Kemenkes RI (Ditjen Binfar dan Alkes dan Ditjen PP&PL).

BAB V. MANAJEMEN RISIKO

Risiko berhubungan dengan ketidakpastian, ini terjadi karena kurang atau tidak tersedianya cukup informasi tentang apa yang akan terjadi. Sesuatu yang tidak pasti (*uncertain*) dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Ketidakpastian yang menimbulkan kemungkinan menguntungkan dikenal dengan istilah peluang (*Opportunity*), sedangkan ketidakpastian yang menimbulkan akibat yang merugikan dikenal dengan istilah risiko (*Risk*).

Manajemen risiko adalah suatu pendekatan terstruktur/metodologi dalam mengelola ketidakpastian yang berkaitan dengan ancaman. Strategi yang dapat diambil antara lain adalah memindahkan risiko kepada pihak lain, menghindari risiko, mengurangi efek negatif risiko, dan menampung sebagian atau semua konsekuensi risiko tertentu.

Berkaitan dengan penggunaan obat TB Resistan Obat risiko terjadi hal hal yang tidak diinginkan tentu saja tidak bisa dihindari, misalnya terjadinya efek samping ringan sampai dengan efek samping berat dan serius. Risiko efek samping yang tidak dikelola dengan baik akan menyebabkan situasi yang sangat tidak diharapkan sehingga menjadi isu sensitive atau sangat genting/krisis. Ada beberapa alasan yang menyebabkan hal tersebut yaitu mengabaikan informasi awal akan terjadinya risiko, sistem informasi yang tidak efektif dan terstruktur, korupsi, kegagalan dalam melakukan pendekatan (sosial, agama, sejarah, politik), kurangnya transparansi dan keterlibatan pihak pihak yang berkepentingan,dl.

Untuk mencegah hal tersebut diperlukan suatu rangkaian kegiatan mengenai potensi risiko yang mungkin akan muncul, yang diketahui sebelumnya maupun yang belum diketahui, dan yang paling penting adalah tersedianya rencana aksi yang harus dilakukan apabila krisis terjadi.

Beberapa hal yang harus diperhatikan apabila krisis terjadi adalah

- a. Rencana manajemen risiko dan sistem komunikasi harus sudah tersedia.
- b. Penilaian risiko disetiap tahap harus sudah diidentifikasi.
- c. Setiap pihak yang terkait harus mengetahui informasi awal akan terjadinya hal hal yang tidak diinginkan
- d. Setiap pihak yang terkait harus mengetahui apa yang harus dilakukan apabila krisis terjadi.
- e. Melakukan review terhadap rencana manajemen risiko yang dilakkan secara periodik.

Langkah langkah yang harus dilakukan apabila terjadi krisis adalah:

- a. Memberikan respons/umpan balik dan publikasi secepatnya.
- b. Memberikan perhatian dan empati terhadap masalah

- c. Melakukan investigasi
- d. Mengkomunikasikan apa yang sedang dilakukan
- e. Memberikan informasi hasil investigasi secepatnya

Dalam memberikan informasi umpan balik dan publikasi maka ada beberapa hal yang harus dilakukan yaitu:

- a. Pastikan dalam berkomunikasi bahwa semua hal risiko atau kejadian yang tidak diinginkan sudah diperkirakan sebelumnya dan disertai dengan langkah langkah.
- b. Semua risiko yang diperkirakan tersebut telah diinformasikan kepada pasien dan pasien secara sadar menyetujui dengan menandatangani informed consent.
- c. Lakukan pendekatan yang baik dengan awak media sebelum hal hal yang tidak diinginkan terjadi.

Dalam menjalankan fungsi manajemen risiko maka dibentuk Komite Farmakovigilans TB Resistan Obat tingkat nasional yang terdiri dari :

- 1. Anggota TWG MTPTRO
- 2. Tim TORG
- 3. Badan Pengawas Obat dan Makanan
- 4. Kementerian Kesehatan - PP & PL
- 5. Kementerian Kesehatan - BINFAR
- 6. Kementerian Kesehatan - Bina Upaya Kesehatan Perwakilan Rumah Sakit Rujukan MTPTRO
- 7. Tim Ahli Farmakovigilans (ADHOC)
 - a. Dokter ahli kardiologi
 - b. Dokter ahli respiratori
 - c. Dokter ahli hepatologi
 - d. Dokter ahli farmakologi
 - e. Dokter ahli farmakoepidemiologi

Komite Farmakovigilans TB Resistan Obat di setiap RS Rujukan MTPTRO yang terdiri dari :

- 1. Tim Ahli Klinis RS
- 2. Tim ADHOC
 - a. Dokter ahli kardiologi
 - b. Dokter ahli respiratori
 - c. Dokter ahli hepatologi
 - d. Dokter ahli farmakologi/ farmakoepidemiologi

Dari seluruh anggota tim tersebut yang diberi tugas melakukan komunikasi / publikasi kepada media adalah ketua komite farmakovigilans setelah berkoordinasi dengan Kemenkes dan BPOM.

