

**PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**NOMOR : HK.00.05.3.1818**

**TENTANG**

**PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI**

**DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA**

**KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI,**

- Menimbang : a. bahwa dalam rangka menjamin mutu obat kopi yang beredar, perlu dilakukan uji ekivalensi untuk membuktikan kesetaraannya terhadap produk obat inovatornya;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan tersebut diatas perlu menetapkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Uji Bioekivalensi.
- Mengingat : 1. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden No. 11 Tahun 2005;
2. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen; sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden No. 12 Tahun 2005;
3. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan No. 02001/SK/KBPOM Tanggal 26 Pebruari 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.21.4231 Tahun 2004;
4. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan No. HK.00.05.3.1950 Tahun 2003 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

**MEMUTUSKAN :**

- Menetapkan : PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI
- :
- Pertama Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Uji Bioekivalensi sebagaimana tercantum dalam Lampiran Peraturan ini.
- K e d u a : Uji Bioekivalensi di Indonesia harus mengikuti Pedoman Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada diktum Pertama.
- :
- K e t i g a : Pelaksanaan uji bioekivalensi, daftar obat wajib uji bioekivalensi dan obat pembanding akan diatur kemudian.
- :
- K e e m p a t : Peraturan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan.

**Ditetapkan di : J A K A R T A**

**Pada tanggal : 29 MARET 2005**

---

**KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**H. SAMPURNO**

## KATA PENGANTAR

Dengan ucapan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, Buku Pedoman Uji Bioekivalensi telah disusun dan dapat digunakan sebagai salah satu pedoman untuk menunjang visi Badan POM, yaitu memberikan perlindungan dan jaminan kepada masyarakat dengan melakukan penilaian produk obat berdasarkan pembuktian lengkap aspek khasiat, keamanan dan mutu. Penilaian khasiat dan keamanan dilakukan berdasarkan data preklinik dan klinik untuk obat yang mengandung molekul zat aktif baru dan data ekivalensi untuk obat yang mengandung zat aktif yang mengcopy molekul baru (obat copy).

Uji bioekivalensi (BE) merupakan data ekivalensi untuk melihat kesetaraan sifat dan kerja obat didalam tubuh dibandingkan terhadap obat yang dicopy (inovator). Hal ini sangat esensial mengingat obat copy yang diproduksi harus memenuhi kriteria "*interchangeable*" karena menggunakan klaim khasiat dan keamanan yang sama dengan inovatornya. Dengan mengacu kepada Pedoman Uji Bioekivalensi ini, diharapkan uji bioekivalensi yang dilakukan untuk registrasi obat lebih konsisten dan dapat digunakan sebagai data pembuktian ekivalensi yang valid.

Secara garis besar pedoman ini berisi pengertian-pengertian yang berkaitan dengan bioekivalensi, kriteria untuk uji ekivalensi, desain dan pelaksanaan studi bioekivalensi serta pelaporan hasil studi bioekivalensi. Pedoman ini disusun mengacu pada Pedoman Uji Ekivalensi WHO dan sudah sejalan dengan *ASEAN Guideline on Bioequivalence Study* yang telah diadopsi *ASEAN Bioavailability and Bioequivalence Guidelines* pada sidang *ACCSQ-Pharmaceutical Product Working Group* di Bangkok bulan Juli 2004 yang lalu sebagai kelengkapan dari *ASEAN Common Technical Requirement*. Diharapkan pedoman ini dapat dimanfaatkan oleh semua pihak yang berkepentingan dengan uji bioavailabilitas dan bioekivalensi yang pada gilirannya akan lebih meningkatkan jaminan khasiat, keamanan dan mutu obat yang beredar di Indonesia. Disamping itu produk obat Indonesia yang telah dilengkapi dengan hasil uji bioavailabilitas dan bioekivalensi akan lebih mampu berkompetisi di pasar global.

Buku Pedoman Uji Bioekivalensi ini tidak mencantumkan produk yang harus dilakukan uji dan komparatornya. Mengingat hal tersebut akan sangat dinamis perkembangannya, maka akan ditetapkan tersendiri oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Kami menyadari bahwa Pedoman Uji Bioekivalensi ini masih banyak kekurangan dan perlu disempurnakan. Untuk itu, saran-saran perbaikan dan penyempurnaan dari berbagai pihak terkait akan sangat kami hargai demi meningkatkan mutu dan manfaat buku ini.

Sebagai akhir kata, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tim Penyusun dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi yang sangat bermanfaat dalam penyusunan pedoman ini.

Jakarta, 30 November 2004

Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA

***Dra. Lucky S. Slamet, MSc.***

## **PENYUSUN**

### Tim Penyusun

- **Dra. Lucky S. Slamet, MSc.**
- **Dra. Linda Sitanggang, Ph.D.**
- **Drs. Udjianto**
- **Dra. Arini Setiawati, Ph.D.**
- **Drs. Ketut Kartawijaya**
- **Dra. Endang Woro, MSc.**
- **Dra. A. Retno Tyas Utami**
- **Drs. Hary Wahyu**
- **Dra. Engko Sosialine**
- **Dra. Ratna Irawati**
- **Dra. Lela Amelia**

### Sekretariat

- **Budi Santoso**

## DAFTAR ISI

	hal
KATA PENGANTAR	iii
PENYUSUN	v
DAFTAR ISI	vii
1. PENDAHULUAN	1
2. TUJUAN	1
2.1. Umum	1
2.2. Khusus	1
3. DEFINISI	1
3.1. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati)	1
3.2. Ekuivalensi farmaseutik	2
3.3. Alternatif farmaseutik	2
3.4. Bioekivalensi	2
3.5. Ekuivalensi terapeutik	2
3.6. Produk obat pembanding ( <i>reference product</i> )	3
3.7. Produk obat " <i>copy</i> "	3
4. KRITERIA UNTUK UJI EKIVALENSI	4
4.1. Produk obat yang memerlukan uji ekuivalensi <i>in vivo</i>	4
4.2. Produk obat yang cukup dilakukan uji ekuivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding)	5
4.3. Produk obat yang tidak memerlukan uji ekuivalensi	6
5. DESAIN DAN PELAKSANAAN STUDI BIOEKIVALENSI	7
5.1. Kaji Etik	7
5.2. Desain	7
5.3. Subyek	9
5.4. Produk obat uji ( <i>Test product</i> )	12
5.5. Dosis obat uji	12
5.6. Uji disolusi <i>in vitro</i>	13
5.7. Pengambilan sampel darah	13

