



BIRO PENGAWALAN FARMASEUTIKAL KEBANGSAAN  
NATIONAL PHARMACEUTICAL CONTROL BUREAU  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
Ministry of Health Malaysia  
Lot 36 Jalan Universiti  
46200 Petaling Jaya  
Selangor Darul Ehsan  
MALAYSIA



Tel. : +603-7883 5400  
Faks (Fax) : +603-7956 2924  
Laman Web (Web) : www.bpfk.gov.my

Ruj. Kami: ( 29 ) dlm. BPFK/PPP/07/25 Jld. 1

Tarikh : 17 OCT 2017

## SEMUA PEMEGANG PENDAFTARAN

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

Tuan/ Puan,

#### PERATURAN-PERATURAN KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984

**ARAHAN PENGARAH KANAN PERKHIDMATAN FARMASI BILANGAN 24 TAHUN 2017:  
DIREKTIF UNTUK SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI FLUCONAZOLE:  
PENGEMASKINIAN SISIP BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT UNTUK  
PENGGUNA (RIMUP) DENGAN MAKLUMAT KESELAMATAN BAHARU BERKAITAN  
RISIKO *SPONTANEOUS ABORTION* SERTA MEMPERKUKUHKAN MAKLUMAT  
KESELAMATAN BERKAITAN *MULTIPLE CONGENITAL ABNORMALITIES* DAN  
PENGGUNAAN DALAM KALANGAN IBU MENYUSU**

Adalah saya merujuk kepada Arahan Bilangan 24 Tahun 2017 oleh Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi.

2. Dimaklumkan bahawa Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi, Kementerian Kesihatan Malaysia dalam Arahan Bilangan 24 Tahun 2017 telah bersetuju untuk menambah maklumat keselamatan baharu berkaitan risiko *spontaneous abortion* serta memperkukuhkan maklumat keselamatan berkaitan *multiple congenital abnormalities* dan penggunaan dalam kalangan ibu menyusu bagi semua produk yang mengandungi fluconazole seperti pada surat arahan Bil. (29)BPFK/PPP/07/25 Jld. 1.

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

Sekian, terima kasih.

**"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"**

Saya yang menurut perintah,

**DR RAMLI ZAINAL (RPh 1045)**

Pengarah Regulatori Farmasi  
Bahagian Regulatori Farmasi Negara  
Kementerian Kesihatan Malaysia

ra/nb/PPP/NPRA/091017

**SITI AIDA ABDULLAH**  
Timbalan Pengarah  
Pusat Pembangunan Organisasi  
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan  
Kementerian Kesihatan Malaysia



Certified to ISO 9001 : 2008  
Cert. No. AR 2293



Member of  
Pharmaceutical Inspection  
Cooperation Scheme



Non Member Adherence to  
Mutual Acceptance  
of Data for GLP



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

**BILANGAN 24 TAHUN 2017**

**DIREKTIF UNTUK SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI FLUCONAZOLE:  
PENGEMASKINIAN SISIP BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT  
UNTUK PENGGUNA (RiMUP) DENGAN MAKLUMAT KESELAMATAN  
BAHARU BERKAITAN RISIKO *SPONTANEOUS ABORTION* SERTA  
MEMPERKUKUHKAN MAKLUMAT KESELAMATAN BERKAITAN *MULTIPLE  
CONGENITAL ABNORMALITIES* DAN PENGGUNAAN DALAM KALANGAN  
IBU MENYUSU**

**TUJUAN**

**1.1** Arahan ini dikeluarkan oleh Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi di bawah Peraturan 29 (1) Peraturan-peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik 1984.

**1.2** Arahan ini ditujukan kepada semua pemegang pendaftaran semua produk yang mengandungi fluconazole bagi mengemaskini sisip bungkusan dan risalah maklumat ubat untuk pengguna (RiMUP) dengan maklumat keselamatan baharu berkaitan risiko *spontaneous abortion* serta memperkukuhkan maklumat keselamatan berkaitan *multiple congenital abnormalities* dan penggunaan dalam kalangan ibu menyusu.

**LATAR BELAKANG**

**2.1** Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) dalam mesyuarat kali ke **316** pada **3 Oktober 2017** telah membuat keputusan bagi semua produk yang mengandungi fluconazole untuk mengemaskini sisip bungkusan dan risalah maklumat ubat untuk pengguna (RiMUP) dengan maklumat keselamatan baharu berkaitan risiko *spontaneous abortion* serta memperkukuhkan maklumat keselamatan berkaitan *multiple congenital abnormalities* dan penggunaan dalam kalangan ibu menyusu.