BAB VI. MONITORING DAN EVALUASI

A. Monitoring

Monitoring merupakan pengawasan rutin terhadap pelaksanaan farmakovigilans obat baru TB Resistan Obat untuk mengevaluasi pencapaian indikator yang ditetapkan dan mengidentifikasi permasalahan pelaksanaan program farmakovigilans..

1) Monitoring internal :

Kegiatan monitoring internal dilakukan secara berkala, pada awal implementasi verifikasi akan dilakukan setiap dua bulan sekali setelah 6 bulan berjalan maka monitoring dilakukan setiap 3 bulan sekali. Kegiatan ini dilakukan oleh tim yang terdiri dari Subdit Surveilans dan Analisis Risiko Produk Terapeutik Badan POM, Subdit TB Ditjen PP&PL, dan perwakilan Komite Ahli Farmakovigilans tingkat nasional dan Rumah Sakit TB MDR.

2) Monitoring eksternal

Kegiatan monitoring eksternal dilakukan setiap enam bulan sekali oleh eksternal *Technical Assistant* dengan melibatkan Komite Farmakovilans TB Resistan Obat

B. Evaluasi

Evaluasi kegiatan dilakukan oleh Pusat (Badan POM dan Ditjen PP&PL Kemenkes) setiap enam bulan sekali dan akan dilakukan segera apabila ditemukan kasus KTD/ESO.

Evaluasi dilakukan oleh Tim Evaluator melalui serangkaian kegiatan mulai dari perencanaan, pelaksanaan, analisis data, pembuatan rekomendasi yang tujuannya adalah dihasilkannya perbaikan berkelanjutan dalam proses pelaksanaan Farmakovigilans.

Evaluasi ini akan menentukan langkah-langkah strategis yang akan dilakukan seperti :

- Penghentian pengobatan obat TB Resistan baru
- Ekspansi layanan pengobatan obat baru TB Resistan Obat

Berikut ini beberapa indikator yang dijadikan dasar melakukan evaluasi pelaksanaan farmakovigilans di tiga provinsi.

Area	Nama Indikator	Perhitungan	Stratifikasi
Cakupan	Pasien Resistan Obat yg mendapatkan Obat TB Baru yg masuk dalam CEM	Numerator: jumlah pasien Resistan Obat yang mendapatkan Obat TB baru dalam periode tertentu. Denominator: jumlah pasien Resistan Obat yang masuk dalam CEM dalam periode tertentu.	Berdasarkan Paduan jenis obat
Kelengkapan Pengobatan	Waktu berhenti mendapatkan Obat TB Baru	Lama pengobatan pasien yang menghentikan penggunaan Obat TB baru. Dihitung untuk setiap pasien, sejak awal minum obat sampai terakhir pasien tersebut meminum obat TB baru	Alasan penghentian pengobatan
Efek samping Serius	Pasien Resistan Obat yang mengalami efek samping serius.	<u>Numerator</u> : Jumlah pasien yang mengalami efek samping serius dalam periode CEM <u>Denominator</u> : Jumlah pasien Resistan Obat yang masuk dalam CEM pada periode tertentu.	Berdasarkan: outcome, organ tubuh
KTD	Frekuensi pasien mengalami ADR	Numerator: Jumlah KTD dan ESO yang dialami pasien dalam CEM. Denominator: Jumlah pasien Resistan Obat yang masuk dalam CEM pada periode tertentu.	Berdasarkan : organ tubuh, efek samping
Waktu Terjadinya KTD	Lama waktu terjadinya KTD dan ESO sejak mulai pengobatan Obat TB baru,	Rata rata lama waktu terjadinya ADR sejak dimulainya pengobatan Obat TB baru.	Berdasarkan : organ tubuh efek samping

Lampiran 1

FORM AWAL PENGOBATAN

Diisi pada kunjungan pertama pasien (Sebelum Pengobatan)

RS Rujukan :

Pewawancara:

Jabatan :

