

BAHAGIAN PERKHIDMATAN FARMASI
KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA
Lot 36, Jalan Universiti, 46350 Petaling Jaya, Selangor Malaysia



Ruj. Tuan :

Ruj. Kami : **KKM-55/BPF/103/001/09Jld.15 (1)**

Tarikh : **18 September 2012**

Pengarah
Bahagian Pembangunan Kesihatan Keluarga
Kementerian Kesihatan Malaysia
Aras 7 & 8, Blok E10, Kompleks E
Pusat Pentadbiran Kerajaan Persekutuan
62590 WILAYAH PERSEKUTUAN PUTRAJAYA

Pengarah
Bahagian Amalan Perubatan
Kementerian Kesihatan Malaysia
Aras 2 – 3 & 7, Blok E1, Kompleks E
Pusat Pentadbiran Kerajaan Persekutuan
62590 WILAYAH PERSEKUTUAN PUTRAJAYA



President
Obstetrical & Gynaecological Society of Malaysia,
Suite A-05-10, Plaza Mont Kiara,
No. 2, Jalan Kiara, Mont Kiara,
50480 KUALA LUMPUR

YBhg To' Puan/ Tuan,

**SURAT PEKELILING BERKAITAN UBAT MISOPROSTOL UNTUK KEGUNAAN
OBSTETRIK DAN GINEKOLOGI**

Saya dengan hormatnya merujuk kepada perkara di atas.

2. Bersama-sama ini dilampirkan dua surat pekeliling daripada Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi, KKM berkaitan penggunaan ubat misoprostol iaitu:

- i) Penggunaan Ubat-ubat Off-label untuk Indikasi Obstetrik dan Ginekologi (O&G) di Fasiliti KKM (Lampiran A)
- ii) Amaran *Uterine Rupture With Previous Caesarean Section* Berkaitan Penggunaan Misoprostol Untuk Indikasi *Induction Of Labour* (Lampiran B)

3. Sehubungan dengan itu, sukacita sekiranya pihak YBhg To' Puan/Tuan dapat mengambil tindakan yang sewajarnya bagi memastikan garis panduan serta amaran tersebut dipatuhi.

5. Segala kerjasama daripada YBhg To' Puan/Tuan amatlah dihargai.

Sekian, terima kasih.

"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"

Saya yang menurut perintah,



(DR. SALMAH BINTI BAHRI)
Pengarah Amalan & Perkembangan Farmasi
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

FAMY/mh



BAHAGIAN PERKHIDMATAN FARMASI
KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA
Lot 36, Jalan Universiti, 46350 Petaling Jaya, Selangor Malaysia

LAMPIRAN A



SIRIM
CERTIFIED TO MS ISO 9001:2005
Reg No: AR 3596

Ruj. Tuan :

Ruj. Kami : KKM-55/BPF/103/001/09Jld.12(44)

Tarikh : 18 Mac 2011

Semua Ahli Panel Kajisemula Senarai Ubat-ubatan
Kementerian Kesihatan Malaysia

Semua Pengerusi JKK Ubat-ubatan KKM

Pengarah
Bahagian Perkembangan Perubatan
Kementerian Kesihatan Malaysia

Pengarah
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia

Semua Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi)

Ketua Pegawai Farmasi
Hospital Kuala Lumpur

YBhg Datuk/ Dato'/ Datin/ Tuan/ Puan,

**Penggunaan Ubat-ubat *Off-label* untuk Indikasi Obstetrik dan Ginekologi (O&G)
di Fasiliti KKM**

Dengan hormatnya saya merujuk perkara di atas.

2. Sukacita dimaklumkan bahawa Mesyuarat Panel Kajisemula Senarai Ubat KKM Bil. 3/2010 yang telah diadakan pada 11 November 2010 telah meluluskan penggunaan secara *off-label* dalam rawatan O&G untuk 6 jenis ubat seperti berikut:

- i. *Tocolytic Agents in Preterm Labour*
 - a. Terbutaline 0.5 mg/ml injection
 - b. Salbutamol 5 mg/5ml injection
 - c. Nifedipine 10 mg tablet
 - d. Terbutaline 2.5 mg tablet
 - e. Salbutamol 2 mg tablet
- ii. Misoprostol 200 mg tablet *for the management of stable first trimester Miscarriages < 13 weeks*

3. Bersama-sama ini disertakan garis panduan pemberian ubat-ubatan tersebut kepada pesakit (Lampiran 1) untuk makluman dan tindakan YBhg Datuk/ Dato'/ Datin/ Tuan/ Puan.

