

**SERI BUKU SAKU
PENANGANAN KASUS
CEMARAN ETILEN GLIKOL
DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**JILID IV : IDENTIFIKASI DAN MITIGASI RISIKO
ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL
(EG/DEG) DALAM SIROP OBAT**





**SERI BUKU SAKU PENANGANAN
KASUS CEMARAN ETILEN GLIKOL
DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**JILID IV : IDENTIFIKASI DAN MITIGASI RISIKO
ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
JULI 2023
SERI BUKU SAKU PENANGANAN**

**KASUS CEMARAN ETILEN GLIKOL
DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**JILID IV: IDENTIFIKASI DAN MITIGASI RISIKO
ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

**ISBN 978-602-415-132-4 (e-book)
ISBN 978-602-415-131-7 (buku cetak)
14,8 x 21 cm | XIII + 49 halaman**

Cetakan Pertama

Juli 2023

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

Buku ini disusun berdasarkan informasi sampai waktu penerbitan dan dapat berubah apabila ada data/informasi terbaru

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga lanjutan **SERI BUKU SAKU PENANGANAN KASUS CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG) DALAM SIROP OBAT** dapat disusun dan diterbitkan untuk mendukung upaya diseminasi informasi penanganan BPOM dalam melakukan tindakan koreksi dan tindakan pencegahan terulangnya kejadian yang tidak diinginkan (KTD) akibat adanya cemaran EG/DEG dalam produk sirop obat yang melebihi batas toleransi asupan.

Buku ini diharapkan dapat memberikan hikmah kepada semua pihak agar kasus ini tidak terulang kembali di Indonesia ataupun di dunia. Seri buku saku terdiri dari 4 jilid yaitu:

- 1. Jilid I: Kajian Risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sirop Obat**
- 2. Jilid II: Tindak Lanjut Badan POM dan Edukasi Dampak Risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol Dalam Sirop Obat yang Tidak Memenuhi Syarat**
- 3. Jilid III: Daftar Sirop Obat yang Aman Digunakan Sepanjang Sesuai Aturan Pakai.**
- 4. Jilid IV: Identifikasi dan Mitigasi Risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol Dalam Sirop Obat**

Buku Jilid IV merupakan pelengkap dari Seri Buku Saku Penanganan Kasus Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol (EG/DEG) dalam Sirop Obat Jilid I, Jilid II dan Jilid III yang telah terbit sebelumnya. Buku ini berisi informasi terkait mitigasi risiko cemaran EG/DEG dalam sirop obat dan strategi pencegahan serta peningkatan pengawasan yang dilakukan oleh Badan POM. Buku ini mencoba membahas secara rinci mengenai risiko cemaran EG/DEG dalam sirop obat, termasuk faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya cemaran, serta dampak kesehatan yang mungkin terjadi pada konsumen apabila terjadi kontaminasi. Selain itu, buku ini juga membahas strategi pencegahan dan peningkatan pengawasan yang dapat dilakukan oleh industri farmasi dalam menghindari terjadinya cemaran tersebut.

Dengan demikian, buku ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi industri farmasi dan pedagang besar farmasi dalam mengidentifikasi, melakukan mitigasi sehingga kejadian kasus cemaran EG/DEG dalam sirop obat dapat dicegah dan tidak terulang kembali di masa yang akan datang, baik di tanah air maupun di negara-negara lain.

BPOM senantiasa mengumumkan setiap hasil tindakan pengawasan kepada masyarakat melalui penerbitan penjelasan publik untuk merespon situasi dan sebagai transparansi kepada publik. Selain itu, BPOM juga melakukan

koordinasi dengan pihak-pihak terkait untuk mengusut tuntas kasus ini agar pelaku kejahatan dapat diberi sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku. **Kasus GGAPA yang terkait dengan sirop obat adalah suatu bentuk kejahatan kemanusiaan yang harus dipastikan tidak terjadi lagi di kemudian hari.**

Jakarta, 10 Mei 2023
Kepala Badan Pengawas
Obat dan Makanan



Dr. Penny K. Lukito, MCP

TIM PENYUSUN

- Pengarah : Dr. Penny K. Lukito, MCP (Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan)
- Ketua Tim : Togi J.Hutadjulu (Plt. Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif)
- Sekretaris : Tri Asti Isnariani (Direktur Standardisasi Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif/Plt. Direktur Registrasi Obat)
- Anggota :
 1. Bayu Wibisono (Plt. Direktur Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika dan Prekursor)
 2. Mimin Jiwo Winanti (Direktur Pengawasan Distribusi dan Pelayanan Obat, Narkotika, Psikotropika dan Prekursor)
 3. Nova Emelda (Plt. Direktur Pengawasan Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif)
- Tim Data :
 1. Ade Irma Haryani
 2. Rusri Dyana
 3. Nani Handayani
 4. Muhti Okayani
 5. Ega Febrina
 6. Ferry Tri Aryati

Tim Sekretariat : 1. Dian Putri Anggraweni
2. Sri Hayanti
3. Murti Komala Dewi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
TIM PENYUSUN.....	IV
DAFTAR ISI.....	VI
DAFTAR GAMBAR	IX
DAFTAR TABEL	X
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
I. Etilen Glikol/ Dietilen Glikol (EG/DEG).....	1
A. Etilen Glikol.....	1
B. Dietilen Glikol.....	5
II. Identifikasi Risiko Cemaran Etilen glikol/Dietilen Glikol (DEG) dalam Sirup Obat.....	8
A. Risiko EG/DEG sebagai impurities (pengotor)	9
B. Risiko EG/DEG sebagai <i>adulterants</i> (pemalsuan)	12
III. Identifikasi <i>Gap</i> Dalam Sistem Jaminan Keamanan dan Mutu Obat dari Hulu ke Hilir	14
BAB II	18
MITIGASI RISIKO CEMARAN EG/DEG DALAM SIROP OBAT	18