Administrasi

Nama Pasien : Tanggal Wawancara : - - 20

No NIK : Tanggal Lahir : - -

Anamnesis (Beri tanda rumput, sesuai kondisi pasien)

Kondisi medis pasien (Yang ada sekarang dan masa lalu)	Tanggal Mulai	Tanggal Selesai	Masih berlangsung
<i>Isi dengan data kondisi medis pasien yang terjadi satu tahun sebelumnya</i>			
Perilaku Pasien			
Penyalahgunaan alkohol	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Penyalahgunaan obat-obatan intravena	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Perokok (tembakau)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Kondisi Medis			
Diabetes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Penyakit Liver, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Penyakit Ginjal, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Masalah penglihatan, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Masalah pendengaran, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Epilepsi	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Depresi	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Gangguan jantung, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Nyeri sendi, jelaskan	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Lain-lain, jelaskan			
.....			
.....			
.....			

Pengobatan lainnya yang dialami pasien dalam 30 hari sebelum dan pada saat permulaan pengobatan.

Obat	Indikasi	Dosis	Frekuensi	Tanggal mulai (Tg./Bln./Thn)	Tanggal selesai (Tg./Bln./Thn)	Masih berlangsung
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>

Kondisi Kesehatan Yang Dialami Selama 30 Hari Sebelumnya

Catatan: Laporkan semua kondisi kesehatan yg terjadi (termasuk karena TB) seperti kondisi saat ini, perubahan abnormal hasil lab, tanggal kunjungan ke RS disertai penyebab, kecelakaan, kemungkinan efek samping obat, dll.

- List Pertanyaan (Hanya sbg alat bantu)
- Hasil Lab Abnormal
 - Muskuloskeletal/jaringan ikat
 - Kardiovaskuler
 - Gastrointestinal
 - Gangguan hepar
 - Lain-lain.....
 - Gangguan neurologi/psikiatri

Perubahan Kondisi Kesehatan

Perubahan kondisi kesehatan atau kejadian yang tidak diinginkan	Tanggal dimulai (Tg/Bln/Thn)	Tanggal selesai (Tg/Bln/Thn)	Masih berlangsung	Keparahan (Severity) Detail informasi lihat lampiran 6	Tingkat Keseriusan (Seriousness)	Langkah/Solusi yang diambil (Jelaskan secara rinci, nama obat, tanggal, frekuensi, dll)	Hasil
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ringan <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Parah <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa	<input type="checkbox"/> Tidak Serious <input type="checkbox"/> Rawat inap yg lama <input type="checkbox"/> Cacat Permanen <input type="checkbox"/> Kelainan Bawaan <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa <input type="checkbox"/> Kematian	<input type="checkbox"/> Pengobatan dilanjutkan, tidak ada perubahan <input type="checkbox"/> Obat dihentikan seterusnya (withdrawn): <input type="checkbox"/> Obat dihentikan sementara lalu dilanjutkan kembali (interrupted): <input type="checkbox"/> Pengurangan dosis atau frekuensi obat (reduce): <input type="checkbox"/> Lainnya, jelaskan	<input type="checkbox"/> Sembuh/ Selesai <input type="checkbox"/> Belum Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dgn gejala sisa <input type="checkbox"/> Tidak sembuh/ selsai <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Diketahui
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ringan <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Parah <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa	<input type="checkbox"/> Tidak Serious <input type="checkbox"/> Rawat inap yg lama <input type="checkbox"/> Cacat Permanen <input type="checkbox"/> Kelainan Bawaan <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa <input type="checkbox"/> Kematian	<input type="checkbox"/> Pengobatan dilanjutkan, tidak ada perubahan <input type="checkbox"/> Obat dihentikan seterusnya (withdrawn): <input type="checkbox"/> Obat dihentikan sementara lalu dilanjutkan kembali (interrupted): <input type="checkbox"/> Pengurangan dosis atau frekuensi obat (reduce): <input type="checkbox"/> Lainnya, jelaskan	<input type="checkbox"/> Sembuh/ Selesai <input type="checkbox"/> Belum Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dgn gejala sisa <input type="checkbox"/> Tidak sembuh/ selsai <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Diketahui

LAMPIRAN 2

FORM MONITORING PENGOBATAN

Di isi pada saat setiap kunjungan pasien

RS Rujukan :.....

Pewawancara:.....