5.8. Pengambilan sampel urin (untuk kasus-kasus tertentu)	14
5.9. Kadar yang diukur	14
5.10. Metode bioanalitik	15
5.11. Parameter bioavalabilitas	16
5.12. Analisis data	18
5.13. Variasi	22
5.14. Suprabioavalabilitas	23
 6. PRODUK YANG MENGANDUNG ZAT KIMIA BARU	
6.1. Bioavalabilitas	23
6.2. Bioekivalensi	23
 7. LAPORAN HASIL STUDI	23
 8. DAFTAR RUJUKAN (BIBLIOGRAFI)	24

## 1. PENDAHULUAN

Badan Pengawas Obat dan Makanan berkewajiban untuk menilai semua produk obat sebelum dipasarkan, memberikan izin pemasaran, dan selanjutnya melakukan pengawasan terhadap produk obat tersebut setelah dipasarkan untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan.

Untuk produk obat yang mengandung zat aktif berupa zat kimia baru (*new chemical entity* = NCE) dibutuhkan penilaian mengenai efikasi, keamanan dan mutu secara lengkap. NCE ini yang dipatenkan oleh pabrik penemunya disebut juga obat inovator. Sedangkan untuk produk obat yang merupakan produk "copy" hanya dibutuhkan standar mutu yang antara lain berupa bioekivalensi dengan produk obat inovator sebagai produk pembanding (*reference product*) yang merupakan baku mutu.

## 2. TUJUAN

### 2.1. Umum

Untuk menjamin efikasi, keamanan dan mutu produk obat yang beredar.

### 2.2. Khusus

1. Untuk menjamin produk obat "copy" yang akan mendapat izin edar bioekivalen dengan produk obat inovatornya.
2. Untuk menentukan bioavailabilitas absolut dan relatif suatu zat kimia baru, serta bioekivalensi zat tersebut dalam formulasi untuk uji klinik dan dalam produk yang akan dipasarkan.

## 3. DEFINISI

### 3.1. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati)

Persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin.

Bioavailabilitas absolut : bila dibandingkan dengan sediaan intravena yang bioavailabilitasnya 100 %.

Bioavailabilitas relatif : bila dibandingkan dengan sediaan bukan intravena.

### 3.2. Ekuivalensi farmaseutik

Dua produk obat mempunyai ekuivalensi farmaseutik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama.

### 3.3. Alternatif farmaseutik

Dua produk obat merupakan alternatif farmaseutik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama tetapi berbeda dalam bentuk kimia (garam, ester, dsb.) atau bentuk sediaan atau kekuatan.

### 3.4. Bioekivalensi

Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan.

Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen (lihat butir 5.12.2 hal. 18) maka kedua produk obat tersebut disebut bioinekivalen.

### 3.5. Ekivalensi terapeutik

Dua produk obat mempunyai ekivalensi terapeutik jika keduanya mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan efikasi klinik dan keamanan yang sebanding. Dengan demikian, ekivalensi/inekivalensi terapeutik seharusnya ditunjukkan dengan uji klinik. Akan tetapi, untuk produk obat yang bekerja sistemik, uji klinik mempunyai kendala berikut :

- pada penyakit ringan tidak terlihat, pada penyakit berat tidak etis
- *endpoint* yang diukur seringkali kurang akurat sehingga variabilitasnya besar sekali, dengan akibat dibutuhkan sampel yang besar
- sebagai uji klinik untuk menunjukkan ekivalensi dibutuhkan sampel yang besar sekali

Oleh karena itu, sebagai alternatif dilakukan uji bioekivalensi yang *endpointnya* sangat akurat (yakni kadar obat dalam plasma) sehingga variabilitasnya rendah, dan dengan demikian sampel yang dibutuhkan jauh lebih kecil. Jika terdapat perbedaan yang bermakna secara klinik dalam bioavailabilitasnya, maka kedua produk obat tersebut dinyatakan inekivalen secara terapeutik (inekivalensi terapeutik).

### 3.6. Produk obat pembanding (*reference product*)

Produk obat inovator yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian *dossier* lengkap yang membuktikan efikasi, keamanan dan mutu. Hanya jika produk obat inovator tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali yang mana karena sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat digunakan produk obat inovator dari *primary market* (negara di mana produsennya menganggap bahwa efikasi, keamanan dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik) atau produk yang merupakan market leader yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia dan telah lolos penilaian efikasi, keamanan dan mutu.

Produk obat pembanding yang akan digunakan harus disetujui oleh Badan POM.



### 3.7. Produk obat “copy”

Produk obat yang mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dengan produk obat inovator/pembandingnya, dapat dipasarkan dengan nama generik atau dengan nama dagang.

## 4. KRITERIA UNTUK UJI EKIVALENSI

### 4.1. Produk obat yang memerlukan uji ekivalensi *in vivo*

4.1.1. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik, jika memenuhi satu atau lebih kriteria berikut ini :

- a. batas keamanan/indeks terapi yang sempit, misalnya digoksin, anti-aritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, fenitoin, litium, hipoglikemik oral, siklosporin, teofilin.
- b. diindikasikan untuk kondisi yang serius yang memerlukan respons terapi yang pasti, misalnya antituberkulosis, antibakteri, antiaritmia, obat gagal jantung, antiangina, antiepilepsi, antiasma, antimalaria, antiretroviral, antihipertensi.
- c. absorpsi bervariasi atau tidak lengkap, mis. tetrasiklin
- d. farmakokinetik nonlinear, mis. difenilhidantoin.
- e. eliminasi presistemik yang tinggi (> 70%), mis. nitrat organik, felodipin, verapamil.
- f. sifat-sifat fisikokimia yang tidak menguntungkan, misalnya :
  - kelarutan rendah, mis. glukokortikoid, hormon seks steroid
  - tidak stabil, mis. nifedipin
- g. terbukti ada masalah bioavailabilitas dengan :
  - obat yang bersangkutan, mis. digoksin, eritromisin
  - obat-obat dengan struktur kimia yang sama, mis. steroid
  - obat-obat dengan formulasi yang sama
- h. ada kecurigaan pada bahan baku yang tidak dapat ditemukan dengan uji disolusi *in vitro*
- i. kadar dalam sediaan kecil dibandingkan eksipiennya, mis. hormon (kontrasepsi oral)

4.1.2. Produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik, misal :

- sediaan transdermal (nitrat organik, hormon)
- suppositoria (teofilin)

4.1.3. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik, mis. diklofenak SR, nifedipin oros, felodipin ER.