A. Larangan penggunaan EG/DEG sebagai bahan tambahan pada produk obat yang diminum.....	22
B. Perubahan kategori registrasi variasi pada perubahan atau penambahan produsen eksipien.....	23
C. Penetapan Batas Keamanan Cemaran EG/DEG pada sediaan Obat Sirup dan Simulasi Perhitungan Batas Keamanan EG/DEG pada Sediaan Obat Sirup dengan Metode TDI	25
D. Penentuan Batas Maksimum Cemaran EG/DEG	27
E. Perubahan mekanisme pemasukan Propilen glikol (PG) dan Polietilen glikol (PEG) melalui SKI <i>post border</i>	28
F. Bahan awal harus diperoleh dari distributor yang ditunjuk oleh produsen bahan awal atau dibeli dari PBF yang tersertifikasi CDOB.....	29
G. Ketentuan uji cemaran sebagai uji minimal disamping uji identitas yang harus dilakukan per wadah	30
H. Dukungan Ketersediaan Sirup Obat yang Aman Melalui Proses Verifikasi	30
BAB III	33
STRATEGI PENCEGAHAN DAN PENINGKATAN PENGAWASAN	33
A. Penguatan sistem <i>Pharmacovigilance</i>	33
B. Penguatan Jaminan Mutu di Industri Farmasi ...	34

C. Pemasukan PG dan PEG	35
D. Penguatan Pengawasan <i>Pre-Post Market</i> dan Penindakan	37
E. Pemberian informasi/komunikasi kepada masyarakat terkait isu EG dan DEG	38
F. Sistem Pengawasan Obat setelah Kejadian Kasus EG dan DEG	40
BAB IV	48
PENUTUP	48
DAFTAR PUSTAKA	XI
TIM EDITOR	XII

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Etilen Glikol.....	1
Gambar 2. Struktur Kimia Dietilen Glikol.....	6
Gambar 3. Rute Sintesis Klasik Bahan Baku Utama Etilen Glikol.....	12
Gambar 4. Rute Sintesis Klasik Etilen Glikol.....	13

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nama Lain Etilen Glikol.....	3
---------------------------------------	---

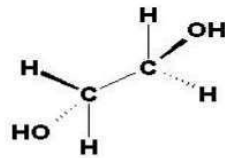
BAB I

PENDAHULUAN

I. Etilen Glikol/ Dietilen Glikol (EG/DEG)

A. Etilen Glikol

Etilen glikol (CAS No. 107-21-1) termasuk kelompok paling sederhana dari bahan kimia organik golongan glikol, yang ditandai oleh dua gugus hidroksil pada posisi yang berdekatan dalam rantai hidrokarbon (Gambar 1). Memiliki Rumus Empiris (RE) $C_2H_6O_2$ dan Rumus Molekul (RM) $CH_2(OH)CH_2(OH)$.



Gambar 1. Struktur Kimia Etilen Glikol

Etilen glikol memiliki tekanan uap yang rendah (7–12 Pa pada 20°C) dan Konstanta Henry yang rendah $5,8 \times 10^{-6} - 6.0 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$, larut sempurna dalam air, sangat higroskopis dan menyerap hingga 200% dari beratnya dalam air pada kelembaban relatif 100%. Koefisien partisi oktanol/air etilen glikol sangat rendah (yaitu, $\log K_{ow} = -1,36$). Faktor konversi etilen glikol di udara di 101,3 kPa dan 20°C adalah $1 \text{ ppm} = 2,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ dan $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0,39 \text{ ppm}$ (WHO, 2002).

Senyawa memiliki nama dan istilah yang beragam. Etilen Glikol memiliki nama lain sebagai berikut:

Tabel 1. Nama Lain Etilen Glikol

1,2 Dihidroxyethane
1,2- Ethandiol
1,2-Ethanediol [ACD/Index Name]
1,2-éthanediol [French]
Aethylenglykol [German]
Ethylene alcohol
Ethylene Glycol [ACD/IUPAC Name] [Wiki]

Éthylène glycol [French] [ACD/IUPAC Name]
Ethylenglycol [German] [ACD/IUPAC Name]
glycol
HO-CH ₂ -CH ₂ -OH [formula]
HO-PEG12-OH
MFC00002885 [MDL number]
Q2Q [WLN]
(1,1,2,2,2H4) Ethane-1,2-(2H2)diol
1,2-Ethandiol, 1
1,2-Ethandiol, GlenDry, anhydrous
1,2-Ethylene glycol
Dihydroxyethane
ETE
Ethenyloxyethene
Ethylene glycol 5 Mmissing
Ethylene glycolmissing
Ethylene glycol
Ethylene-glycol
Fridex
Glycol, 1,2-Ethandiol
Glycol, Ethylene
Glycol, Ethylene-
Glycol, Monoethylene
Glygen
GXT
Ilexan E [Trade name]
Lutrol 9 [Trade name]
Lutrol E
lutrol-9 [Trade name]
MFC000081839

Mono Ethylene Glycol
monoethylene glycol
monoethyleneglycol
MXE
norkool
PGA
Polyethylene glycol, 6,000,000
Ramp (van)
Residual Solvent Class 2 - Ethylene Glycol
Solbanon [Trade name]
tescol
Zerex
β -propylene glycol
乙二醇 [Chinese]

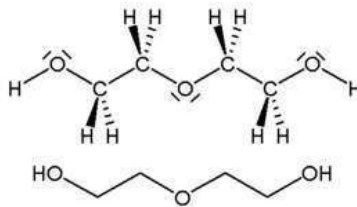
Sumber: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.13835235.html>

Pemantauan data yang menjadi dasar perkiraan paparan populasi umum terhadap etilen glikol sangat terbatas. Terdapat bukti yang memadai bahwa toksisitas etilen glikol disebabkan oleh metabolit yang terbentuk pada saat obat dimetabolisme (terutama, glikolat dan oksalat). Berdasarkan referensi menunjukkan bahwa kemungkinan jalur metabolisme etilen glikol

secara kualitatif pada manusia dan mamalia lainnya adalah serupa, namun demikian, potensi perbedaan kuantitatif belum terdapat informasi yang lebih komprehensif. Hasil studi jangka pendek menunjukkan bahwa ginjal adalah organ target utama pada paparan oral terhadap etilen glikol (WHO, 2002).

B. Dietilen Glikol

Dietilen glikol (CAS No. 111-46-6) memiliki rumus kimia $C_4H_{10}O_3$ (Gambar 2).



Gambar 2. Struktur Kimia Dietilen Glikol

Dietilen glikol larut dengan air, memiliki tekanan uap yang rendah 0,008 hPa pada 25

C, massa molar 106,12 g/mol. Massa jenis 1,12 g/mL. Titik lebur -10,4°C. Titik didih 245,8°C.