Jabatan:

Nama Pasien : _____ Tanggal Wawancara - - 20

(Lihat TB 01 atau data dasar pasien)

Tgl bln Tahun

Tipe kunjungan: Follow-up Rutin

Diluarjadwal rutin (alasan): _____

Apakah ada perubahan pengobatan lainnya (selain TB) sejak kunjungan terakhir atau pada saat kunjungan dilakukan?

Tidak Ya Isi tabel dibawah apabila ada perubahan



Obat	Indikasi	Dosis	Frekuensi	Tanggal mulai (Tgl/Bln/Thn)	Tanggal selesai (Tgl/Bln/Thn)	Masih berlangsung
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>

Adverse Events (Kejadian yang Tidak Diharapkan)

Catatan: Laporkan semua kondisi kesehatan yg terjadi sejak kunjungan terakhir seperti kondisi saat ini, perubahan abnormal hasil lab, tanggal kunjungan ke RS disertai penyebab, kecelakaan, kemungkinan efek samping obat, kehamilan, kematian dan penyebabnya, kemungkinan interaksi obat, dll.

List Pertanyaan

Hanya sebagai alat bantu

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hasil lab abnormal | <input type="checkbox"/> Musculoskeletal/jaringan ikat | <input type="checkbox"/> Perubahan status HIV/AIDS |
| <input type="checkbox"/> Kardiovaskuler | <input type="checkbox"/> Gastrointestinal | <input type="checkbox"/> Perubahan kadar alkohol/penyalahgunaan obat |
| <input type="checkbox"/> Keadaan hepar | <input type="checkbox"/> Anemia/ gangguan darah lainnya | <input type="checkbox"/> Perubahan status merokok |
| <input type="checkbox"/> Renal | <input type="checkbox"/> Penglihatan | <input type="checkbox"/> Kejadian lain/perubahan kondisi yang sebelumnya ada |
| <input type="checkbox"/> System saraf / psikiatrik | <input type="checkbox"/> Pendengaran | |

+ Pencatatan kejadian BARU dan Perubahan Kondisi

Perubahan Kesehatan (Jelaskan secara detail)	Tanggal dimulai Tgl/Bln/Thn	Tanggal selesai Tgl/Bln/Thn	Keparahan (Severity)	Tingkat Keseriusan (Seriousness)	Langkah atau solusi yang diambil	Perkiraan Causality Assessment	Rechallenge	Hasil Akhir ¹
			<input type="checkbox"/> Ringan <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Berat <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa	<input type="checkbox"/> Tidak Serius <input type="checkbox"/> Rawat inap yg lama <input type="checkbox"/> Cacat Permanen <input type="checkbox"/> Kelainan Bawaan <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa <input type="checkbox"/> Kematian	<input type="checkbox"/> Pengobatan dilanjutkan, tidak ada perubahan <input type="checkbox"/> Obat dihentikan seterusnya (withdrawn): <input type="checkbox"/> Obat dihentikan sementara lalu dilanjutkan kembali (interrupted): <input type="checkbox"/> Pengurangan dosis atau frekuensi obat (reduce) : <input type="checkbox"/> Lainnya, jelaskan	<input type="checkbox"/> Certain <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Unclassified <input type="checkbox"/> Unassessable	<input type="checkbox"/> Tidak dilakukan kembali <input type="checkbox"/> KTD terjadi <input type="checkbox"/> KTD tidak terjadi <input type="checkbox"/> Hasil tidak diketahui	<input type="checkbox"/> Sembuh/ Selesai <input type="checkbox"/> Belum Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dgn gejala sisa <input type="checkbox"/> Tidak sembuh/ selsai <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Diketahui
			<input type="checkbox"/> Ringan <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Berat <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa	<input type="checkbox"/> Tidak Serius <input type="checkbox"/> Rawat inap yg lama <input type="checkbox"/> Cacat Permanen <input type="checkbox"/> Kelainan Bawaan <input type="checkbox"/> Mengancam Jiwa <input type="checkbox"/> Kematian	<input type="checkbox"/> Pengobatan dilanjutkan, tidak ada perubahan <input type="checkbox"/> Obat dihentikan seterusnya (withdrawn): <input type="checkbox"/> Obat dihentikan sementara lalu dilanjutkan kembali (interrupted): <input type="checkbox"/> Pengurangan dosis atau frekuensi obat (reduce) : <input type="checkbox"/> Lainnya, jelaskan	<input type="checkbox"/> Certain <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Unclassified <input type="checkbox"/> Unassessable	<input type="checkbox"/> Tidak dilakukan kembali <input type="checkbox"/> KTD terjadi <input type="checkbox"/> KTD tidak terjadi <input type="checkbox"/> Hasil tidak diketahui	<input type="checkbox"/> Sembuh/ Selesai <input type="checkbox"/> Belum Sembuh <input type="checkbox"/> Sembuh dgn gejala sisa <input type="checkbox"/> Tidak sembuh/ selsai <input type="checkbox"/> Meninggal <input type="checkbox"/> Tidak Diketahui

