

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
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 MANAKANAN 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, Tegas Fungsi, kewenangan, Susunan Organisasi dan Tata kerja Lembaga Pemerintah No 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 1 lembar pemerintah non Departemen; sebagai mana telah beberapa kali diubah terakhir dengan peraturan Presiden No. 12 tahun 2006
 - 3 Keputusan kepala badan pengawas obat dan makanan No. 02111/SK/KBPOM tanggal 26 Februari 2001 tentang organisasi dan tata kerja badan pengawas obat dan makanan nomor HK. 00.21.4231 Tahun 2004;
 - 4 Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan No. HK. 0. 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.
- Kedua : Uji Bioekivalensi di Indonesia harus mengikuti pedoman Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada diktum Pertama.
- Ketiga : pelaksanaan uji Bioekivalensi, daftar obat wajib uji

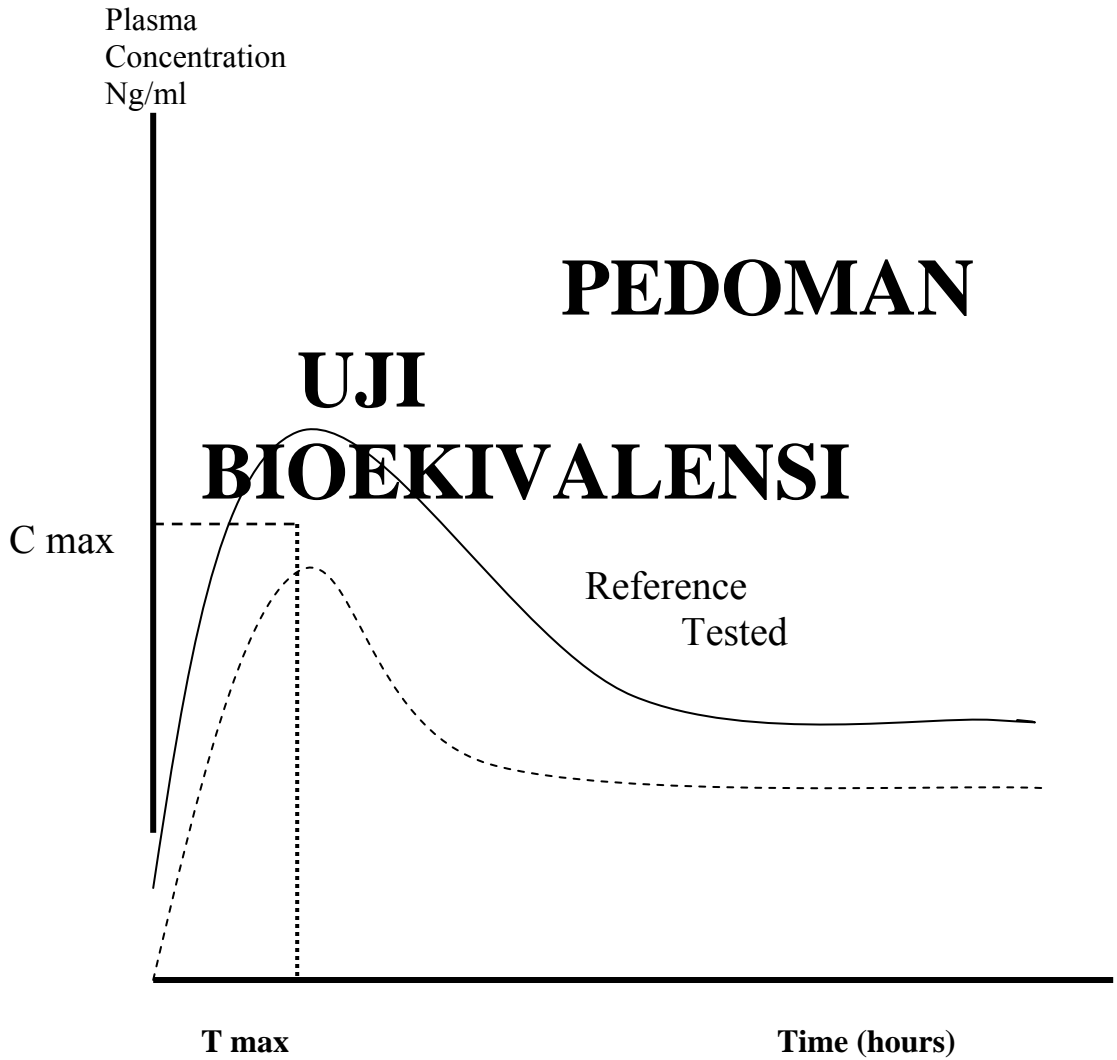
Keempat Bioekivalensi dan obat pembanding akan diatur
kemudian.
: Peraturan ini mulai berlaku sejak diatur tanggal
ditetapkan.