Dietilen glikol (DEG) adalah pelarut yang umum digunakan dan bahan dalam berbagai produk komersial, digunakan sebagai agen dehidrasi untuk pemrosesan gas alam; sebagai pelumas dan bahan *finishing* untuk tekstil, komponen dalam minyak rem, pelumas, formulasi antibeku, *wallpaper stripper*, pelarut untuk tinta cetak dan tekstil pewarna, dan digunakan sebagai perantara dalam produksi beberapa resin, trietilen glikol, surfaktan, dan dietilen glikol ester dan eter.

Penggunaan Senyawa Glikol diantaranya untuk:

1. *Anti-freezing and anti-icing additive*
2. *Intermediate in polymer production and chemical reaction*

3. *Solvent or plasticizer for plastic, lacquer, paint and varnish*
4. *Hydraulic, brake, thermal exchange fluids and fuel additive*
5. *Humidifying and plasticizing*
6. *Dehydrating*
7. *Coupling printing inks*
8. *Textile conditioning*
9. *Solvent for dyes in textile and leather finishing*
10. *Agricultural formulation*
11. *General purpose cleaners*
12. *Explosives manufacture*
13. *Electrolytic component*
14. *Humectant*
15. *Water-based coating*
16. *Preservative, rust remover, and disinfectant*

(Marraffa, 2014)

II. Identifikasi Risiko Cemaran Etilen glikol/Dietilen Glikol (DEG) dalam Sirop Obat

Dalam regulasi internasional bahan tambahan yang biasa digunakan dalam produksi sirup obat dianggap aman. Namun, impurities toksik seperti etilen oksida, 1,4-dioksana, etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) biasanya ditemui bergantung pada rute sintetik yang digunakan selama proses sintesis/ polimerisasi. EG dan DEG beracun bagi kesehatan manusia dan ditemukan bersifat nefrotoksik dalam beberapa kasus.

Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) tidak boleh digunakan sebagai bahan tambahan pada produk obat yang diminum. Namun, cemaran EG dan DEG dapat terjadi akibat disengaja maupun tidak.

Pada saat kasus Gagal Ginjal Akut yang terjadi bulan Oktober 2022, persyaratan batas cemaran

EG/DEG pada bahan baku telah diatur dalam Farmakope Indonesia dan/atau standar lain sesuai Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan sebagai standar nasional untuk jaminan mutu semua obat beredar. Namun demikian pengaturan batas cemaran EG/DEG pada produk sirup obat belum dipersyaratkan.

A. Risiko EG/DEG sebagai impurities (pengotor)

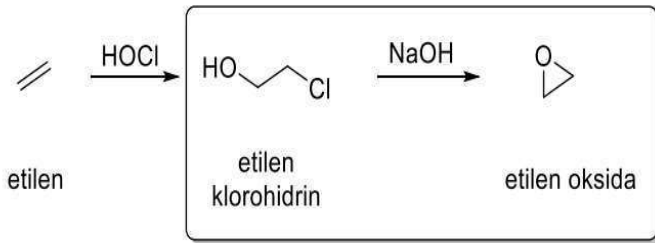
Pada proses pembuatan pelarut seperti gliserin/glisierol, propilen glikol, sorbitol, dan polietilen glikol memiliki risiko adanya pembentukan Etilen Glikol dan Dietilen Glikol sebagai zat pengotor (*impurities*). Dimana dalam prosesnya haruslah didesain sedemikian rupa sehingga cemaran EG/DEG total di akhir proses tidak lebih dari yang sudah ditentukan. Farmakope Indonesia telah mengatur batas

cemaran EG/DEG dalam bahan baku tidak lebih dari 0,1%.

Pemahaman struktur molekul diperlukan untuk dapat memperkirakan jenis reaksi yang dapat terjadi pada senyawa tersebut. Oleh karena itu, pengetahuan sintesis diperlukan untuk mengidentifikasi kemungkinan jenis cemaran yang terbentuk. Selain itu, perlakuan fisika maupun kimiawi selama produksi bahan obat juga mempengaruhi terbentuknya cemaran.

Berikut ini merupakan rute sintesis klasik bahan baku utama etilen glikol:

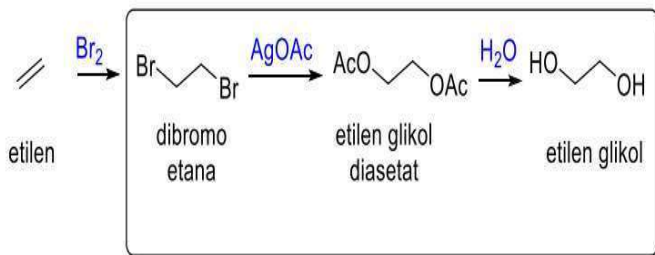
Gambar 3. Rute Sintesis Klasik Bahan Baku Utama Etilen Glikol



A. Wurtz, Justus Liebigs Ann. Chem. 110 (1859) 125 – 128.

Berikut ini merupakan rute sintesis klasik etilen glikol:

Gambar 4. Rute Sintesis Klasik Etilen Glikol



Wurz, A., Ann. 110, 125 (1859); Ann. Chem. Phys. 55, 433 (1859)

Sesuai rekomendasi *Scientific Committee on Food (SCF)* dan *European Food Safety Authority (EFSA)* disebutkan bahwa ambang batas aman atau *Maximum Tolerable Daily Intake (MTDI)* untuk cemaran EG dan DEG adalah sebesar 0,5 mg/kg BB/per hari. Penetapan batas cemaran EG/DEG pada produk jadi dilakukan dengan menilai keamanan kedua senyawa tersebut menggunakan nilai *Tolerable Daily Intake (TDI)* sebesar 0,5 mg/kg Berat Badan (BB)/hari.

B. Risiko EG/DEG sebagai adulterants (pemalsuan)

Secara fisik Etilen Glikol dan Dietilen Glikol memiliki karakteristik yang sama dengan Propilen Glikol yang umum digunakan sebagai pelarut dalam pembuatan sirup obat. Karakteristik Etilen Glikol dan Dietilen Glikol berupa cairan kental, tidak berwarna, dan tidak berbau. Sifat fisik yang tidak berbeda dengan

Propilen Glikol ini menjadikan EG dan DEG menjadi bahan kimia yang digunakan untuk pemalsuan.

Dari segi risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol memiliki bahaya kesehatan jika dikonsumsi di atas batas aman. Paparan Etilen Glikol dan Dietilen Glikol yang berulang pada waktu yang lama dan kadar di atas batas aman dapat menyebabkan kerusakan terhadap organ seperti ginjal dan hati. Paparan Etilen Glikol sebesar 300 mg/kg berat badan per hari juga dapat menyebabkan kerusakan terhadap organ sistem saraf pusat.