PETUNJUK PENGISIAN FORM FARMAKOVIGILANS

Form Awal Pengobatan

Form ini harus dilengkapi pada saat interview dengan pasien, ketika pengobatan akan dimulai sebagai bagian dari Cohort Event Monitoring program. Sangat penting untuk melakukan monitoring pada saat pasien akan memulai terapi.

Nama Pasien	:	Isi nama lengkap pasien sesuai yang tercantum dengan KTP
NIK	:	No Induk Kependudukan (KTP) Wajib diisi, untuk keperluan data tunggal pasien dan proses pemantauan pengobatan.
Tanggal Wawancara	:	Di isi dengan tanggal saat wawancara pasien
Tanggal Lahir	:	Di isi dengan tanggal lahir pasien
Anamnesis	:	Di isi dengan data kondisi pasien yang dialami pada satu tahun sebelumnya. Data perilaku pasien seperti penyalahgunaan alcohol, obat suntik dan perokok. Data Kondisi medis pasien seperti liver, ginjal, penglihatan dll, Lengkapi tanggal dimulai. Selesai atau masih berlangsung perilaku ataupun kondisi medis tersebut pada kolom yang disediakan.
Pengobatan lainnya yang dialami pasien dalam 30 hari sebelum dan pada saat permulaan pengobatan.	:	Isi setiap pemberian resep atau obat yang diberikan kepada pasien, termasuk obat herbal atau tradisional pada saat akan dimulainya pengobatan menggunakan obat atau paduan obat baru. Dalam implementasi CEM ini yaitu obat Bedaquiline, Linezolid dan Clofazimin.
Kondisi Kesehatan yang dialami selama 30 hari sebelumnya	:	Laporkan semua kondisi kesehatan yang terjadi, baik karena TB ataupun bukan. Sebagai panduan dalam interview disediakan list poin poin yang bisa ditanyakan seperti : hasil lab abnormal, kardiovaskuler, gangguan hepar dll.
Perubahan Kondisi Kesehatan	:	Isi selengkap mungkin setiap perubahan kondisi kesehatan pasien dalam tabel ini. Tanggal dimulai, selesai atau masih berlangsung dalam kolom yang tersedia. Keparahan (severity) dialami pasien merupakan penilaian subjective, lihat lampiran 6 untuk mengisi tingkat keparahan. Tingkat Keseriusan (seriousness): beri tanda rumput, sesuai dengan tingkat keseriusan pasien.
Langkah solusi yang diambil	:	Beri tanda rumput sesuai dengan solusi yang diambil oleh dokter. Jelaskan secara rinci mengenai nama obat, frekuensi dan tanggal, untuk opsi obat dihentikan seterusnya, atau sementara dan dilanjutkan, pengurangan dosis atau frekuensi, dan lainnya.
Hasil	:	Beri tanda rumput untuk hasil kondisi kesehatan yang dialami pasien.

CATATAN: Pengisian form awal pengobatan ini hanya dilakukan satu kali.

Form Monitoring Pengobatan

Wawancara dengan pasien harus dilakukan setiap kali kunjungan medis dengan dokter. Cara pengisian form sama dengan form awal pengobatan.