4. Dimaklumkan juga bahawa penggunaan ubat-ubat tersebut hendaklah dimulakan oleh pakar O&G yang bertugas di Kementerian Kesihatan Malaysia sahaja.

5. Sehubungan dengan itu, mohon kerjasama Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi) untuk menyampaikan maklumat ubat-ubatan yang tersebut di atas kepada semua Ketua Jabatan O&G di hospital/ institusi di negeri masing-masing.

6. Segala kerjasama yang diberikan amat dihargai dan didahului dengan ucapan terima kasih.

Sekian, terima kasih.

'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'

Saya yang menurut perintah,



(DATO' EISAH BINTI A. RAHMAN)
Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi,
Kementerian Kesihatan Malaysia.

DOSING GUIDELINES FOR THE OFF-LABEL USE OF DRUGS IN OBSTETRIC AND GYNAECOLOGY

YEAR 2011

Obstetric And Gynaecology
Therapeutic Drug Working Committee
MINISTRY OF HEALTH, MALAYSIA

TABLE OF CONTENT

	Page
1. Dosing Guidelines for the Off-Label Use of Tocolytic Agents in Preterm Labour	
1.1 Aim of tocolysis	1
1.2 Contraindications of tocolysis	1
1.3 Prerequisites for starting tocolysis	1
1.4 Tocolytic agent / regime	1
1.4.1 Terbutaline Sulphate Infusion Regime (Terbutaline Sulphate Inj 0.5mg/ml)	1
1.4.2 Salbutamol Infusion Regime (Salbutamol Inj. 5mg/5ml)	2
1.4.2.1 Monitoring for Beta-Agonist Infusion Regimen	2
1.4.2.2 Complications	3
1.4.2.3 Cessation of tocolysis	3
1.4.3 Nifedipine 10mg Tablet	3
1.4.4 Terbutaline 2.5mg Tablet	3
1.4.5 Salbutamol 2mg Tablet	3
1.5 Maintenance treatment after threatened preterm labour	3
1.6 Care after tocolysis	3
2. Dosing Guidelines for the Use of Misoprostol 200mcg Tablet in the Management of Stable First Trimester Miscarriages < 13 weeks	4
3. Reference	5

1. DOSING GUIDELINES FOR THE OFF-LABEL USE OF TOCOLYTIC AGENTS IN PRETERM LABOUR

1.1 Aim of tocolysis

- i. To allow time for completion of antenatal steroid therapy (24 hour from 1st dose)
- ii. In-utero transfer to another hospital for the benefit of the fetus (ventilator)

1.2 ContraIndications of tocolysis

- i. Chorioamnionitis
 - ii. Intrauterine death
 - iii. Fetal abnormality / fetal distress
 - iv. Maternal cardiac disease
 - v. Hyperthyroidism
 - vi. Advanced labour (os > 5cm)
 - vii. Antepartum haemorrhage
 - viii. Hypertension
 - ix. Diabetes mellitus
- } To discuss with specialist

1.3 Prerequisites for starting tocolysis

- i. Normal viable fetus
- ii. No maternal medical contraindication for labour suppression
- iii. Normal maternal ECG
- iv. Baseline random blood sugar level (RBS)
- v. Baseline serum electrolytes (BUSE)
- vi. CTG if gestation > 32 weeks

1.4 Tocolytic agent / regime

1.4.1 Terbutaline Sulphate Infusion Regime (Terbutaline Sulphate Inj 0.5mg/ml)

- Increase infusion every 15 minutes
- Maximum infusion rate 80 drops per minute (240ml/hr)

Terbutaline Dosage (mcg/min)	Infusion syringe pump 2.5mg (5ml) + 45ml Dextrose 5% or Normal Saline		Dropmat 2.5mg (5ml) + 500ml Dextrose 5% or Normal Saline	
	Drop per minute (dpm)	ml/hr	Drop per minute (dpm)	ml/hr
2.5	1	3	10	30
5	2	6	20	60
7.5	3	9	30	90