- 4.1.4. Produk kombinasi tetap yang bekerja sistemik, khususnya kombinasi rifampisin + isoniazid, pirazinamid, dll (yang diukur rifampisin), levodopa + karbidopa, etinilestradiol + levonorgestrel, etinilestradiol + noretisteron.
- 4.1.5. Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistemik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal, dsb.) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk produk demikian tidak dapat dilakukan uji bioekivalensi, maka ekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik komparatif. Pengukuran kadar obat dalam darah tetap diperlukan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan.

#### **4.2. Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding)**

- 4.2.1. Produk obat yang tidak termasuk butir 4.1.
- 4.2.2. Produk obat “copy” yang hanya berbeda kekuatan, yang diproduksi oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika :
- komposisi kualitatifnya sama.
  - rasio antara zat aktif dan zat-zat tambahannya sama, atau untuk kadar zat aktif yang rendah (< 5%), rasio antara zat-zat tambahannya sama.
  - uji bioekivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah).
  - farmakokinetiknya linear pada kisaran dosis terapi.
- 4.2.3. Produk obat dengan perubahan kecil (minor) dalam formulasi atau pembuat-annya yang dilakukan setelah diberi izin pemasaran.

#### **4.3. Produk obat yang tidak memerlukan uji ekivalensi**

- 4.3.1. Produk obat “copy” untuk penggunaan parenteral (mis. intravena, intramuskular, subkutan, intratekal) sebagai larutan dalam air dan mengandung zat aktif yang sama dalam kadar yang sama dan zat-zat tambahan yang sama dalam kadar yang sebanding.
- 4.3.2. Produk obat “copy” berupa larutan untuk penggunaan oral, yang mengandung zat aktif dalam kadar yang sama, dan tidak mengandung zat tambahan yang diketahui atau diperkirakan akan mempengaruhi transit dalam saluran cerna atau absorpsi zat aktif.
- 4.3.3. Produk obat “copy” berupa gas.
- 4.3.4. Produk obat “copy” berupa bubuk untuk dilarutkan dan sebagai larutan memenuhi kriteria 4.3.1 atau 4.3.2 tersebut di atas.

4.3.5. Produk obat “copy” berupa sediaan obat mata atau telinga sebagai larutan dalam air dan mengandung zat(-zat) aktif yang sama dalam kadar yang sama dan zat-zat tambahan yang praktis sama dalam kadar yang sebanding.

4.3.6. Produk obat “copy” berupa sediaan obat topikal sebagai larutan dalam air dan mengandung zat(-zat) aktif yang sama dalam kadar yang sama dan zat-zat tambahan yang praktis sama dalam kadar yang sebanding.

4.3.7. Produk obat “copy” berupa sediaan obat inhalasi atau semprot hidung, yang digunakan dengan atau tanpa alat yang praktis sama, sebagai larutan dalam air dan mengandung zat(-zat) aktif yang sama dalam kadar yang sama dan zat-zat tambahan yang praktis sama dalam kadar yang sebanding. Uji *in vitro* khusus diperlukan untuk membuktikan bahwa alat yang digunakan untuk produk obat inhalasi mempunyai daya guna yang sebanding dengan produk obat inovator/pembandingnya.

Untuk ketentuan 4.3.5, 4.3.6 atau 4.3.7 tersebut diatas, pemohon harus menunjukkan bahwa zat-zat tambahan dalam produk “copy” nya praktis sama dan dalam kadar yang sebanding dengan produk pembandingnya. Jika informasi mengenai produk pembanding ini tidak dapat diberikan oleh pemohon dan Badan Pengawas Obat tidak memiliki data ini, studi bioekivalensi harus dilakukan.

## **5. DESAIN DAN PELAKSANAAN STUDI BIOEKIVALENSI**

Studi bioekivalensi (BE) adalah studi bioavailabilitas (BA) komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara produk uji (suatu produk obat “copy”) dengan produk obat inovator / pembandingnya. Caranya dengan membandingkan profil kadar obat dalam darah atau urin antara produk-produk obat yang dibandingkan pada subyek manusia. Karena itu desain dan pelaksanaan studi BE harus mengikuti Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), termasuk harus lolos Kaji Etik.

### **5.1. Kaji Etik**

Oleh karena studi BA / BE dilakukan pada subyek manusia (suatu uji klinik) maka protokol studi harus lolos Kaji Etik terlebih dahulu sebelum studi dapat dimulai.

### **5.2. Desain**

Studi biasanya dilakukan pada subyek yang sama (dengan desain menyilang) untuk menghilangkan variasi biologik antar subyek (karena setiap subyek menjadi kontrolnya sendiri), hal ini sangat memperkecil jumlah subyek yang dibutuhkan. Jadi untuk membandingkan 2 produk obat, dilakukan studi menyilang 2-way (2 periode untuk pemberian 2 produk obat pada setiap subyek).

Pemberian produk obat yang pertama harus dilakukan secara acak agar efek urutan (*order effect*) maupun efek waktu (*period effect*), bila ada, dibuat seimbang.

Kedua perlakuan dipisahkan oleh periode washout yang cukup untuk eliminasi produk obat yang pertama diberikan (biasanya lebih dari 5 x waktu paruh eliminasi yang dominan dan/atau waktu paruh terminal dari obat, atau lebih lama jika mempunyai metabolit aktif dengan waktu paruh yang lebih panjang. Karena itu, untuk obat dengan waktu paruh yang panjang, dapat dipertimbangkan penggunaan desain 2 kelompok paralel.

Pada umumnya, studi dosis tunggal sudah cukup, tetapi studi dalam keadaan tunak (steady-state)

- mungkin diperlukan untuk :
  - obat dengan kinetik yang non-linear (eliminasi bergantung pada dosis atau mengalami kejenuhan pada dosis terapi), mis. difenilhidantoin, fluoksetin, paroksetin.
  - obat dengan kinetik yang bergantung pada waktu pemberian obat (kronofarmakologi), mis. kortikosteroid, siklosporin, teofilin
  - beberapa bentuk sediaan lepas lambat / terkendali (studi dosis tunggal lebih sensitif untuk menjawab pertanyaan utama BE, yakni pelepasan zat aktif dari produk obat ke dalam sirkulasi sistemik, karena itu studi keadaan tunak umumnya tidak dianjurkan oleh FDA, bahkan jika kinetiknya nonlinear sekalipun).
- dapat dipertimbangkan untuk :
  - obat dengan kadar plasma atau kecepatan eliminasi intra-subyek yang sangat bervariasi sehingga tidak memungkinkan untuk menunjukkan bioekivalensi dengan studi dosis tunggal, sekalipun pada jumlah subyek yang cukup banyak, dan variasi ini berkurang pada keadaan tunak.
  - obat yang metode penetapan kadarnya dalam plasma tidak cukup sensitif untuk mengukur kadarnya dalam plasma pada pemberian dosis tunggal (sebagai alternatif dari penggunaan metode penetapan kadar yang lebih sensitif), mis. loratadin.

Pada studi keadaan tunak, jadwal pemberian obat harus mengikuti aturan dosis lazim yang dianjurkan. Pada studi ini, menurunnya kadar obat yang pertama terjadi bersamaan dengan meningkatnya kadar obat yang kedua, sehingga periode washout dapat diperpendek menjadi sedikitnya 3 x waktu paruh eliminasi obat.

### 5.3. Subyek

#### 5.3.1. Kriteria seleksi

Kriteria inklusi dan eksklusi harus dinyatakan dengan jelas dalam protokol :

- Sukarelawan sehat (untuk mengurangi variasi antar subyek)
- Sedapat mungkin pria dan wanita (jika wanita, pertimbangkan risiko pada wanita usia subur)

- Umur antara 18 – 55 tahun
- Berat badan dalam kisaran normal ( $IMT = \frac{BB \text{ (kg)}}{TB^2 \text{ (m)}} = 18 - 25$ )
- Kriteria sehat berdasarkan uji laboratorium klinis yang baku (hematologi rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, gula darah, dan urinalisis), riwayat penyakit, dan pemeriksaan fisik.
- Pemeriksaan khusus mungkin harus dilakukan sebelum, selama dan setelah studi selesai, bergantung pada kelas terapi dan profil keamanan obat yang diteliti. Misalnya, untuk obat dari kelas fluorokuinolon yang diketahui dapat memperpanjang interval QT, harus dilakukan pemeriksaan EKG.
- Sebaiknya bukan perokok. Jika perokok sedang (kurang dari 10 batang sehari) diikutsertakan, harus disebutkan dan efeknya pada hasil studi harus didiskusikan.
- Tidak mempunyai riwayat ketergantungan pada alkohol atau penyalahgunaan obat.
- Tidak kontraindikasi atau hipersensitif terhadap obat yang diuji.
- Untuk obat yang terlalu toksik untuk diberikan kepada sukarelawan sehat (mis. sitostatik, antiaritmia), maka digunakan penderita dengan indikasi yang sesuai.
- Uji serologis terhadap Hepatitis B (HBsAg), Hepatitis C (anti-HCV) dan HIV (anti-HIV) optional.

#### 5.3.2. Jumlah subyek

Jumlah subyek yang dibutuhkan dihitung berdasarkan parameter bio-availabilitas yang utama, yakni AUC atau luas area di bawah kurva kadar obat dalam darah terhadap waktu, yang menunjukkan jumlah obat yang masuk peredaran darah sistemik.

Untuk desain menyilang 2-way, jumlah subyek yang dibutuhkan ditentukan oleh :

- a) perbedaan nilai rata-rata AUC antara produk uji (*test* = T) dan produk pembandingan (*reference* = R) yang sesuai dengan kriteria bioekivalen, yakni rasio nilai rata-rata geometrik  $(AUC)_T / (AUC)_R = 1.00$  dengan 90% CI = 0.80 – 1.25 (lihat butir 5.12.2 hal. 18).
- b) batas kemaknaan  $\alpha$ , diambil 5% (2-arah).
- c) *power*, yakni probabilitas untuk menerima bioekivalensi dengan benar, diambil 90% (1-arah).
- d) koefisien variasi (*coefficient of variation* = CV) intrasubyek dari AUC obat yang diteliti.

Dengan ketentuan a), b) dan c) tersebut diatas, maka jumlah subyek tergantung dari CV intrasubyek sbb. (umumnya, CV intrasubyek < 20) :

CV intrasubjek (%)*	Jumlah subyek
15.0	12
17.5	16
20.0	20
22.5	24
25.0	28
27.5	34
30.0	40

\*  $CV^2$  = varians residual pada ANOVA untuk desain  
menyilang 2-way (lihat butir 5.12.1 hal. 17)

Jumlah subyek minimal adalah 12 orang, kecuali dalam kondisi khusus yang perlu penjelasan. Pada umumnya dibutuhkan 18 – 24 subyek.

Kemungkinan *dropouts* dan *withdrawals* harus diperhitungkan. Ada 2 cara (sebutkan cara yang dipilih dalam protokol) :

- tambahkan sejumlah tertentu subyek (satu atau dua untuk setiap urutan) kepada jumlah subyek yang telah dihitung
- tambahkan sejumlah tertentu subyek ke dalam studi.

Hanya jika ada subyek yang *dropout* maka sampel darah subyek tambahan tersebut diukur kadar obatnya. *Withdrawal* yang terjadi setelah kadar obatnya diukur, maka hasilnya harus dilaporkan.

### 5.3.3. Standardisasi kondisi studi

Kondisi studi harus dibakukan (untuk mengurangi variabilitas berbagai faktor yang terlibat kecuali produk yang diuji) :

- Lama puasa pada malam sebelum pemberian produk, biasanya 12 jam. Untuk studi keadaan tunak, puasa hanya diperlukan pada malam terakhir sebelum pengambilan darah keesokan harinya.
- Jika produk pembanding diberikan bersama makanan, maka makanan standar harus diberikan pada jarak waktu yang ditentukan sebelum pemberian produk.
- Volume air yang diminum bersama produk harus konstan (antara 150 - 200 ml) karena dapat mempengaruhi pengosongan lambung.
- Semua makanan dan minuman yang dikonsumsi setelah pemberian produk harus dibakukan komposisi dan waktu pemberiannya selama periode pengambilan sampel darah.
  - Air boleh diminum kapan saja kecuali 1 jam sebelum dan sesudah pemberian produk

- Makanan standar diberikan tidak kurang dari 4 jam setelah pemberian produk
- Subyek tidak boleh makan obat lain apapun selama beberapa waktu sebelum penelitian (minimal 1 minggu) dan selama penelitian
- Subyek tidak boleh mengonsumsi makanan dan minuman yang dapat berinteraksi dengan fungsi sirkulasi, saluran cerna, hati atau ginjal (mis. merokok, minum alkohol, kopi, teh, kola, coklat atau jus buah) selama 24 jam sebelum penelitian dan selama periode pengambilan sampel darah.
- Posisi tubuh dan aktivitas fisik juga harus distandardisir sepanjang hari penelitian karena akan mempengaruhi waktu transit dalam saluran cerna dan aliran darah usus.

#### 5.3.4. Genetic phenotyping

*Phenotyping* subyek harus dilakukan untuk obat-obat yang diketahui dipengaruhi oleh polimorfisme genetik. Dosis harus disesuaikan pada subyek yang bersangkutan :

- untuk alasan keamanan pada studi menyilang maupun studi paralel
- untuk menghindari terjadinya bias/variasi pada studi paralel

#### 5.4. **Produk obat uji (*Test product*)**

Produk obat uji yang digunakan dalam studi BE harus dibuat sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), dan catatan *batch*nya harus dilaporkan.

Produk uji yang digunakan dalam studi BE untuk tujuan registrasi harus identik dengan produk obat yang akan dipasarkan. Karena itu, tidak hanya komposisi dan sifat-sifatnya (termasuk stabilitas), tetapi juga cara produksinya harus sama dengan cara produksi rutin yang akan datang.

Idealnya, produk uji harus diambil dari *batch* skala industri. Jika ini tidak mungkin, *batch* produksi berskala kecil atau *pilot batch* dapat digunakan asalkan tidak lebih kecil dari 10 % *batch* skala industri atau 100.000 unit (pilih yang besar), kecuali jika ada alasan khusus.

Sponsor harus menyimpan sampel dari semua produk yang diteliti dalam studi (dalam jumlah yang cukup) selama 2 tahun setelah selesainya studi atau 1 tahun lebih lama dari masa pakai (*shelf-life*) produk atau sampai keluarnya izin edar (mana yang lebih lama) agar dapat dilakukan pemeriksaan ulang jika diminta oleh Badan POM.

#### 5.5. **Dosis obat uji**

Dosis obat uji dapat berupa :

- satu unit bentuk sediaan dengan kekuatan yang tertinggi

- jika perlu untuk alasan analitik, dapat digunakan beberapa unit dengan kekuatan tertinggi, asalkan total dosis tunggal ini masih dalam kisaran dosis yang dianjurkan.

#### 5.6. Uji disolusi *in vitro*

Sebelum dilakukan studi BE, uji disolusi *in vitro* dengan *batch* produk obat uji dan pembanding yang akan digunakan pada studi BE harus dilakukan. Hasilnya harus dilaporkan sebagai profil persen obat yang terlarut terhadap waktu. Nomor *batch* kedua produk harus dicantumkan, demikian juga tanggal kadaluarsa produk pembanding.

Kandungan zat aktif antara kedua produk tidak boleh berbeda lebih dari 5 %.

Jika potensi produk pembanding menyimpang > 5 % dari kandungan 100% yang tercantum dalam label, perbedaan ini dapat digunakan kemudian untuk koreksi dosis pada perhitungan parameter bioavailabilitas pada studi BE.

#### 5.7. Pengambilan sampel darah

- Dalam keadaan normal harus digunakan sampel darah, meskipun sampel urin juga dapat digunakan.
- Biasanya kadar obat atau metabolit diukur dalam serum atau plasma. Dalam keadaan tertentu, kadar obat diukur dalam darah (mis. sulfa).
- Sampel darah harus diambil pada waktu-waktu tertentu sehingga dapat menggambarkan fase-fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat.
- Untuk kebanyakan obat diperlukan 12 – 18 sampel darah, yakni :
  - 1 sampel sebelum obat : pada waktu nol ( $t_0$ )
  - 2-3 sampel sebelum kadar maksimal ( $C_{max}$ )
  - 4-6 sampel sekitar  $C_{max}$
  - 5-8 sampel setelah  $C_{max}$ , sampai sedikitnya 3 atau lebih waktu paruh eliminasi obat dalam plasma ( $\geq 3 \times t_{1/2}$ )

Dengan demikian akan diperoleh AUC (luas area di bawah kurva kadar obat terhadap waktu) sedikitnya 80 % dari AUC yang diekstrapolasi ke tidak terhingga ( $\infty$ )

- Estimasi waktu paruh eliminasi harus diperoleh dari sedikitnya 3 – 4 sampel selama fase log linear terminal
- Untuk obat atau metabolit aktifnya yang mempunyai waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ ) sangat panjang, sampel darah harus diambil sampai sedikitnya 72 jam jika variabilitas intra-subyek kecil, atau lebih lama jika variabilitas intra-subyek besar.
- Pada studi keadaan tunak, untuk obat dengan kronofarmakologi, jika ritme sirkadian diketahui mempengaruhi bioavailabilitas, maka sampel darah harus diambil selama 1 siklus 24 jam penuh.



#### 5.8. Pengambilan sampel urin (untuk kasus-kasus tertentu)

- Sampel urin hanya digunakan jika kadar obat dalam darah terlalu kecil untuk dapat dideteksi dan eliminasi obat dalam bentuk utuh melalui ginjal cukup besar (> 40%).
- Urin dikumpulkan di tempat studi secara periodik sampai sedikitnya 3 x waktu paruh eliminasi obat ( $3 \times t_{1/2}$ ). Untuk studi selama 24 jam, waktu sampling biasanya 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 dan 12-24 jam. Volume urin setiap interval waktu tersebut harus diukur dan dilaporkan.
- Dibuat kurva jumlah obat kumulatif yang diekskresi dalam urin terhadap waktu.