## PELAKSANAAN

3.1 Oleh itu arahan – arahan berikut perlu dipatuhi untuk semua produk yang mengandungi fluconazole seperti berikut:-

### 3.1.1 Sisip bungkusan

#### **Pada bahagian *Pregnancy and Lactation*:**

##### *Use During Pregnancy*

*There have been reports of spontaneous abortion and congenital abnormalities in infants whose mothers were treated with 150mg of fluconazole as a single or repeated dose in the first trimester.*

*Use in pregnancy should be avoided except in patients with severe or potentially life-threatening fungal infections in whom <product name> may be used if the anticipated benefit outweighs the possible risk to the fetus. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus.*

*Effective contraceptive measures should be considered in women of child-bearing potential and should continue throughout the treatment period and for approximately 1 week (5 to 6 half-lives) after the final dose.*

*There have been reports of multiple congenital abnormalities in infants whose mothers were treated with high-dose (400mg/day to 800mg/day) fluconazole therapy for coccidioidomycosis (an unapproved indication). The relationship between fluconazole use and these events is unclear. Adverse fetal effects have been seen in animals only at high-dose levels associated with maternal toxicity. There were no fetal effects at 5 mg/kg or 10 mg/kg; increases in fetal anatomical variants (supernumerary ribs, renal pelvis dilation) and delays in ossification were observed at 25 mg/kg and 50 mg/kg and higher doses. At doses ranging from 80 mg/kg (approximately 20-60 times the recommended human dose) to 320 mg/kg, embryoletality in rats were increased and fetal abnormalities included wavy ribs, cleft palate and abnormal craniofacial ossification.*

*Case reports describe a distinctive and a rare pattern of birth defects among infants whose mothers received high dose (400-800mg/day) fluconazole during most or all of the first trimester of pregnancy. The features seen in these infants include brachycephaly, abnormal facies, abnormal calvarial development, cleft palate, femoral bowing, thin ribs and long bones, arthrogryposis, and congenital heart disease.*

### Use During Lactation

*Fluconazole is found in human breast milk at concentrations similar to plasma. Breast-feeding may be maintained after a single dose of 150mg fluconazole. Breast-feeding is not recommended after repeated use or after high-dose fluconazole.*

### 3.1.2 Risalah Maklumat Ubat Untuk Pengguna (RiMUP)

#### **Pada bahagian *Before you use <product name>***

*Inform your doctor if you have such conditions:*

- *Pregnant or planning to become pregnant*  
*<Product name> may cause harm to your unborn baby. You should not take <product name> while you are pregnant unless your doctor has told you to. Inform your doctor if you are pregnant or planning to become pregnant.*  
*If you are a woman of child-bearing potential, avoid becoming pregnant during treatment. Use effective contraception during treatment and for 1 week after treatment.*
- *Breast-feeding*  
*<Product name> is excreted in human breast milk, hence its use in nursing mothers is not recommended. However, breast-feeding may be maintained if you took a single dose of <product name> 150mg. Breast-feeding is not recommended after a high dose (more than 150 mg) or repeated use of <product name>.*

4. Tarikh pelaksanaan keperluan mengemaskini maklumat berkenaan pada semua produk yang mengandungi fluconazole bagi:

(a) Permohonan baru dan produk yang sedang dalam proses penilaian : **1 November 2017**

(b) Produk berdaftar : **1 Mei 2018**

5. Permohonan pindaan pada sisip bungkusan dan RiMUP bagi produk berdaftar perlu dikemukakan sebagai permohonan variasi.

6. Tarikh kuat kuasa arahan ini ialah mulai **1 November 2017.**

**“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”**

  
(**DR. SALMAH BT. BAHRI**) RPh. 783  
Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia

**MOHD YUNOS BIN SHAARI, RPh 1079**  
Bengarah  
Lembaga Farmasi Malaysia  
Kementerian Kesihatan Malaysia

ra/nb/PPP/NPRA/061017

- s.k.
1. Pengarah Regulatori Farmasi  
Bahagian Regulatori Farmasi Negara  
Kementerian Kesihatan Malaysia.
  2. Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi  
Bahagian Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia.
  3. Pengarah Penguatkuasa Farmasi  
Bahagian Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia