

Pengawasan Mutu Terhadap Penarikan Valsartan akibat Pencemaran Obat

Farahgivta Aulia^{1,*}, Sativa Pradnya Swasti¹, Feby Kurnia¹, Satya Adira Putri Mauna¹,
Romaito Pasaribu¹, Ni Made Priliani¹, Muhamad Rajib Syahrulloh Ar Rasyid¹,
Carlos Achiro Nanda¹, Desy Muliana Wenas¹

¹ Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jl. Moh Kahfi II, Jakarta 12630

*E-mail korespondensi : farahgivtaaulia@gmail.com

ABSTRAK

Industri farmasi memegang peranan penting dalam menjaga keamanan, khasiat, dan mutu obat-obatan. Penarikan valsartan, akibat cemaran zat kimia berbahaya seperti NDMA dan NDEA yang berpotensi memicu kanker, menjadi sorotan tajam. Tujuan dari tinjauan artikel ini yaitu mengulas kebijakan penarikan produk valsartan oleh BPOM, menelaah peran dan tanggung jawab industri farmasi dalam pengawasan mutu, serta membandingkan pendekatan yang diambil oleh regulator internasional (EMA, FDA) dengan Metode yang digunakan adalah mengumpulkan dan menganalisis dengan sumber data primer dan sekunder. Data dikumpulkan dari BPOM dan berbagai penelitian lain sejak tahun 2018 hingga 2025. Kasus penarikan valsartan di Indonesia pada 2018 terjadi karena bahan baku dari Zhejiang Huahai Pharmaceuticals terkontaminasi NDMA dan NDEA, karsinogen yang juga terdeteksi oleh FDA. Kontaminasi ini menegaskan pentingnya pengawasan mutu obat yang ketat. FDA merekomendasikan metode GC-MS/MS untuk mendeteksi cemaran ini, dan batas aman telah ditetapkan oleh Farmakope Indonesia, FDA, dan EMA. BPOM RI menarik produk, menginvestigasi bahan baku, dan memperbarui ketentuan registrasi dengan mewajibkan penilaian risiko cemaran nitrosamin, audit pemasok, dan pengujian cemaran genotoksik untuk mencegah terulangnya insiden serupa serta menjamin keamanan dan mutu obat serta menjamin perlindungan maksimal bagi pasien.

Kata Kunci: Industri, NDEA, NDMA, Pengawasan Mutu, Valsartan

Quality Control of Valsartan Recall Due to Drug Contamination

ABSTRACT

The pharmaceutical industry plays an important role in maintaining the safety, efficacy and quality of medicines. The withdrawal of valsartan, from the spraying of harmful chemicals such as NDMA and NDEA that could potentially trigger cancer has been highlighted. The purpose of this article is to review the policy of withdrawal of valsartan products by National Agency of Drug and Food Control (BPOM), examine the role and responsibilities of the pharmaceutical industry in quality oversight, as well as compare approaches taken by international regulators (EMA, FDA) with methods used to collect and analyze with primary and secondary data sources. Data collected from National Agency of Drug and Food Control (BPOM) and various other studies from 2018 to 2025. The case for recalling valsartan in Indonesia in 2018 occurred because raw materials from Zhejiang Huahai Pharmaceuticals contaminated NDMA and NDEA, carcinogens that were also detected by the FDA. This contamination stresses the importance of strict drug quality monitoring. The FDA recommends the GC-MS/MS method for detecting this rash, and safe limits have been set by Pharmacopoeia Indonesia, FDA, and EMA. National Agency of Drug and Food Control (BPOM) the Republic of Indonesia withdraws products, investigates raw materials, and updates registration provisions by requiring nitrosamine spraying risk assessment, supplier audits, and genotoxic spray testing to prevent recurrence of similar incidents as well as guarantee safety and quality of medicines and ensure maximum protection for patients.

Keywords: Industry, NDEA, NDMA, Quality Control, Valsartan

PENDAHULUAN

Industri farmasi merupakan sektor strategis yang terdiri dari badan usaha berizin resmi sesuai peraturan perundang-undangan untuk memproduksi obat dan bahan obat (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2010). BPOM menetapkan berbagai ketentuan guna menjamin keamanan, khasiat, dan mutu obat yang beredar. Pertimbangan resmi BPOM menyatakan bahwa “untuk menjamin keamanan, khasiat, dan mutu obat beredar, perlu menerapkan pedoman “Cara Distribusi Obat yang Baik” dalam setiap aspek dan rangkaian distribusi obat (BPOM, 2020).