#### 5.9. Kadar yang diukur

- Kadar yang diukur dalam plasma/serum biasanya senyawa induk. Jika hal ini tidak mungkin (karena kadarnya terlalu rendah, atau tidak stabil dalam matriks biologik, atau waktu paruhnya terlalu pendek), maka dalam hal ini diukur metabolit utamanya.
- Pengukuran kadar hasil biotransformasi harus dilakukan jika senyawa induknya berupa prodrug.
- Jika dihasilkan metabolit aktif yang memberikan kontribusi yang bermakna terhadap aktivitas obat secara keseluruhan dan farmakokinetiknya tidak linear, maka kadar keduanya harus diukur, baik senyawa induk maupun metabolit aktifnya, dan dievaluasi secara terpisah.
- Untuk produk obat berupa zat chiral, pengukuran kadar harus dilakukan dengan metode bioanalitik yang selektif untuk enansiomer, kecuali jika (1) kedua produk mengandung satu enansiomer stabil yang sama; (2) kedua produk mengandung rasemat dan kedua enansiomer mempunyai farmakokinetik yang linear.
- Untuk produk obat yang mengandung banyak zat berefikasi, kuantifikasi semua zat berefikasi tidak diperlukan, cukup beberapa zat yang dapat menunjukkan jumlah dan kecepatan absorpsi. Pemilihan *marker* ini perlu ditentukan untuk setiap kasus. Jika pendekatan farmakokinetik *in vivo* tidak dapat dilakukan, lakukan cara *in vitro*, jika inipun tidak dapat, terpaksa dilakukan cara farmakodinamik atau klinik.

#### 5.10. Metode bioanalitik

Bagian bioanalitik dari studi BE harus dilaksanakan dengan mengikuti prinsip-prinsip Good Laboratory Practice (GLP).

Metode bioanalitik yang digunakan untuk menetapkan kadar obat dan metabolitnya dalam plasma / serum, darah atau urin harus memenuhi persyaratan (1) stabilitas dalam sampel biologik pada kondisi analisis dan selama waktu penyimpanan, (2) spesifisitas untuk obat yang diteliti, sehingga hasilnya valid (sahih) dan dapat

dipercaya, (3) akurasi (ketepatan), (4) *limit of quantification* (LOQ), (5) presisi (ketelitian), dan (6) fungsi respons.

Metode yang digunakan umumnya cara kimiawi, kecuali untuk antibakteri dapat digunakan cara mikrobiologis.

Kurva kalibrasi harus dibuat untuk setiap zat yang harus diukur setiap kali dilakukan pengukuran kadar dalam sampel.

Validasi metode proses dan penanganan sampel biologik juga diperlukan

Metode yang digunakan harus dijelaskan, divalidasi dan didokumentasi. Hasil validasi harus dilaporkan, antara lain :

- validasi sebelum dan selama studi
- kisaran kalibrasi harus sesuai dengan kadar dalam sampel
- jika ada modifikasi metode sebelum dan selama analisis sampel, maka diperlukan revalidasi dan harus dilaporkan
- jika penetapan kadar akan digunakan di tempat lain, harus divalidasi di setiap tempat dan dilakukan perbandingan antar tempat.
- penetapan kadar yang tidak digunakan secara teratur perlu revalidasi yang cukup untuk menunjukkan bahwa hasilnya sesuai dengan validasi pada awalnya. Studi revalidasi harus didokumentasi sebagai lampiran.
- dalam 1 studi, penggunaan 2 atau lebih metode untuk mengukur sampel dalam matriks biologik yang sama dan dalam kisaran kalibrasi yang sama, sangat tidak dianjurkan.
- jika studi yang berbeda akan dibandingkan sedangkan sampel dari studi yang berbeda tersebut diukur dengan metode yang berbeda, dan metode yang berbeda tersebut mencakup kisaran dosis yang sama dan matriks biologik yang sama, maka metode yang berbeda tersebut harus divalidasi silang.

Validasi metode bioanalitik harus dilakukan sesuai dengan pedoman validasi metode bioanalitik dari US FDA untuk industri.

#### **5.11. Parameter bioavailabilitas**

Pada studi bioavailabilitas (BA), bentuk dan luas area di bawah kurva kadar plasma terhadap waktu, serta profil ekskresi ginjal kumulatif dan kecepatan ekskresi digunakan untuk menilai jumlah dan kecepatan absorpsi.

##### **5.11.1. Parameter bioavailabilitas dari sampel darah**

###### **a. Untuk studi dosis tunggal**

- $AUC_t$  = Area di bawah kurva kadar obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah) terhadap waktu dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar obat diukur — dihitung secara trapezoidal.

- $AUC_{\infty}$  = AUC dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga  
=  $AUC_t + C_t / k_e$  ~ menggambarkan jumlah obat yang bioavailabel
- $C_{max}$  = kadar puncak (maksimal) obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah) yang teramati.
- $t_{max}$  = waktu sejak pemberian obat sampai dicapai  $C_{max}$
- $t_{1/2}$  = waktu paruh obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah)

$AUC_{\infty}$  dan  $C_{max}$  merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE.  $AUC_t$  paling dapat dipercaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel).

b. Untuk studi kadar tunak

- $AUC_{\tau}$  = AUC selama satu interval dosis ( $\tau$ ) pada keadaan tunak
- $C_{min}$  = kadar minimal obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah), yakni kadar pada akhir interval dosis
- $C_{max}$  = kadar maksimal obat dalam plasma yang teramati

- $C_{av}$  = kadar rata-rata selama satu interval dosis
- Fluktuasi =  $(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$
- $Swing$  =  $(C_{max} - C_{min}) / C_{min}$

#### 5.11.2. Parameter bioavailabilitas dari sampel urin

##### a. Untuk studi dosis tunggal

- $Ae_t$  = jumlah kumulatif obat utuh (atau metabolit) yang dikeluarkan atau ditemukan dalam urin dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar diukur
- $Ae_{\infty}$  = Ae dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga, diperoleh dengan cara ekstrapolasi  
= jumlah obat maksimal yang diekskresi dalam urin ~ sebanding dengan jumlah obat yang bioavailabel
- $dAe/dt$  = kecepatan ekskresi obat dalam urin
- $(dAe/dt)_{max}$  = kecepatan maksimal ekskresi obat dalam urin ~ terjadi pada waktu  $t_{max}$  (plasma) dan besarnya sebanding dengan  $C_{max}$  (plasma), sehingga besarnya bergantung pada jumlah dan kecepatan absorpsi.