Nama Pasien	:	Isi nama lengkap pasien sesuai yang tercantum dengan KTP
Tanggal Wawancara	:	Di isi dengan tanggal saat wawancara pasien
Tipe Kunjungan	:	Beri tanda rumput apabila kunjungan dan konsultasi dengan dokter dilakukan sebagai kunjungan rutin. Beri tanda rumput apabila kunjungan dan konsultasi dengan dokter dilakukan diluar jadwal rutin.
Perubahan Pengobatan lainnya (Selain TB)	:	Beri tanda rumput apabila ada perubahan pengobatan penyakit lainnya selain TB. Lengkapi nama pengobatan, tanggal mulai dan akhir pengobatan dan tanda rumput apabila masih berlangsung.
Adverse Event (Kejadian yg Tidak diharapkan)	:	Laporkan semua kondisi kesehatan yang terjadi, baik karena TB ataupun bukan. Sebagai panduan dalam interview disediakan list poin poin yang bisa ditanyakan seperti : hasil lab abnormal, kardiovaskuler, gangguan hepar dll
Pencatatan Kejadian Baru dan Perubahan Kondisi Pasien		Isi tabel yang telah disediakan untuk setiap kejadian baru yang dialami pasien dan update perubahan kondisi pasien yang telah dicatat sebelumnya. Tanggal mulai dan selesai ditulis dengan tanggal, bulan dan tahun. Keparahan (severity) dialami pasien merupakan penilaian subjective. Tingkat Keseriusan (seriousness): beri tanda rumput, sesuai dengan tingkat keseriusan pasien. Catatan : perubahan kondisi kesehatan yang mengancam jiwa harus selalu diberi tanda rumput dalam kolom derajat dan keseriusan Beri tanda rumput sesuai dengan solusi yang diambil oleh dokter. Jelaskan secara rinci mengenai nama obat, frekuensi dan tanggal, untuk opsi obat dihentikan seterusnya, atau sementara dan dilanjutkan, pengurangan dosis atau frekuensi, dan lainnya. Beri tanda rumput untuk perkiraan casuaitiy assessment menurut dokter yang memeriksa. Isi kolom rechallange dan hasil akhir sesuai dengan kondisi pasien yang dialami.

Lampiran. 3. Tabel Monitoring Pengobatan dan Jadwal Rutin Konsultasi Dokter untuk PV

Pemantauan	Bulan pengobatan															
	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	
Evaluasi Utama																
Pemeriksaan dahak dan biakan dahak	√	Setiap bulan pada tahap awal, setiap 2 bulan pada fase lanjutan														
Evaluasi Penunjang																
Evaluasi klinis (termasuk BB)	Setiap bulan sampai pengobatan selesai atau lengkap															
Uji kepekaan obat	√	Berdasarkan indikasi														
Foto toraks	√							√			√			√		
Ureum, Kreatinin	√	1-3 minggu sekali pada tahap awal														
Elektrolit: K, Ca, Mg	√	√	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	
Elektrokardiografi (EKG) dilakukan rutin atau berdasarkan Indikasi	√	√		√				√		√	√					
Enzim hepar (SGOT, SGPT)	√	√	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	
Thyroid stimulating hormon	√							√			√			√		
Elektrolit: Na, K, Cl	√	Mengikuti jadwal EKG														
Tes kehamilan	√	Berdasarkan indikasi														
Darah Lengkap	√	Berdasarkan indikasi														
Audiometri	√	Berdasarkan indikasi														
Kadar gula darah	√	Berdasarkan indikasi														
Asam urat	√	Berdasarkan indikasi														
Test HIV	√	Bila ada faktor risiko														
Pemeriksaan Bilirubin	√	Berdasarkan indikasi														
Pemeriksaan Hb sAg, anti HCV	√	Berdasarkan indikasi														

Berdasarkan tabel diatas maka minimal jadwal rutin konsultasi dengan dokter dilakukan setiap bulan pada masa intensif dan dilakukan setiap dua bulan sekali pada fase lanjutan, namun demikian konsultasi dengan dokter dapat dilakukan kapan saja apabila pasien mengalami kejadian yang tidak diinginkan.

Lampiran 4. Formulir Pengukuran Dasar dan Monitoring Pengobatan TB MDR,PreXDR,XDR

Lampiran 5. Institusi dan Penanggungjawab

No	Penanggungjawab	Institusi dan Alamat
1	Kasubdit Surveilans dan Analisis Risiko Produk Terapeutik	Badan POM Jl. Percetakan Negara No.23 - Jakarta 10560 Indonesia Telp.021-4244691 ext 1072 dan 1358 Fax : 021-42883482 Email: pv-center@pom.go.id
2	Kasubdit Pengendalian TB	Ditjen PP&PL Kemenkes Jl. Percetakan Negara No. 29, Kotak Pos 223, Jakarta 10560 - Indonesia Phone : 62214247608 Fax : 62214247807 Email: subdittb@tbindonesia.or.id
3	Kasubdit Farmakovigilans	Ditjen Binfar dan Alkes Kementerian Kesehatan, Gedung Dr. Adhyatma, MPH Jl. H.R. Rasuna Said Blok X-5 Kav. 4-9 Jakarta Selatan 12950 Dit Bina Oblik dan Perbekkes: 021-5214872 Dit Bina Yanfar: 021-5203878
10	Ketua Tim Ahli Klinis MDR dr. Soedarsono, Sp.P (08113446702) dr. Tutik Kusmiati, Sp.P (081803004561)	RS Dr. Soetomo Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Telp. Sekretariat (031) 5501011 – 13, Fax. (031) 5022068 Telp. Sentral (031) 5501078 dan 5501111
11	Ketua Tim Ahli Klinis MDR	RS Hasan Sadikin Alamat: Jl. Pasteur No. 38 Bandung Telepon : (022)2034953/55 Fax : (022)2032216 Sms Hotline: 08112335555
12	Ketua Tim Ahli Klinis MDR	RS Persahabatan Jl. Persahabatan Raya No.1 Rawamangun Jakarta Timur 132030. telp. 021-4891708 ext.164 telp. 021-4891708 ext.164