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah aspek kunci dalam industri farmasi Indonesia. CPOB adalah sekumpulan pedoman teknis (berbasis *Good Manufacturing Practice/GMP*) yang ditetapkan oleh BPOM/Kemenkes untuk memastikan bahwa setiap obat yang diproduksi memenuhi standar mutu, keamanan, dan khasiat yang ditetapkan (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2010). CPOB bertujuan untuk memastikan mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaannya yang mengacu pada GMP supaya memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan (Inggriani & Husni, 2018). Dengan demikian, BPOM perlu mengevaluasi perusahaan atau industri farmasi untuk memastikan kepatuhan terhadap CPOB.

Setiap industri farmasi diwajibkan memiliki sertifikat CPOB sebagai bukti pemenuhan standar CPOB serta keharusan dalam pelaksanaan inspeksi diri secara berkala untuk menilai dan memperbaiki penerapan CPOB dalam sistem mutu perusahaan (BPOM, 2019). Jika ditemukan pelanggaran CPOB, BPOM dapat menjatuhkan sanksi administratif kepada sarana farmasi yang bersangkutan. Peraturan BPOM No.7 Tahun 2024 mengatur sanksi mulai dari peringatan (ringan/keras), penghentian sementara kegiatan produksi, hingga pembekuan atau pencabutan sertifikat CPOB dan/atau izin edar (serta pembekuan izin usaha) (Standar Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB) 2024 – Gudang Ilmu Farmasi, n.d.). Peraturan tersebut terbukti berdasarkan kasus cemaran etilen glikol pada obat sirup Unibebi menunjukkan penerapan sanksi tegas dari BPOM, yaitu pencabutan sertifikat CPOB dan izin edar perusahaan tersebut (Perusahaan Farmasi dan Perlindungan Masyarakat, n.d.).

BPOM pada Juli 2018 turut melakukan penarikan produk Valsartan yang menggunakan bahan baku dari Zhejiang Huahai Pharmaceuticals karena terbukti mengandung cemaran NDMA dan NDEA (Novianti & Indradi, 2022). BPOM menerima informasi dari WHO atas cemaran tersebut karena N-nitrosodimetilamina

(NDMA) dan N-nitrosodietilamina (NDEA) diklasifikasikan sebagai karsinogen manusia. Berdasarkan FDA, NDMA dan NDEA tidak boleh ada dalam produk obat dan telah menetapkan batas penerimaan sementara sekaligus memperketat pengawasan mutu, sehingga harus dilakukan penarikan apabila melebihi ambang batas (WHO, 2018). Sebuah studi telah mengidentifikasi celah praktik industri farmasi dalam mencegah impuritas NDMA/NDEA (Charoo et al., 2019) dan studi lain merekomendasikan penggunaan metode analitik canggih (GC-MS/MS) untuk deteksi nitrosamin pada valsartan (Novianti & Indradi, 2022).

Artikel tinjauan ini bertujuan mengulas kebijakan penarikan produk Valsartan oleh BPOM, menelaah peran dan tanggung jawab industri farmasi dalam pengawasan mutu, serta membandingkan pendekatan yang diambil oleh regulator internasional (EMA, FDA). Ruang lingkup peninjauan mencakup analisis kebijakan penarikan BPOM atas valsartan akibat temuan NDMA/NDEA, kajian perbandingan kebijakan EMA dan FDA terkait nitrosamin, serta implikasi temuan ini bagi pengawasan mutu farmasi dan keselamatan pasien di Indonesia. Artikel ini diharapkan memberikan kontribusi baru pada literatur dengan fokus pada perspektif regulasi nasional.

METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam review artikel ini adalah mengumpulkan dan menganalisis dengan sumber data primer dan sekunder. Data primer yang digunakan dalam review artikel ini diperoleh dari surat edaran dan website BPOM RI. Data sekunder berkaitan dengan artikel publikasi yang membahas tentang penarikan obat antihipertensi yang mengandung zat aktif valsartan dari tahun 2018 sampai 2025. Sumber pencarian artikel di Google, Scopus, Sinta dan Pubmed. Kriteria inklusi dalam pemilihan literatur adalah jurnal, artikel maupun *narrative review* yang membahas tentang penarikan Valsartan, NDMA, dan NDEA, dengan kriteria eksklusi jurnal maupun artikel yang tidak membahas penarikan Valsartan, NDMA, dan NDEA. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian adalah “Penarikan Valsartan”, “NDMA”, “NDEA” “Batas Cemaran Organik” dan “BPOM”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kasus penarikan obat valsartan di Indonesia pada tahun 2018 merupakan tindak lanjut atas temuan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM RI) bahwa bahan baku valsartan yang diimpor dari Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, Tiongkok, mengandung kontaminan karsinogenik N nitrosodimethylamine (NDMA) dan N nitrosodiethylamine (NDEA) melebihi batas yang diperbolehkan (Novianti & Indradi, 2022). Temuan ini sejalan dengan laporan Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) pada Juli 2018 yang pertama kali mendeteksi cemaran nitrosamin pada valsartan dan mendorong penarikan *batch-batch* terkontaminasi di lebih dari 20 negara (FDA, 2018; Abts et al., 2021). Kedua senyawa ini merupakan golongan nitrosamin yang terbentuk bila amina sekunder bereaksi dengan nitrit selama proses sintesis obat. NDMA dan NDEA telah diklasifikasikan oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) sebagai *probable human carcinogen* (kelompok 2A) karena dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui mekanisme alkilasi (WHO, 2019). Studi toksikologi hewan menunjukkan bahwa paparan NDMA menyebabkan kanker hati pada tikus dan hamster, sementara NDEA lebih kuat menimbulkan tumor pada saluran pernapasan (Tanaka et al., 1988). Walaupun demikian, pada manusia risiko kanker akibat paparan dosis rendah dari obat relatif kecil jika dibandingkan dengan risiko berhentinya terapi antihipertensi secara tiba-tiba (Loh et al., 2011). Temuan ini menegaskan pentingnya pengawasan mutu yang ketat untuk menjamin mutu dan kualitas obat.

Mutu dan kualitas obat mengacu pada kesesuaian produk dengan standar yang ditetapkan, mencakup kemurnian, kandungan bahan aktif, serta bebas dari cemaran berbahaya. Pengawasan mutu valsartan yang ketat harus diiringi dengan instrumentasi analitik yang sensitif dan andal. Dalam kasus valsartan, kualitas obat terganggu karena adanya cemaran nitrosamin seperti NDMA (N-Nitrosodimethylamine) dan NDEA (N-Nitrosodiethylamine) yang bersifat karsinogenik. Oleh karena itu, penting untuk menjamin obat tidak hanya efektif, tetapi juga aman dari kontaminan berbahaya (Ina et al., 2022).

Pada metode deteksi cemaran, *Food Drugs Administration* (FDA) merekomendasikan penggunaan *Triple Quadrupole* GC-MS/MS sebagai metode unggulan untuk mendeteksi NDMA dan NDEA karena sensitivitas dan selektivitasnya tinggi dalam matriks obat seperti valsartan. Metode ini mampu mendeteksi cemaran dalam jumlah sangat kecil (ppb - parts per billion). Serta ini juga

menjadi metode pilihan yang sangat mewakili untuk NDMA dan NDEA, selain tiga pendekatan instrumental lainnya yang direkomendasikan yaitu GC-MS, HS-GC-MS, dan GC-MS/MS (FDA, 2019).

Menurut standar Farmakope Indonesia edisi VI, menyatakan bahwa batas kandungan nitrosamine jenis NDMA pada valsartan yang diperbolehkan ialah tidak lebih dari 0.3 bpj, dan batas kandungan nitrosamine jenis NDEA pada valsartan yang diperbolehkan ialah tidak lebih dari 0,083 bpj, dan menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Data yang dirilis oleh US FDA dan EMA, batas yang dapat diterima untuk NDMA dan NDEA dalam bahan aktif farmasi Valsartan masing-masing tidak lebih dari 0,3 ppm dan 0,08 ppm juga, dimana semua batas tersebut lebih rendah dari ambang toksikologis cemaran genotoksik (TTC 1,5 ppm) yang umum berlaku secara internasional. Pengkonsumsian cemaran jenis NDMA dan NDEA ini jika berlebihan akan menimbulkan efek karsinogen yang sangat berbahaya (FDA, 2019).

Berdasarkan hasil penelusuran yang dilakukan oleh pihak BPOM RI mengambil langkah aktif dengan menyampaikan penjelasan resmi terkait penarikan valsartan di Indonesia karena terkontaminasi NDMA dan NDEA. Melakukan investigasi terhadap bahan baku valsartan yang diimpor dari PT. Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (Tiongkok). Menarik secara sukarela produk-produk terdaftar yang menggunakan bahan aktif tersebut dari peredaran (BBPOM, 2019).