Dalam rangka mencegah terjadinya pemalsuan, BPOM telah menerbitkan pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB) untuk eksipien farmasi. Pedoman ini bertujuan untuk mendefinisikan CDOB untuk menjamin kualitas eksipien yang diinginkan dan pencegahan pemalsuan, lebih lanjut untuk mengontrol

kualitas dari titik di mana bahan tersebut ditujukan untuk penggunaan farmasi hingga ke pengguna akhir.

Sebagian besar eksipien diproduksi di luar negeri dengan demikian harus dipastikan transparansi rantai pasokan dan distribusi yang tepat dan dapat dipertanggungjawabkan, misalnya, pabrik harus bertanggung jawab untuk memverifikasi kebenaran sertifikat analisis (CoA) dan data didalamnya. Pengemasan yang baik dan mampu melindungi produk juga direkomendasikan untuk mencegah pemalsuan atau kontaminasi eksipien.

III. Identifikasi *Gap* Dalam Sistem Jaminan Keamanan dan Mutu Obat dari Hulu ke Hilir

Belajar dari kondisi dimana proses pemasukan bahan pelarut yang dikategorikan sebagai barang non lartas, menyebabkan potensi penyalahgunaan karena tidak ada Kementerian/Lembaga yang mengawasi. Hal itu

berisiko terhadap sistem jaminan keamanan dan mutu obat.

Pada saat kasus Kejadian Tidak Diinginkan Gagal Ginjal Akut (KTD GGPA) terjadi, belum ada ketentuan/regulasi yang mengatur mengenai batas cemaran EG/DEG dalam produk obat jadi baik regulasi internasional maupun pada Farmakope Indonesia.

Kondisi maturitas industri farmasi di Indonesia beragam. Perbedaan maturitas IF harus dijadikan dasar untuk kebijakan yang berdampak pada masyarakat luas dan ekonomi. Dengan mempertimbangkan tingkat maturitas industri farmasi masih ada yang perlu ditingkatkan utamanya yang tingkat maturitasnya minimal (24% industri farmasi) maka akan dilakukan prioritas pembinaan untuk kelompok tingkat maturitas ini. Selanjutnya, untuk dapat menggambarkan maturitas industri farmasi yang lebih komprehensif, penilaian

maturitas industri farmasi tidak hanya dari sistem mutu dan penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) namun akan diperluas terkait maturitas terhadap penerapan *Good Registration Management* (Manajemen Registrasi yang Baik), penerapan farmakovigilans, *Good Clinical Practice* (Cara Uji Klinik yang Baik), dan rekam jejak dari surveilans mutu produk.

Pengadaan obat JKN perlu dilakukan berdasarkan MCDA (*Multi Criteria Decision Analysis*) bukan hanya izin edar dan harga obat tetapi juga mempertimbangkan maturitas IF, CPOB, dan sebagainya.

Sistem pelaporan monitoring efek samping obat (MESO) yang belum optimal digunakan oleh tenaga Kesehatan dan Industri Farmasi menyebabkan deteksi, *assessment*, pencegahan, pemahaman terkait efek samping obat, dan permasalahan lain dalam penggunaan

suatu obat menjadi tidak optimal. Hal ini penting untuk menjadi perhatian. Mengingat pengawalan aspek keamanan obat juga menjadi tanggung jawab beberapa *key players*, yaitu Industri Farmasi, sejawat tenaga kesehatan, dan pasien atau masyarakat sebagai pengguna akhir, sehingga perlu upaya-upaya peningkatan kompetensi *pharmacovigilance* yang memadai bagi *key players* tersebut.

Tidak adanya efek jera dari perkara hukum selama ini pada kasus kejahatan obat dan makanan, menyebabkan perlunya koordinasi dengan pihak terkait seperti Kepolisian dan Kejaksaan Agung dalam proses penindakan dan penegakan hukum sehingga dapat memberikan efek jera bagi pelaku kejahatan.

BAB II

MITIGASI RISIKO CEMARAN EG-DEG DALAM SIROP OBAT

World Health Organization mengeluarkan seruan mendesak kepada negara-negara untuk mencegah, mendeteksi, dan merespon insiden produk obat substandar dan dipalsukan. Hal tersebut terkait adanya laporan kasus sirop obat batuk yang dijual bebas untuk anak-anak yang terkontaminasi etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) di beberapa negara. Kasus-kasus tersebut berasal dari setidaknya tujuh negara di dunia dan terkait dengan lebih dari 300 kematian di antara tiga negara tersebut. Sebagian besar adalah anak-anak di bawah usia lima tahun.

Menindaklanjuti seruan tersebut, BPOM melakukan upaya-upaya untuk mencegah, menangani dan melakukan mitigasi risiko dengan bekerja sama berbagai pemangku kepentingan utama yang

terlibat dalam rantai pasokan obat dan bahan obat untuk mengambil tindakan segera dan terkoordinasi.

Dalam penanganan kasus EG/DEG Pemerintah melakukan upaya sebagai berikut:

1. mendeteksi dan menarik dari peredaran produk obat substandar di pasar, baik obat yang telah diidentifikasi dalam peringatan WHO maupun obat-obat yang memiliki potensi menyebabkan penyakit;
2. memastikan bahwa semua produk obat di pasar telah mendapat ijin edar dan diperoleh dari pemasok resmi/berizin;
3. meningkatkan inspeksi berbasis risiko baik di fasilitas produksi dan distribusi sesuai dengan norma dan standar internasional;
4. meningkatkan market surveilans termasuk pengujian bertarget berbasis risiko terhadap obat;
5. memberlakukan dan menegakkan langkah-langkah hukum yang relevan untuk

membantu menanggulangi pembuatan, distribusi dan/atau penggunaan obat-obatan substandar dan palsu.

BPOM memberikan himbauan kepada produsen obat untuk:

1. hanya membeli bahan excipien grade farmasi dari pemasok yang memenuhi syarat sesuai ketentuan perundang-undangan;
2. melakukan kualifikasi pemasok untuk memastikan integritas rantai pasokan.
3. melakukan pengujian komprehensif setelah menerima pasokan dan sebelum digunakan dalam pembuatan produk jadi;
4. memberikan jaminan mutu produk termasuk melalui sertifikat analisis berdasarkan hasil pengujian yang sesuai;
5. menyimpan catatan pembelian bahan, pengujian, pembuatan, dan distribusi dengan akurat, lengkap, dan tepat untuk

memfasilitasi ketertelusuran selama investigasi jika terjadi insiden.