Lampiran 6 : Grading of side effects.

CLINICAL				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
ESTIMATING SEVERITY GRADE				
<i>Clinical adverse event NOT identified elsewhere in this DAIDS adverse events grading table</i>	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Medical or operative intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death
SYSTEMIC				
<i>Acute systemic allergic reaction</i>	Localized urticaria (wheals) with no medical intervention indicated	Localized urticaria with medical intervention indicated OR Mild angioedema with no medical intervention indicated	Generalized urticaria OR Angioedema with medical intervention indicated OR Symptomatic mild bronchospasm	Acute anaphylaxis OR Life-threatening bronchospasm OR laryngeal edema
<i>Arthralgia and other localized pain (indicated body site)</i> <i>Do not use it if pain is due to injection</i>	Pain causing no or minimal interference with usual social and functional activities	Pain causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Pain causing inability to perform usual social and functional activities	Disabling pain causing inability to perform basic self-care functions OR Hospitalization (other than emergency room visit) indicated
SKIN –DERMATOLOGICAL				
<i>Cutaneous reaction – rash</i>	Localized macular rash	Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash OR Target lesions	Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash with vesicles or limited number of bullae OR superficial ulcerations of mucous membrane limited to one site	Extensive or generalized bullous lesions OR Stevens-Johnson syndrome OR Ulceration of mucous membrane involving two or more distinct mucosal sites OR Toxic epidermal necrolysis
<i>Pruritis (itching – no skin lesions)</i> <i>See also Injection site reactions: Pruritis associated with injection</i>	Itching causing no or minimal interference with usual social and functional activities	Itching causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Itching causing inability to perform usual social and functional activities	NA
GASTROINTESTINAL				

CLINICAL				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<i>Anorexia</i>	Loss of appetite without decreased oral intake	Loss of appetite associated with decreased oral intake without significant weight loss	Loss of appetite associated with significant weight loss	Life-threatening consequences OR Aggressive intervention indicated (eg. Tube feeding or total parenteral nutrition)
<i>Constipation</i>	NA	Persistent constipation requiring regular use of dietary modifications, laxatives or enemas	Obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (eg. Obstruction)
<i>Diarrhea</i>	Transient or intermittent episodes of unformed stools OR increase of ≤ 3 stools over baseline per 24-hour period	Persistent episodes of unformed to watery stools OR Increase of 4-6 stools over baseline per 24-hour period	Bloody diarrhea OR increase of ≥ 7 stools per 24 hour period OR IV fluid replacement indicated	Life-threatening consequences (eg. Hypotensive shock)
<i>Dysphagia/Odynophagia</i>	Symptomatic but able to eat usual diet	Symptoms causing altered dietary intake without medical intervention indicated	Symptoms causing severely altered dietary intake with medical intervention indicated	Life-threatening reduction in oral intake
<i>Nausea</i>	Transient (< 24 hours) or intermittent nausea with no or minimal interference with oral intake	Persistent nausea resulting in decreased oral intake for 24-48 hours	Persistent nausea resulting in minimal oral intake for > 48 hours OR aggressive rehydration indicated (eg. IV fluids)	Life-threatening consequences (eg. Hypotensive shock)
<i>Vomiting</i>	Transient or intermittent vomiting with no or minimal interference with oral intake	Frequent episodes of vomiting with no or mild rehydration	Persistent vomiting resulting in orthostatic hypotension OR Aggressive rehydration indicated (eg. IV fluids)	Life-threatening consequences (eg. Hypotensive shock)
NEUROLOGIC				
<i>Alteration in personality-behavior or in mood (eg. Agitation, anxiety, depression, mania, psychosis)</i>	Alteration causing no or minimal interference with usual social or functional activities	Alteration causing greater than minimal interference with usual social or functional activities	Alteration causing inability to perform usual social or functional activities	Behavior potentially harmful to self or others (eg. Suicidal and homicidal ideation or attempt, acute psychosis) OR causing inability to perform basic self-care functions
<i>Headache</i>	Symptoms causing no or minimal interference with usual or social or functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social or functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social or functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR hospitalization indicated (other than emergency room visit)