Penarikan produk dan pelaksanaan investigasi yang dilakukan merupakan langkah awal yang signifikan dalam menangani masalah ini. Namun, peristiwa ini juga mengungkap kelemahan pada aspek regulasi dan dokumentasi yang berlaku saat itu, sehingga mengindikasikan perlunya penguatan regulasi, pencatatan, dan prosedur perizinan di sektor farmasi. Sebelum terjadinya insiden ini, ketentuan registrasi obat di Indonesia masih berorientasi pada pemenuhan monograf farmakope dan sertifikat *Good Manufacturing Practice* (GMP), tanpa mewajibkan secara eksplisit adanya evaluasi risiko terhadap cemaran nitrosamin pada tahap registrasi. Akibatnya, bahan baku yang telah terkontaminasi tetap dapat lolos ke dalam proses produksi. Sebagai tindak lanjut, BPOM memperbarui ketentuan registrasi dengan menetapkan kewajiban pelaksanaan penilaian risiko cemaran nitrosamin, audit terhadap pemasok bahan baku, serta pengujian cemaran genotoksik sebagai bagian dari dokumen registrasi, sejalan dengan pedoman yang ditetapkan oleh FDA, EMA, dan ICH M7(R1). Untuk mencegah kasus serupa di masa depan, beberapa rekomendasi yang disarankan meliputi pembaruan monograf Farmakope Indonesia

dengan menambahkan metode deteksi nitrosamin, peningkatan kapasitas laboratorium baik di pihak industri maupun regulator, serta memperkuat transparansi rantai pasok melalui audit rutin terhadap pemasok bahan baku (WHO, 2019). Dengan demikian, peristiwa ini menjadi pembelajaran penting untuk memperkuat sistem pengawasan mutu obat dan melindungi pasien di Indonesia.

KESIMPULAN

Penarikan produk Valsartan di Indonesia pada tahun 2018, yang disebabkan oleh adanya kontaminasi karsinogenik NDMA dan NDEA dari bahan baku impor yang menggarisbawahi pentingnya pengawasan mutu yang ketat dalam industri farmasi. Pada kasus ini menunjukkan adanya celah dalam sistem regulasi dan dokumentasi yang perlu diperbaiki untuk menjamin keamanan obat bagi masyarakat. Penguatan sistem pengawasan mutu, penerapan metode analitik canggih seperti GC-MS/MS, serta harmonisasi standar regulasi nasional dengan standar internasional (FDA, EMA, ICH) menjadi langkah krusial dalam mencegah kejadian serupa di masa depan. Dengan adanya pembaruan kebijakan registrasi oleh BPOM serta peningkatan transparansi rantai pasok bahan baku, diharapkan sistem pengawasan obat di Indonesia dapat lebih responsif terhadap potensi cemaran berbahaya untuk mencegah terulangnya insiden serupa serta menjamin keamanan dan mutu obat serta menjamin perlindungan maksimal bagi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Abts, F., Cosby, K., Miljkovic, D., & Johnson, G. E. (2021). Risk assessment of nitrosamine impurities in pharmaceuticals based on patient exposure and carcinogenic potency. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(6), 2311–2328. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.023>.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2019). *Penjelasan Badan POM RI tentang perkembangan lebih lanjut penarikan produk ranitidin yang terkontaminasi N-Nitrosodimethylamine (NDMA)*. Diakses pada 14 Juli 2025 dari <https://www.pom.go.id/new/view/more/klarifikasi/103/PENJELASAN-BADAN-POM-RI--TENTANG-PERKEMBANGAN-LEBIH-LANJUT-PENARIKAN-PRODUK-RANITIDIN-YANG-TERKONTAMINASI-NITROSODIMETHYLAMINE--NDMA-.html>
- BPOM's Regulation Requires Offshore Manufacturing Facilities to Comply with CPOB Fulfillment. (2019).
- Charoo, N. A., Ali, A. A., Buha, S. K., & Rahman, Z. (2019). Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities. *AAPS PharmSciTech*, 20(5). <https://doi.org/10.1208/S12249-019-1376-1>,
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Farmakope Indonesia* (Edisi VI). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan) Retrieved July 15, 2025, from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
- Food and Drug Administration. (2019). *GC/MS headspace method for detection of NDMA in valsartan drug substance and drug products*. Diakses pada 14 Juli 2025 dari <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM618053.pdf>
- Inggriani, A. S., & Husni, P. (2018). Artikel Tinjauan : Product Quality Review Sebagai Evaluasi Mutu Produk. *Farmaka*, 16(1).
- Loh, W. Y., Butalia, S., & Bajaj, R. R. (2011). Patient adherence to antihypertensive therapy: Risks of discontinuation and strategies to improve compliance. *Canadian Family Physician*, 57(11), 1350–1352.
- Novianti, I., & Indradi, R. B. (2022). Alasan penarikan valsartan dari peredaran dan kaitannya terhadap pengawasan mutu obat. *Farmaka*, 20(3), 50–57.
- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 6 Tahun 2020. (n.d.). Retrieved July 15, 2025, from <https://peraturan.infoasn.id/peraturan-badan-pengawas-obat-dan-makanan-nomor-6-tahun-2020/>
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 Tentang Industri

Farmasi (2010).

Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)
2024 – Gudang Ilmu Farmasi. Retrieved July 15,
2025, from
<https://gudangilmu.farmasetika.com/standar-cara-pembuatan-obat-yang-baik-cpob-2024/>

Tanaka, A., Hisanaga, A., Inamasu, T., Nagao, T., & Ishidate, M. (1988). Carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine in Syrian golden hamsters by intratracheal instillation. *Food and Chemical Toxicology*, 26(10), 847–850.

U.S. Food and Drug Administration. (2018). FDA updates on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). Diakses pada 14 Juli 2025 dari <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan-and-irbesartan>

Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines | European Medicines Agency (EMA). (n.d.). Retrieved July 15, 2025, from <https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines>

WHO. (2018). Medical Product Alert No.4/2018: impurity discovered in valsartan. <https://www.who.int/news/item/18-07-2018-medical-product-alert-n-4-2018--impurity-discovered-in-valsartan>

World Health Organization. (2019). *Information note: Update on nitrosamine impurities*. Geneva: World Health Organization. Diakses pada 14 Juli 2025 dari <https://www.who.int/publications/m/item/nitrosamine-impurities>



YAYASAN PERGURUAN CIKINI INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL

Jl. Moh. Kahfi II, Bhumi Srengseng Indah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640 Telp. (021) 727 0090, 787 4645, 787 4647 Fax. (021) 786 6955
<http://www.istn.ac.id> E-mail: rektorat@istn.ac.id

SURAT PENUGASAN TENAGA PENDIDIK Nomor : 601/02-C.02/VIII/2025 SEMESTER GANJIL TAHUN AKADEMIK 2025/2026

Nama	: Desy Mullana Wenas, S.Si., M.Si.	Status	: Tetap.
NIP	: 01.161375	Homebased	: Farmasi
Jabatan Akademik	: Lektor	NIDN/NUPTK	: 0328128303

Untuk melaksanakan tugas sebagai berikut:

Bidang	Perincian Kegiatan	Tempat	Jam/ Minggu	Kredit (SKS)	Keterangan
I PENDIDIKAN DAN PENGAJARAN	MENGAJAR DI KELAS (KULIAH/RESPONSI DAN LABORATORIUM)				
	Program Studi S1 Farmasi				
	Kimia Organik (B)	Ruang HC-4		1	Kamis, 08:00 - 10:30 Kamis, 10:30 - 13:00
	Biologi Sel dan Molekuler (B)	Ruang HA		1	Kamis, 13:00 - 14:40
	Botani Farmasi (A)	Ruang HC-4		0,93	Jumat, 08:00 - 09:40 Jumat, 09:40 - 12:10
	Kimia Bahan Pangan (A)(A)	Ruang HC-4		1	Selasa, 15:00 - 16:40
	Fitoterapi (A)(A)	Ruang HC-5		1	Rabu, 10:00 - 11:40
	Bimbingan Skripsi		3 Jam/Minggu	1	
	Menguji Tugas Akhir		3 Jam/Minggu	1	
	Pengembangan Bahan Ajar		9 Jam/Minggu	3	
II PENELITIAN	Penulisan Karya Ilmiah		3 Jam/Minggu	1	
III PENGABDIAN Dan MASYARAKAT	Pelatihan dan Penyuluhan		3 Jam/Minggu	1	
IV UNSUR UNSUR PENUNJANG	Penasehat Akademik		3 Jam/Minggu	1	
	Pertemuan Ilmiah		3 Jam/Minggu	1	
Jumlah Total				12,93	

Kepada yang bersangkutan akan diberikan gaji/bonorarium sesuai dengan peraturan penggajian yang berlaku di Institut Sains dan Teknologi Nasional
Penugasan ini berlaku dari tanggal 16 Agustus 2025 sampai dengan tanggal 28 Februari 2026

Tembusan:
1. Wakil Rektor Bidang Akademik - ISTN
2. Wakil Rektor Bidang Sumber Daya - ISTN
3. Ka. Biro Sumber Daya Manusia - ISTN
4. Kepala Program Studi Farmasi Fak. Farmasi
5. Arsip

FAKULTAS FARMASI
Jakarta, 15 Agustus 2025
Dekan

apik Jenny Pontoan, M.Farm
NIP: 01.191495