Terbutaline Dosage (mcg/min)	Infusion syringe pump 2.5mg (5ml) + 45ml Dextrose 5% or Normal Saline		Dropmat 2.5mg (5ml) + 500ml Dextrose 5% or Normal Saline	
	Drop per minute (dpm)	ml/hr	Drop per minute (dpm)	ml/hr
10	4	12	40	120
12.5	5	15	50	150
15	6	18	60	180
17.5	7	21	70	210
20	8	24	80	240

1.4.2 Salbutamol Infusion Regime (Salbutamol Inj. 5mg/5ml)

- At the rate of 10-45mcg/min increased at intervals of 10 minutes until evidence of patient response as shown by reduction of strength, frequency or duration of contractions: maintain rate for 1 hour after contractions stopped, the gradually reduce by 50% every 6 hours (Available in MOH Drug Formulary)

Salbutamol Dosage (mcg/min)	Infusion syringe pump 5mg (5ml) + 45ml Dextrose 5% or Normal Saline		Dropmat 5mg + 500ml Dextrose 5% or Normal Saline	
	Drop per minute (dpm)	ml/hr	Drop per minute (dpm)	ml/hr
10	2	6	20	60
15	3	9	30	90
20	4	12	40	120
25	5	15	50	150
30	6	18	60	180
35	7	21	70	210
40	8	24	80	240
45	9	27	90	270

1.4.2.1 Monitoring for Beta-Agonist Infusion Regimen

- Maternal blood pressure every 10 minutes (Salbutamol) or 15 minutes (Terbutaline), inform doctor if $\leq 90/60$ mmHg
- Pulse rate (every 10 or 15 minutes), inform doctor if > 120 bpm
- Maternal temperature every 4 hourly
- Contraction every $\frac{1}{2}$ hourly
- Auscultation of lungs every 4 hourly
- Continuous cardiac monitoring
- Random blood sugar / glucometer 4-6 hourly
- BUSE 4-6 hourly
- Fetal Heart Rate monitoring

- Input / Output charting

1.4.2.2 Complications

- Fetal tachycardia
- Palpitation
- Headache
- Maternal Tachycardia
- Maternal Hypotension
- Maternal Pulmonary edema
- Hypokalaemia
- Hyperglycemia

1.4.2.3 Cessation of tocolysis

- Symptoms of intolerance (e.g. palpitation, severe tremor, chest pain, vomiting, severe headache and restlessness)
- Maternal heart rate > 120 bpm
- Maternal SBP < 90mmHg or DBP < 60mmHg
- Sign & Symptoms of pulmonary oedema
- FHR > 160bpm
- Maternal Hypokalaemia
- Uterine contractions persist despite maximum infusion for 6-8 hours

1.4.3 Nifedipine 10mg Tablet

- Oral: 20mg given as a stat dose followed by another 20mg in 30 minutes if contractions persist (max 40mg in the first hour)
- Maintenance; Oral: 20mg 6-8 hourly, 6-8 hour of the last dose for 72 hours