CLINICAL				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
				OR Headache with significant impairment of alertness or other neurologic function
<i>Insomnia</i>	NA	Difficulty sleeping causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Difficulty sleeping causing inability to perform usual social and functional activities	Disabling insomnia causing inability to perform basic self-care functions
<i>Neuromuscular weakness (including myopathy and neuropathy)</i>	Asymptomatic with decreased strength on exam OR minimal muscle weakness causing no or minimal interference with usual social and functional activities	Muscle weakness causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Muscle weakness causing inability to perform usual social and functional activities	Disabling muscle weakness causing inability to perform basic self-care functions OR respiratory muscle weakness impairing ventilation
<i>Neurosensory alteration (including paresthesia and painful neuropathy)</i>	Asymptomatic with sensory alteration on exam or minimal paresthesia causing no or minimal interference with usual social and functional activities	Sensory alteration or paresthesia causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Sensory alteration or paresthesia causing inability to perform usual social and functional activities	Disabling sensory alteration or paresthesia causing inability to perform basic self-care functions
<i>Seizures (new onset)</i>	NA	1 seizure	2 – 4 seizures	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive (eg. Status epilepticus), or difficult to control (eg. Refractory epilepsy)
<i>Seizures (known pre-existing seizure disorder)</i>	NA	Increased frequency of pre-existing seizures (non-repetitive) without change in seizure character OR infrequent breakthrough seizures while on stable medication in a previously controlled seizure disorder	Change in seizure character from baseline either in duration or quality (eg. Severity or focality)	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive (eg. Status epilepticus), or difficult to control (eg. Refractory epilepsy)
<i>Vertigo</i>	Vertigo causing no or minimal interference with usual social and functional activities	Vertigo causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Vertigo causing inability to perform usual social and functional activities	Disabling vertigo causing inability to perform basic self-care functions

CLINICAL				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
RESPIRATORY				
<i>Dyspnea or respiratory distress</i>	Dyspnea on exertion with no or minimal interference with usual social and functional activities	Dyspnea on exertion causing greater than minimal interference with usual social and functional activities	Dyspnea at rest causing inability to perform usual social and functional activities	Respiratory failure with ventilatory support indicated
OCULAR/VISUAL/AUDITIVE				
<i>Visual/Auditive changes (from baseline)</i>	Visual or auditive changes causing minimal or no interference with usual social and functional activities.	Visual or auditive changes causing greater than minimal interference with usual social and functional activities.	Visual or auditive changes causing inability to perform usual social and functional activities.	Disabling visual or auditive loss.
ENDOCRINE/METABOLIC				
<i>Hyperthyroidism or Hypothyroidism</i>	Asymptomatic	Symptomatic causing greater than minimal interference with usual social and functional activities OR thyroid replacement therapy indicated.	Symptoms causing inability to perform usual social and functional activities OR uncontrolled despite treatment modification.	Life-threatening consequences (e.g. myxedema coma)

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
HEMATOLOGY				
<i>Hemoglobin (HIV negative)</i>	100-109 g/L OR Any decrease 25-34 g/L	90-99 g/L OR Any decrease 35-44 g/L	70-89 g/L OR Any decrease >45 g/L	<70 g/L
<i>Hemoglobin (HIV positive)</i>	85-100 g/L	75-84 g/L	65-74 g/L	<65 g/L
CHEMISTRIES				
<i>ALT (SGPT)</i>	Female: 40-80 IU/L Male: 53-105 IU/L	Female: 81-160 IU/L Male: 106-210 IU/L	Female: 161-320 IU/L Male: 211-420 IU/L	Female: > 321 IU/L Male: > 421 IU/L
<i>Creatinine</i>	Female: 88-104 µmol/L	Female: 105-144 µmol/L	Female: 145-272 µmol/L	Female: >273 µmol/L

	Male: 107-120 $\mu\text{mol/L}$	Male: 121-166 $\mu\text{mol/L}$	Male: 167-313 $\mu\text{mol/L}$	Male: >314 $\mu\text{mol/L}$
<i>Potassium</i>	3.0 -3.4 mmol/L	2.5-2.9 mmol/L	2.0-2.4 mmol/L	<2.0 mmol/L