BPOM juga memberikan himbauan kepada pemasok dan distributor produk obat dan bahan obat untuk:

1. selalu memeriksa tanda-tanda pemalsuan dan kondisi fisik obat dan bahan obat lain yang diedarkan dan/atau dijual;
2. menginformasikan kepada otoritas dan/atau pelanggan dalam hal terjadi kekosongan stok atau adanya kelangkaan.
3. hanya mendistribusikan dan/atau menjual obat dan bahan obat yang diizinkan oleh, dan dari sumber yang disetujui oleh, otoritas yang berwenang;
4. menyimpan catatan yang akurat, lengkap dan benar yang berkaitan dengan obat dan distribusi dan/atau penjualannya;
5. melibatkan personil yang kompeten untuk menangani obat-obatan dan memberikan

saran kepada masyarakat tentang penggunaan obat yang tepat.

(WHO, 2023)

Berbagai langkah responsif dan antisipatif yang dilakukan dalam melakukan mitigasi risiko cemaran EG/DEG dalam sirop obat sebagai berikut:

A. Larangan penggunaan EG/DEG sebagai bahan tambahan pada produk obat yang diminum

Karena efek toksiknya yang tinggi, Etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) dilarang digunakan sebagai bahan tambahan pada pembuatan/formula obat. Namun demikian EG dan DEG ini dapat muncul sebagai produk palsu atau sebagai cemaran/*impurities* dalam bahan pembantu pelarut obat, sehingga ditetapkan ambang batas maksimal cemaran EG/DEG dalam bahan pembantu pelarut obat.

Dalam hal ini industri farmasi perlu melakukan verifikasi terhadap kebenaran identitas dari bahan

tambahan sebelum digunakan untuk produksi obat, sehingga dapat menjamin kebenaran identitas bahan tambahan, serta melakukan uji sesuai parameter kualitas sesuai dengan regulasi yang ada, termasuk melakukan pengujian terhadap kadar cemaran EG DEG untuk memastikan bahwa bahan tambahan yang digunakan memiliki kualitas yang tinggi.

B. Perubahan kategori registrasi variasi pada perubahan atau penambahan produsen eksipien

Sebagai tindak lanjut dari hasil analisis gap regulasi, Badan POM dalam mendukung perbaikan sistem jaminan agar keamanan, khasiat, dan mutu obat di peredaran tetap terjaga adalah dengan melakukan penyusunan Rancangan Peraturan Badan POM tentang Perubahan Keempat atas Peraturan Kepala Badan POM Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Penyusunan peraturan ini juga dilakukan untuk menyesuaikan dengan perkembangan ilmu dan teknologi serta penyelarasan dengan regulasi

terkini, sehingga peraturan tetap harmonis dan mampu laksana.

Perubahan ini memuat revisi terhadap Lampiran XVI yang mengatur tentang jenis perubahan, persyaratan, dan kelengkapan dokumen registrasi variasi. Terdapat perubahan kategori registrasi variasi pada perubahan atau penambahan produsen eksipien dari semula Kategori 6 (notifikasi) menjadi Kategori 5 (variasi minor).

Dengan disusunnya Perubahan Keempat atas Peraturan Kepala Badan POM Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat diharapkan dengan perubahan kategori ini pengawalan obat pre market dapat lebih intensif guna memastikan bahwa obat yang akan beredar memiliki kualitas yang baik sesuai dengan peraturan, serta dapat mendukung peningkatan pengawasan serta pengawalan obat beredar yang memenuhi standar dan persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu obat.

C. Penetapan Batas Keamanan Cemaran EG/DEG pada sediaan Obat Sirop dan Simulasi Perhitungan Batas Keamanan EG/DEG pada Sediaan Obat Sirop dengan Metode TDI

Saat ini pengaturan batas cemaran EG/DEG pada produk sirop obat telah diatur dalam Suplemen II Farmakope Indonesia edisi VI yang ditetapkan pada tanggal 6 Januari 2023 melalui Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/14/2023.

Suplemen II FI VI tersebut memuat diantaranya 10 monografi baru yaitu:

- 1) Dietilen glikol monoetil eter
- 2) Dietilen glikol stearat
- 3) Laktitol
- 4) Maltitol
- 5) Larutan maltitol
- 6) Polietilen glikol monometil eter
- 7) Propilen glikol dilaurat
- 8) Larutan sorbitol
- 9) Larutan sorbitol sorbitan
- 10) Larutan sorbitol tanpa hablur

Perubahan terjadi pada pencantuman cemaran EG/DEG pada bagian identifikasi dan ketentuan persyaratan EG/DEG dalam sediaan sirup obat:

1. Persyaratan ambang batas keamanan cemaran (*Tolerable Daily Intake*/TDI) dalam sediaan sirup sebesar 30% TDI etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB/hari.
2. Prosedur analisis pengujian etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan sirup menggunakan metode Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (KG-SM).

Sebagai acuan ambang batas keamanan EG dan DEG, digunakan nilai *Group Tolerable Daily Intake* (grup TDI) sebesar 0,5 mg/kg BB/hari. Nilai ini ditentukan oleh *Commission of The European Communities, Food – Science and Techniques* yang juga diperkuat oleh *European Food Safety Authority* (EFSA). Nilai TDI tersebut kemudian juga disitasi oleh WHO pada dokumen *Technical Report Series*

terkait *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*, 2016, sehingga memiliki legitimasi internasional yang kuat.

D. Penentuan Batas Maksimum Cemar EG-DEG

Sesuai dengan lampiran Cemar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Sirup <482>, batas cemar (BC) EG dan DEG dalam sediaan sirup dalam mg per mL dihitung menggunakan rumus:

$$BC = 0,15 \times BB / V$$

dimana 0,15 adalah 30% TDI dalam mg per kg BB per hari; BB adalah bobot badan dalam kg; dan V adalah asupan total harian sirup dalam mL. Sebagai contoh, untuk sediaan sirup parasetamol dengan aturan pakai untuk anak usia 1-3 tahun dengan berat badan 13 kg, maksimal 3 kali 5 mL per hari atau volume total 15 mL, maka BC EG dan DEG dalam mg per mL adalah:

$$0,15 \text{ (mg/kg BB/hari)} \times 13 \text{ kg} / 15 \text{ mL} = \\ 0,13 \text{ mg/mL}$$

Perhitungan di atas hanya merupakan ilustrasi, Industri Farmasi perlu menghitung batas cemaran dengan berat badan pada rentang usia lainnya dengan memperhatikan aturan pakai pada masing-masing rentang usia tersebut. Batas cemaran yang diambil adalah batas cemaran terkecil berdasarkan hasil perhitungan dari masing-masing rentang usia.

E. Perubahan mekanisme pemasukan Propilen glikol (PG) dan Polietilen glikol (PEG) melalui SKI *post border*

Saat ini PG dan PEG telah dicantumkan di dalam Daftar Bahan Obat dan Makanan yang Dibatasi Pemasukannya ke Dalam Wilayah Indonesia sesuai Peraturan BPOM nomor 26 tahun 2022 dan ketentuan pelaksanaannya melalui Keputusan Kepala BPOM Nomor 246 Tahun 2022 tentang Daftar Bahan Obat dan Makanan yang Dibatasi Pemasukannya ke Dalam Wilayah Indonesia.

Sesuai peraturan tersebut, maka pengawasan pemasukan PG dan PEG dilakukan melalui mekanisme SKI *post border*, dimana Badan POM akan menerima notifikasi pemasukan PG dan PEG dari Lembaga *National Single Window* (LNSW) untuk kemudian dilakukan pengawasan dan verifikasi oleh BPOM.

F. Bahan awal harus diperoleh dari distributor yang ditunjuk oleh produsen bahan awal atau dibeli dari PBF yang tersertifikasi CDOB

Bahan awal **harus** dibeli langsung dari pabrik pembuat, **namun jika tidak memungkinkan**, bahan awal harus diperoleh dari distributor yang ditunjuk oleh produsen bahan awal yang dibuktikan dengan adanya surat penunjukan dari produsen, atau dibeli dari Pedagang Besar Farmasi (PBF) yang tersertifikasi Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB) sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

G. Ketentuan uji cemaran sebagai uji minimal disamping uji identitas yang harus dilakukan per wadah

Kualitas produk farmasi sangat bergantung pada kualitas bahan baku dan bahan aktif. Untuk mengetahui kualitas bahan baku dan bahan aktif dilakukan sampling pada setiap wadah bahan. Cara sampling yang tidak benar akan berpengaruh pada kualitas obat, oleh karena itu penting untuk mengetahui teknik dan metode sampling dalam industri farmasi. Ketentuan terkait keharusan industri farmasi untuk melakukan uji terhadap cemaran sebagai salah satu pengujian minimal, selain uji identitas. Pengujian kesesuaian bahan awal terhadap spesifikasi dilakukan pada setiap kedatangan dan setiap *batch*.

H. Dukungan Ketersediaan Sirup Obat yang Aman Melalui Proses Verifikasi

BPOM mendukung ketersediaan produk sirup obat yang aman melalui proses verifikasi pengujian

mandiri yang dilakukan oleh industri farmasi terhadap bahan baku pelarut dan/ atau produk jadi yang berpotensi mengandung cemaran EG dan DEG. Dengan mengedepankan aspek kehati-hatian dan berdasarkan hasil verifikasi yang telah dilaksanakan, BPOM secara bertahap melakukan proses pelepasan (rilis) produk sirup obat yang aman digunakan sepanjang aturan pakai.

BPOM telah menerbitkan penjelasan secara bertahap, dengan penjelasan terakhir, yaitu Penjelasan BPOM RI Nomor HM.01.1.2.03.23.14 tanggal 31 Maret 2023 tentang Tambahan Daftar Sirup Obat, Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan yang Memenuhi Ketentuan dan Aman digunakan Sepanjang Sesuai Aturan Pakai. Berdasarkan Data Verifikasi Hasil Pengujian Bahan Baku untuk melengkapi informasi, dimana terdapat penambahan sebanyak **257 produk sirup obat** yang telah memenuhi ketentuan dan aman digunakan sepanjang sesuai aturan pakai. Dengan demikian, hingga saat ini terdapat **765 produk sirup**

obat dari 74 Industri Farmasi yang telah memenuhi ketentuan dan aman digunakan sepanjang sesuai aturan pakai dan sebagaimana yang tercantum dalam bit.ly/bpom-sirup-obat-aman.

BAB III

STRATEGI PENCEGAHAN DAN PENINGKATAN PENGAWASAN

A. Penguatan sistem *Pharmacovigilance*

Penguatan dilakukan di semua pihak (sarana pelayanan kesehatan, tenaga kesehatan, industri, dan masyarakat) untuk mendeteksi dini jika terjadi permasalahan Kesehatan termasuk KTD (Kejadian Tidak Diinginkan)/Efek Samping Obat (ESO) sehingga dapat mempercepat penanganan dan mencegah dampak negatif yang lebih luas.

Telah tersedia sistem pelaporan KTD/ESO yang dapat digunakan/dimanfaatkan oleh tenaga kesehatan dan industri farmasi yaitu:

1. secara manual menggunakan formulir kuning yang dapat diunduh pada laman sub site <https://e-meso.pom.go.id>

2. secara elektronik/*online* berbasis web pada pada laman sub site <https://e-meso.pom.go.id>
3. secara elektronik/*online* berbasis android melalui e-MESO *mobile* (dapat diunduh di *playstore* pada *smartphone*)

Peningkatan kerjasama dan kolaborasi dengan lintas sektor sangat penting untuk penguatan farmakovigilans agar dapat berjalan efektif dalam mendukung keselamatan pasien (*patient safety*).

B. Penguatan Jaminan Mutu di Industri Farmasi

Kewajiban produsen/perusahaan untuk penjaminan mutu obat melalui kajian mutu terhadap produknya dan meningkatkan kapasitas infrastruktur pengujian mutu (QC) serta melakukan kualifikasi pemasok.

Industri farmasi yang tidak memiliki kapasitas pengujian yang memadai dapat melakukan pengujian ke laboratorium pihak ketiga (terakreditasi) dan diverifikasi oleh BPOM.

Penguatan jaminan mutu di industri farmasi dilakukan dengan melakukan peningkatan maturitas/ kepatuhan IF terhadap standar dan regulasi, serta peningkatan kemampuan SDM industri farmasi secara berkelanjutan. Biaya dan kelangkaan bahan baku tidak boleh menjadi alasan untuk mengorbankan mutu dan keamanan obat.