$Ae_{\infty}$  dan  $(dAe/dt)_{max}$  merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE.  $Ae_t$  paling dapat dipercaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel).

##### b. Untuk studi kadar tunak

- $Ae_{\tau}$  = Ae selama satu interval dosis ( $\tau$ ) pada keadaan tunak.

### 5.12. Analisis data

Tujuan utama penilaian bioekivalensi adalah untuk menghitung perbedaan bioavailabilitas antara produk uji dan produk pembanding, dan untuk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinik.

Jika pada  $t_0$  ditemukan obat dengan kadar  $\leq 5\%$   $C_{max}$  maka data dari subyek ini dapat dimasukkan dalam analisis tanpa penyesuaian. Tetapi jika  $C_0$  ini  $> 5\%$   $C_{max}$ , maka subyek ini harus dikeluarkan dari analisis.

Jika subyek muntah pada atau sebelum  $2 \times$  median  $t_{max}$  pada studi BE untuk produk lepas cepat, maka data subyek ini harus dikeluarkan dari analisis. Pada studi BE untuk produk lepas lambat, data subyek yang muntah kapan saja harus dikeluarkan.

Observasi yang merupakan outliers tidak boleh dibuang jika tidak ada alasan yang kuat bahwa telah terjadi kesalahan teknis. Analisis data harus dilakukan dengan dan tanpa nilai-nilai tersebut dan harus dikaji dampaknya terhadap kesimpulan studi. Harus dicari penjelasan medis atau farmakokinetik untuk observasi demikian.

### 5.12.1. Analisis statistik

#### a. Dari data darah

- Parameter bioavailabilitas yang dibandingkan untuk penilaian bioekivalensi adalah AUC,  $C_{max}$  dan  $t_{max}$
- Cara menghitung  $AUC_{0 \rightarrow t}$  ;  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  ; ke ,  $t_{1/2}$
- Data yang bergantung pada kadar, yakni AUC dan  $C_{max}$  , harus ditransformasi logaritmik (ln) terlebih dulu sebelum dilakukan analisis statistik karena kinetik obat mengikuti kinetik *first order* sehingga dalam skala logaritmik akan diperoleh distribusi yang normal dan varians yang homogen.

Selanjutnya nilai-nilai ln AUC ke-2 produk dibandingkan menggunakan analisis varians (ANOVA) untuk desain menyilang 2-way yang memperhitungkan sumber-sumber variasi berikut : produk obat yang dibandingkan (Test dan Reference), periode pemberian obat (I dan II), subyek, dan urutan (TR dan RT).

Demikian juga nilai-nilai ln  $C_{max}$  ke-2 produk dibandingkan dengan cara yang sama.

Tabel ANOVA berikut harus dipresentasikan :

ANOVA : Data dalam ln

Sumber variasi	Degrees of Freedom (df)	Sum of squares (SS)	Mean square	F (MS) = SS/df
• Inter-Subyek	n - 1			
- Urutan ( <i>Sequence</i> )	(2-1) = 1	SS <sub>Seq</sub>	MS <sub>Seq</sub>	MS <sub>Seq</sub> /MS <sub>Resid (suby)</sub>
- Residual (Suby)	n - 2	SS <sub>Resid (suby)</sub>	MS <sub>Resid (suby)</sub>	MS <sub>Resid (suby)</sub> /MS <sub>Resid</sub>
• Intra-Subyek				
- Produk obat	(2-1) = 1	SS <sub>Prod</sub>	MS <sub>Prod</sub>	MS <sub>Prod</sub> /MS <sub>Resid</sub>
- Periode	(2-1) = 1	SS <sub>Period</sub>	MS <sub>Period</sub>	MS <sub>Period</sub> /MS <sub>Resid</sub>
- Residual	n - 2	SS <sub>Resid</sub>	MS <sub>Resid</sub>	
TOTAL	2n - 1	SS <sub>Total</sub>		

$$CV \text{ Intra-Subyek} = \sqrt{MS_{Resid}} \times 100\%$$

Hasil berikut juga harus dipresentasikan :

Perbedaan (*difference*) = rata-rata ln T - rata-rata ln R

$$\text{Rasio rata-} \\ \text{SE}_{\text{diff}} = \sqrt{\text{MS}_{\text{Resid}} \times \frac{2}{n}}$$

Rasio rata-rata geometrik T/R = anti ln *difference* x 100%

$$(\text{90\% CI})_{\text{diff}} = \text{difference} \pm t_{0.10 (n-2)} \times \text{SE}_{\text{diff}}$$

$$(\text{90\% CI})_{\text{ratio}} = \text{anti ln } (\text{90\% CI})_{\text{diff}} \times 100\%$$

- Untuk  $t_{\text{max}}$  biasanya hanya dilakukan statistik deskriptif. Jika perlu dibandingkan, digunakan statistik non-parametrik pada data yang asli (tidak ditransformasi), dengan  $\alpha = 5\%$

- Untuk ke-3 parameter tersebut di atas, selain dihitung 90 % *confidence intervals* (90 % CI) untuk perbandingan ke-2 produk, juga dihitung statistik ringkasan seperti nilai rata-rata (*arithmetic* & geometrik, untuk AUC dan  $C_{max}$ ) atau median (untuk  $t_{max}$ ), serta nilai-nilai minimum dan maksimum.
- Untuk parameter-parameter lainnya seperti  $C_{min}$ , Fluktuasi,  $t_{1/2}$ , dsb., berlaku pertimbangan-pertimbangan yang sama untuk menggunakan data yang ditransformasi logaritmik ( $\ln$ ) atau yang tidak ditransformasi.

b. Dari data urin

Parameter yang dibandingkan adalah  $A_e$  dan  $(dA_e/dt)_{max}$

#### 5.12.2. Kriteria bioekivalen

Produk uji (*test* = T) dan produk pembanding (*reference* = R) dikatakan bioekivalen jika :

- Rasio nilai rata-rata geometrik  $(AUC)_T / (AUC)_R = 1.00$  dengan 90% CI = 80 - 125%. Untuk obat-obat dengan indeks terapi yang sempit, interval ini mungkin perlu dipersempit (90 – 111%). Interval yang lebih lebar mungkin dapat diterima jika didasari pertimbangan klinik yang jelas.
- Rasio nilai rata-rata geometrik  $(C_{max})_T / (C_{max})_R$  juga = 1.00 dengan 90% CI = 80 – 125%. Oleh karena  $C_{max}$  lebih bervariasi dibanding AUC, maka interval yang lebih lebar mungkin cocok. Interval ini harus ditetapkan sebelumnya, mis. 75 – 133% atau 70 – 143%, dan harus diberikan alasan dengan mempertimbangkan efikasi dan keamanannya, terutama bagi penderita yang berganti-ganti produk.
- Perbandingan  $t_{max}$  dilakukan hanya jika ada *claim* yang relevan secara klinik mengenai pelepasan atau kerja yang cepat atau adanya tanda-tanda yang berhubungan dengan efek samping obat.  
90 % CI dari perbedaan  $t_{max}$  harus terletak dalam interval yang relevan secara klinik.