1.4.4 Terbutaline 2.5mg Tablet

Oral: 2.5-10mg every 4-6 hour if indicated and tolerated

1.4.5 Salbutamol 2mg Tablet

Oral: 4mg 3-4 times daily

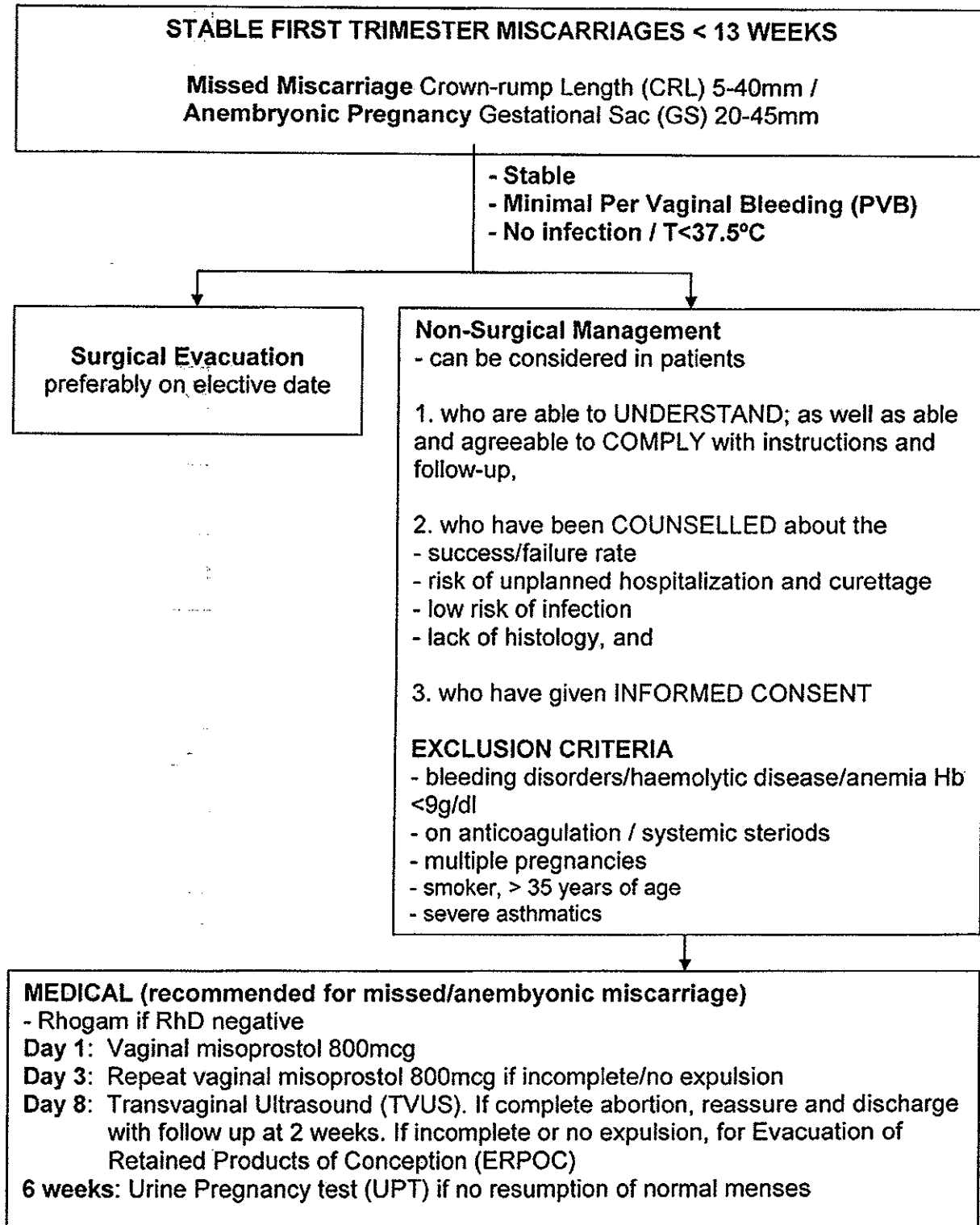
1.5 Maintenance treatment after threatened preterm labour

Maintenance tocolysis is not recommended for routine practice

1.6 Care after tocolysis

- Bed rest for 24-48 hours after infusion and discharged after 72 hours, of no contractions
- Vital signs / FHR and uterine activity are done hourly for 6-12 hours
- If patient goes into labour, to discuss with the neonatologist regarding possibility of delivery

2 DOSING GUIDELINES FOR THE USE OF MISOPROSTOL 200MCG TABLET IN THE MANAGEMENT OF STABLE FIRST TRIMESTER MISCARRIAGES < 13 WEEKS



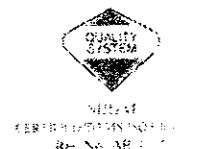
3 REFERENCE

- i. Guidelines and Protocols, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Kuala Lumpur
- ii. MIMS Malaysia
- iii. MOH Drug Formulary 2009
- iv. Zhang et al. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure, NEJM, 2005, vol. 353 no. 8.
- v. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement C-Obs 12. The use of Misoprostol in obstetrics and gynaecology. Current: Nov 2010.



PHARMACEUTICAL SERVICES DIVISION
MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA
Lot 36, Jalan Universiti, 46350 Petaling Jaya, Selangor Malaysia

LAMPIRAN B



Your Ref :

Our Ref :

KKM-55/BPF/103/001/09Jld.14(39)

Date :

12 Januari 2012

SEPERTI SENARAI EDARAN

YBhg Dato' Sri/ Datuk/ Dato'/ Datin/ Tuan/ Puan,

**AMARAN UTERINE RUPTURE WITH PREVIOUS CAESAREAN SECTION
BERKAITAN PENGGUNAAN MISOPROSTOL UNTUK INDIKASI INDUCTION OF
LABOUR**

Saya dengan hormatnya merujuk kepada perkara di atas.