C. Pemasukan PG dan PEG

Untuk menjamin PG dan PEG yang digunakan industri farmasi merupakan bahan yang berkualitas dengan level *pharmaceutical grade*, perlu memasukan bahan pelarut tersebut menjadi larangan terbatas (Iartas) BPOM

sehingga pemasukannya wajib dengan Surat Keterangan Impor (SKI) BPOM, hal tersebut telah disepakati lintas sektor, importasi PG dan PEG *pharma grade* menjadi lartas dengan SKI BPOM.

Gap regulasi terkait pengawasan pemasukan *Harmonized System (HS) Code* PG dan PEG ke dalam lartas Badan POM telah ditindaklanjuti dengan menambahkan *HS Code* PG, PEG dan bahan *pharmaceutical grade* lainnya yang dibatasi kadar EG dan DEG seperti Butilen glikol dan *Hydrogenated starch hydrolysate* dalam lampiran Peraturan BPOM nomor 26 tahun 2022 tentang Pengawasan Bahan Obat dan Makanan ke Dalam Wilayah Indonesia dan ketentuan pelaksanaannya yaitu Keputusan Kepala BPOM Nomor 246 Tahun 2022 tentang Daftar Bahan Obat dan Makanan yang Dibatasi Pemasukannya ke dalam Wilayah Indonesia yang ditetapkan dan diundangkan pada 15 November 2022.

Dengan diatur dalam PerBPOM tersebut maka pemasukan bahan PG, PEG dan bahan pelarut *pharmaceutical grade* lainnya yang dibatasi kadar EG dan DEG akan diawasi pemasukannya oleh BPOM melalui mekanisme SKI *Post Border*.

D. Penguatan Pengawasan *Pre-Post Market* dan Penindakan

- i. BPOM melakukan pengawasan *pre-post market* terhadap produk yang diedarkan di Indonesia dengan melakukan pengawasan terhadap khasiat, keamanan dan mutu obat sesuai peraturan yang berlaku.

Penetapan persyaratan batasan cemaran EG/DEG dalam produk sirup obat di Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI. Batas aman untuk cemaran EG/DEG sesuai dengan

Farmakope Indonesia dan standar nasional yang diakui, dimana ambang batas aman atau *Tolerable Daily Intake* (TDI) untuk cemaran EG dan DEG tersebut adalah sebesar 0,15 mg/kg (30% TDI)/ berat badan per hari.

- ii. Kerangka *sampling* dan pengujian berbasis risiko terhadap bahan baku yang mengandung cemaran berbahaya, termasuk EG/DEG.
- iii. Penegakan sanksi administratif dan pidana bagi industri farmasi dan Pedagang Besar Farmasi (PBF) yang melanggar ketentuan sesuai peraturan perundang-undangan.

E. Pemberian informasi/komunikasi kepada masyarakat terkait isu EG dan DEG

BPOM telah mengeluarkan 16 penjelasan publik/siaran pers untuk merespon situasi dan sebagai transparansi kepada publik, yaitu 7 kali pada Oktober 2022 (12, 15, 19, 20, 23, 27, dan 31 Oktober 2022), 3 kali pada November 2022 (6, 9, dan 17 November 2022), 4 kali pada Desember 2022 (1, 7, 22, dan 29 Desember 2022) serta 9 Februari 2023 dan 31 Maret 2023 yang dapat diakses melalui www.pom.go.id.

BPOM telah memerintahkan kepada IF yang terbukti melakukan pelanggaran di bidang obat untuk:

- 1) Menghentikan kegiatan produksi sirop obat;
- 2) Mengembalikan surat persetujuan Izin Edar semua sirop obat;
- 3) Menarik dan memastikan semua sirop obat telah dilakukan penarikan dari peredaran yang meliputi pedagang besar farmasi, apotek, toko obat, dan

fasilitas pelayanan kefarmasian lainnya;

- 4) Memusnahkan semua persediaan (*stock*) sirop obat dengan disaksikan oleh Petugas Unit Pelaksana Teknis (UPT) BPOM dengan membuat Berita Acara Pemusnahan; dan
- 5) Melaporkan pelaksanaan perintah penghentian produksi, penarikan, dan pemusnahan sirop obat kepada BPOM.

Terhadap industri farmasi dan PBF yang melanggar ketentuan juga dilakukan pencabutan sertifikat Cara Produksi Obat yang Baik (CPOB) dan Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).

F. Sistem Pengawasan Obat setelah Kejadian Kasus EG dan DEG

Pada Peraturan Kepala BPOM Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana

Registrasi Obat terdapat ketentuan mengenai tanggung jawab pemastian integritas data dan konsistensi penjaminan produk oleh industri farmasi, khususnya pada pasal 32 dan pasal 61. Pendaftar bertanggung jawab atas kebenaran dan keabsahan informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi. Jika terdapat perubahan data dan/atau informasi produk harus dilaporkan untuk mendapatkan persetujuan Kepala BPOM. Selama obat diedarkan, pemilik izin edar obat wajib melakukan pemantauan khasiat, keamanan, dan mutu untuk kemudian melaporkan hasilnya kepada BPOM.

Dalam penjaminan mutu bahan baku, industri farmasi wajib mengacu pada Pedoman CPOB, antara lain:

- a. Pengawasan Mutu Terhadap Bahan Baku Obat

Industri farmasi bertanggung jawab atas pengujian bahan awal sebagaimana dijelaskan dalam dokumen registrasi.

b. Kualifikasi Pemasok dalam Pemastian Mutu dan Integritas Rantai Pasok

Industri farmasi harus melakukan seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan baku obat, beserta pembelian dan penerimaannya, dalam memastikan mutu dan integritas rantai pasok terjaga.

Apabila dalam inspeksi fasilitas produksi terdapat temuan yang berpotensi menghasilkan produk yang Tidak Memenuhi Syarat (TMS) atau mengakibatkan produk yang TMS maka temuan tersebut ditetapkan sebagai Kategori Kritis yang dapat diberikan sanksi administratif. Sanksi tersebut berupa pencabutan sertifikat CPOB, yang diikuti dengan pencabutan NIE obat.