Catatan :

Nilai *confidence interval* (CI) tidak boleh dibulatkan; jadi untuk CI 80-125, nilainya harus minimal 80.00 dan tidak lebih dari 125.00.

5.12.3. Catatan untuk bioekivalensi individual dan populasi.

Sampai sekarang, kebanyakan studi bioekivalensi didesain untuk menilai bioekivalensi rata-rata. Oleh karena pengalaman yang terbatas dengan bioekivalensi populasi dan bioekivalensi individual, maka untuk itu tidak diberikan rekomendasi khusus.

**5.13. Variasi**

Jika suatu produk obat direformulasi dari formulasi lama yang telah disetujui atau cara pembuatannya dimodifikasi oleh produsennya dengan cara yang diperkirakan dapat mempengaruhi bioavailabilitas produk obat tersebut, maka studi BE diperlukan, kecuali jika ada alasan untuk tidak melakukannya.

Jika bioavailabilitas produk obat yang mengalami perubahan tersebut di atas telah diteliti dan korelasi antara bioavailabilitas *in vivo* dan disolusi *in vitro* dapat diterima, maka studi BE *in vivo* tidak usah dilakukan asal laju disolusi *in vitro* produk baru tersebut mirip dengan laju disolusi produk yang telah disetujui. Kondisi uji yang sama digunakan untuk menunjukkan korelasi tersebut.

Untuk semua kasus lain, studi BE harus dilakukan.

Jika produk inovator mengalami perubahan, maka yang digunakan sebagai pembandingan pada studi BE dan uji disolusi biasanya adalah produk dengan formula, cara pembuatan, kemasan dsb. yang baru ini, dan produk lain yang dibuat sesuai dengan perubahan tersebut harus diuji terhadap produk ini.

Jika produk "copy" mengalami perubahan, maka produk pembandingan untuk studi BE harus produk inovator.



#### 5.14. Suprabioavailabilitas

Jika bioavailabilitas produk uji lebih besar dibandingkan produk pembandingnya (suprabioavailabilitas), maka harus dilakukan reformulasi. Studi bioekivalensi harus dilakukan lagi dengan produk reformulasi tersebut.

### 6. PRODUK YANG MENGANDUNG ZAT KIMIA BARU

#### 6.1. Bioavailabilitas

Suatu zat kimia baru yang ditujukan untuk bekerja sistemik, availabilitas sistemiknya harus ditentukan dengan membandingkannya terhadap sediaan intravena (bioavailabilitas absolut). Jika tidak memungkinkan (karena alasan teknis atau keamanan), maka bioavailabilitas relatif terhadap larutan atau suspensi oral harus ditentukan. Dalam hal *prodrug*, larutan intravena pembanding harus terbuat dari zat aktifnya.

#### 6.2. Bioekivalensi

Selama perkembangannya, studi bioekivalensi diperlukan sebagai studi yang menjembatani antara formulasi untuk uji klinik dan produk obat yang akan dipasarkan.

### 7. LAPORAN HASIL STUDI

Laporan studi BE harus mencantumkan:

- nama dan afiliasi serta tandatangan para peneliti, tempat studi, dan waktu pelaksanaan studi
- dokumentasi bahwa pelaksanaan studi sesuai dengan prinsip Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), termasuk surat persetujuan Komisi Etik setempat, dan *informed consent* yang ditandatangani oleh setiap subyek penelitian
- nama, nomor *batch* dan komposisi produk obat uji; spesifikasi obat jadi dalam bentuk sertifikat analisis dan hasil uji disolusi terbanding; pernyataan sponsor bahwa produk obat uji identik dengan produk yang didaftarkan untuk izin pemasaran
- nama, nomor *batch* dan tanggal kadaluarsa produk pembanding
- validasi metode pengukuran kadar obat dalam plasma/urin, mencakup seluruh kisaran kadar yang diukur dalam spesimen; contoh kromatogram atau data kasar lainnya.
- data kadar obat dalam plasma/urin vs waktu dari masing-masing subyek disertai statistik deskriptifnya (rata-rata, median, SD, minimum dan maksimum)
- kurva kadar obat dalam plasma/urin vs waktu dari masing-masing subyek, dalam skala biasa (*arithmetic*) maupun skala logaritmik (*ln*).
- cara menghitung  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ;  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ;  $k_e$ ,  $t_{1/2}$

- nilai parameter bioavailabilitas dari masing-masing subyek disertai statistik deskriptifnya
- data yang dibuang disertai alasannya
- data dari subyek yang *dropout* dan mengundurkan diri
- analisis statistik (yang cukup rinci agar dapat diulang jika perlu) dan cara perhitungannya, termasuk 90 % CI
- kesimpulan studi

## 8. DAFTAR RUJUKAN (BIBLIOGRAFI)

1. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products : a manual for a drug regulatory authority. Regulatory Support Series, No. 5. Geneva : WHO; 1999, p. 109-46.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London : EMEA; 2001.
3. Biopharmaceutics Coordinating Committee. Guidance for Industry : Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Bethesda : Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US FDA; 2000.
4. Health Canada. Guidance for Industry : Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies – Part A : Oral dosage formulations used for systemic effects. Ottawa, Ontario : Health Products and Food Branch, Ministry of Health, Canada; 1992.
5. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
6. Biopharmaceutics Coordinating Committee. Guidance for Industry : Bioanalytical method validation. Rockville : Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US FDA; 2001.
7. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1991; 29(1) : 1-8.
8. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination : extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30(8) : 287-290.
9. Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, Böhm A, Schulz H-U. Presentation of results from bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30 (Suppl 1) : S7-30.