2. Adalah dimaklumkan bahawa indikasi untuk tablet misoprostol 200 mcg (MAL19890225AR) yang telah diluluskan oleh Pihak Berkuasa Kawalan Dadah adalah *healing of duodenal ulcer and gastric ulcers*. Penggunaan selain daripada indikasi tersebut (*off-label*) adalah tidak dibenarkan dan perlu mendapat kelulusan khas Ketua Pengarah Kesihatan Malaysia.

3. Indikasi *off-label* untuk tablet misoprostol yang telah diluluskan oleh Mesyuarat Panel Kajisemula Senarai Ubat KKM yang dipengerusikan oleh Ketua Pengarah Kesihatan Malaysia adalah *for the management of stable first trimester miscarriages < 13 weeks*. Namun demikian, penggunaan indikasi ini hanya untuk fasiliti KKM dan dikawal mengikut prosedur yang ketat.

... 4. Bahagian ini juga telah dimaklumkan bahawa terdapat indikasi *off-label* lain yang digunakan oleh pengamal perubatan O&G iaitu *induction of labour* dimana indikasi ini sering dikaitkan dengan kesan *uterine rupture with previous caesarian section*. Kesan ini telah ditekankan di dalam pelbagai sumber seperti garis panduan klinikal daripada *Royal College of O&G* (Lampiran A), *America College of O&G* (Lampiran B), *World Health Organisation* (Lampiran C), *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (Lampiran D), jurnal (Lampiran E, F, G, H) dan Penilaian Teknologi Kesihatan, KKM (Lampiran I).

5. Sehubungan itu, Jawatankuasa Kerja Ubat-ubatan Obstetrik dan Ginekologi, Kementerian Kesihatan Malaysia telah menyarankan agar amaran *uterine rupture with previous caesarean section* berkaitan penggunaan misoprostol untuk indikasi *induction of labour* ini dipanjangkan kepada semua pengamal perubatan O&G sama ada di sektor kerajaan mahupun swasta.

Correspondence Address

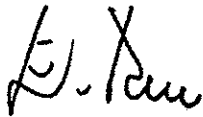
Locked Bag No. 924 Pejabat Pos Jalan Sultan, 46790 Petaling Jaya, Selangor, Malaysia
Tel: 603-78413200 / 3320 Fax: 603-79682222 <http://www.pharmacy.gov.my>

6. Kerjasama YBhg Dato' Sri/ Datuk/ Dato'/ Datin/ Tuan/ Puan adalah diminta untuk menyampaikan maklumat di atas kepada semua pengamal perubatan O&G di bawah jagaan masing-masing.

Sekian, terima kasih.

'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'

Saya yang menurut perintah,



(DATO' EISAH BINTI A. RAHMAN)
Pengarah Kanan Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

SENARAI EDARAN

1. Semua Ahli Panel Kajisemula Senarai Ubat-ubatan
Kementerian Kesihatan Malaysia
2. Pengarah
Bahagian Perkembangan Perubatan
Kementerian Kesihatan Malaysia
3. Pengarah
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan
Kementerian Kesihatan Malaysia
4. Semua Pengarah Kesihatan Negeri
5. Ketua Pengarah Perkhidmatan Kesihatan
Bahagian Perkhidmatan Kesihatan
Markas Angkatan Tentera Malaysia
Tingkat 15, Bangunan KUB.com
Jalan Yap Kwan Seng
50634 Kuala Lumpur
6. Pengarah
Pusat Perubatan Universiti Malaya
Lembah Pantai
59100 Kuala Lumpur
(u.p Ketua Pegawai Farmasi)
7. Pengarah
Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Yaacob Latif
Bandar Tun Razak
56000 Cheras, Kuala Lumpur
(u.p Ketua Pegawai Farmasi)
8. Pengarah
Hospital Universiti Sains Malaysia
Jalan Raja Perempuan Zainab II
16150 Kubang Kerian
Kelantan Darul Naim
9. Presiden
Persatuan Perubatan Malaysia
Tingkat 4, Bangunan MMA
124 Jalan Pahang
53000 Kuala Lumpur
10. Presiden
Persatuan Hospital Swasta Malaysia
No. 43, Tingkat 2
Jalan Memanda 9, Ampang Point
68000 Ampang
Selangor