Dalam rangka penanganan bahan baku, PBF wajib mengacu pada Pedoman CDOB, antara lain:

a. Pemastian Integritas Rantai Pasok

Fasilitas distribusi harus memastikan bahwa mutu obat dan/atau bahan obat dan integritas rantai distribusi dipertahankan selama proses distribusi. Investigasi secara komprehensif harus dilakukan jika terdapat informasi atau adanya keluhan terhadap obat dan/atau bahan obat yang diterima untuk mengetahui potensi permasalahan yang lebih besar.

b. Pemastian Mutu Bahan Baku melalui Pengendalian Distribusi

Fasilitas distribusi harus memperoleh pasokan bahan obat dari pemasok yang mempunyai izin. Harus dilakukan

kualifikasi yang tepat sebelum pengadaan dilaksanakan. Pemilihan pemasok, termasuk kualifikasi dan persetujuan penunjukannya, merupakan hal operasional yang penting. Kerjasama yang dilakukan harus dituangkan dalam dokumen *quality agreement* yang mengatur tanggung jawab, kewajiban dan hal oleh masing-masing pihak jika terdapat permasalahan mutu bahan baku.

Apabila dalam inspeksi fasilitas distribusi terdapat temuan yang menunjukkan terjadinya penyimpangan peredaran bahan obat dari/ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan, termasuk menyebabkan obat TMS beredar maka temuan tersebut ditetapkan sebagai kategori kritis yang dapat diberikan sanksi administratif. Sanksi administratif terhadap temuan kritikal berupa Penghentian Sementara Kegiatan atau pencabutan sertifikat CDOB.

Jalur distribusi obat perlu dilakukan pengawalan karena jalur yang panjang dan banyak pihak yang terlibat sehingga perlu dipastikan bahwa penjagaan mutu obat dilakukan dengan mengacu pada prinsip CDOB.

Pengujian mutu obat sebelum diedarkan dilakukan oleh Industri Farmasi dan BPOM mengawal mutu obat melalui evaluasi terhadap dokumen mutu obat saat pendaftaran. Selanjutnya BPOM akan mengawal integritas obat di sepanjang jalur distribusi, pada saat obat mulai keluar dari industri farmasi hingga digunakan masyarakat, serta melakukan sampling dan pengujian berbasis risiko. Pengawasan mutu obat dilakukan oleh UPT BPOM di seluruh Indonesia. Sampling obat dilakukan di fasilitas distribusi dan pelayanan kefarmasian berdasarkan analisis risiko.

Risiko penggunaan obat yang belum terdeteksi selama proses uji klinik tersebut, dapat diidentifikasi dan dikarakterisasi melalui farmakovigilans. Farmakovigilans adalah suatu keilmuan dan aktivitas tentang deteksi, penilaian (*assessment*), pemahaman dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.

Keberhasilan penerapan farmakovigilans memerlukan keterlibatan dari berbagai pihak (*key players*), antara lain: Pemerintah, Tenaga Kesehatan, Industri Farmasi, Masyarakat, Akademisi.

Pasien yang mengalami Kejadian Tidak Diinginkan/Efek Samping Obat (KTD/ESO) dapat melaporkan kejadian tersebut kepada tenaga kesehatan. Selanjutnya tenaga kesehatan dapat melaporkan KTD/ESO tersebut kepada industri farmasi pemilik produk atau langsung melaporkan kepada BPOM secara *online* pada *subsite* e-meso.pom.go.id

atau aplikasi e-*MESO Mobile* berbasis *android*, atau secara manual menggunakan *form* kuning kemudian dikirimkan melalui email ke pv-center@pom.go.id atau pos ke alamat Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, BPOM. Selanjutnya laporan KTD/ESO akan dievaluasi oleh BPOM dan dilaporkan ke *WHO-Uppsala Monitoring Centre (UMC)*.

BPOM mengimbau kepada tenaga Kesehatan agar melaporkan setiap KTD yang terjadi pada pasien ke BPOM melalui aplikasi e-MESO.

BAB IV

PENUTUP

Dalam penanganan dan pengendalian kasus cemaran EG/DEG dalam produk sirup, BPOM telah melakukan langkah-langkah responsif dan profesional berbasis ilmiah termasuk melakukan verifikasi untuk merilis produk sirup yang aman dan bermutu dalam mendukung akses dan ketersediaan produk di masyarakat.

Sesuai dengan ketentuan internasional, industri farmasi sebagai pemegang izin edar produk (*marketing authorization holder/ product license holder*) bertanggung jawab terhadap mutu, keamanan dan khasiat produk sejak diproduksi hingga di peredaran dengan mematuhi ketentuan, standar dan regulasi yang berlaku.

CPOB dan CDOB merupakan sistem mutu krusial dalam upaya mempertahankan mutu dan integritas produksi dan distribusi obat di setiap rantai produksi dan distribusi mulai dari industri farmasi hingga fasilitas pelayanan kefarmasian meliputi apotek, rumah sakit, klinik, pusat kesehatan masyarakat dan toko obat. Dengan demikian, penerapan CPOB oleh industri farmasi dan CDOB oleh PBF dimaksudkan untuk memastikan bahwa khasiat, keamanan, dan mutu produk obat di sepanjang jalur produksi dan distribusi tetap dipertahankan sesuai dengan karakteristik produk obat yang telah disetujui untuk beredar.

DAFTAR PUSTAKA

Anderson IB. *Ethylene Glycol and Other Glycols*. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, Kim-Katz SY, Wu AB. eds. *Poisoning & Drug Overdose*, 7e. McGraw Hill; 2017, P238.

A. Wurtz, *Jusrus Liebigs Ann.Chem.*110(1859) 125-128.

A. Wurtz, *Jusrus Liebigs Ann.Chem.Phys.* 55, 443 (1859).

CDC. *Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity*.
<https://www.atsdr.cdc.gov>.
https://www.atsdr.cdc.gov/csem/ethylene-propylene-glycol/regulations_guidelines.html

CDC. *Ethylene Glycol: Systemic Agent*. www.cdc.gov.
https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750031.html#:~:text=DESCRIPTION%3A%20Ethylene%20glycol%20is%20a,also%20be%20a%20pharmaceutical%20vehicle.

European Medicines Agency. *ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvent*. www.ema.europa.eu.
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r8-residual-solvents-scientific-guideline>

Hess, Robert et al. *Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data*. National Library of Medicine, PubMed (2004) Dec;78(12):671-80

<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.13835235.html>

JM Marraffa, Upstate NY Poison Center, Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA, 2014



Badan POM
Jl. Percetakan Negara 23
Jakarta Pusat 10560

☎ 021 4244691

✉ halobpom@pom.go.id

🌐 www.pom.go.id

🐦 [@bpom_ri](https://twitter.com/bpom_ri)

📘 BPOM RI

ISBN 978-602-415-132-4 (PDF)