Ditetapkan di : JAKARTA
Pada tanggal : 29 MARET 2005

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

H. SAMPURNO

615.1
IND
P



DAFTAR ISI

	Hal
KATALOG	ii
KATA PENGANTAR	iii
TIM PENYUSUN	v
DAFTAR ISI	vii
1. PENDAHULUAN	1
2. TUJUAN	
2.1. Umum	1
2.2. Khusus.....	1
3. DEFINISI	1
3.1. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati)	1
3.2. Ekivalensi farmaseutik.....	2
3.3. Alternatif farmaseutik	2
3.4. Bioekivalensi	2
3.5. Ekivalensi terapeutik	2
3.6. Produk obat pembandingan (<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 ekivalensi <i>in vivo</i> ...4	
4.2. Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi <i>in vitro</i> (<i>uji disolusi</i> <i>terbanding</i>).....	4
5. DASAIN DAN PELAKSANAAN STUDI	
BIOEKIVALENSI	11
5.1. Kaji Etik	12
5.2. Desain	12
5.3. Subyek	13
5.3.1. Kriteria seleksi	13
5.3.2. Jumlah subyek	15
5.3.3. Standardisasi kondisi studi	16
5.3.4. Genetic phenotyping	17
5.4. Produk obat uji (<i>Test product</i>)	18
5.5. Dosis obat uji	18
5.6. Uji disolusi <i>in vitro</i>	18
5.7. Pengambilan sampel darah.....	19
5.8. Pengambilan sampel urin	20
(untuk kasus-kasus tertentu)	
5.9. Kadar yang diukur	20
5.10. Metode bioanalitik	21

5.11. Parameter bioavailabilitas	22
5.11.1. <i>Parameter bioavailabilitas dari sampel darah</i>	22
5.12.2. <i>Parameter bioavailabilitas dari sampel urin.</i>	27
5.12.3. Catatan untuk Bioekivalensi individual dan populasi	28
5.12. Analisis data	25
5.12.1. Analisis statistik.....	25
5.12.2. Kriteria bioekivalen.....	27
5.12.3. Catatan untuk Bioekivalensi individual dan populasi	28
5.13. Variasi	28
5.14. Suprabioavailabilitas	29
6. PRODUK YANG MENGANDUNG ZAT KIMIA BARU	
6.1. Bioavailabilitas	29
6.2. Bioekivalensi	30
7. LAPORAN HASIL STUDI	30
8. DAFTAR RUJUKAN (BIBLIOGRAFI).....	31

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 penemuan 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 pembandingan (reference product yang merupakan baku mutu).

2. TUJUAN

1.1. Umum

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

1.2. khusus

2. Untuk menjamin produk obat "*copy*" yang akan mendapat izin edar bioekivalen dengan produk obat inovatornya.
3. Untuk menentukan bioavailabilitas absolut 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 hanya)

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 sediaa intravena yang bioavailabilitasnya 100%

Bioavailabilitas relatif: bila dibandingkan dengan sediaan bukan intravena.

3.2. Ekivalensi farmaseutik

Dua produk obat mempunyai ekivalensi 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 moral 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 moral yang sama akan menghasilkan efikasi klinik dan keamanan yang sebanding. Dengan demikian, ekivalensi/inekivalensi terapeutik seharusnya ditunjukkan dengan uji klinik.

Akan tetapi, produk obat yang bekerja sistemik, uji klinik mempunyai kendala berikut :

- pada penyakit ringan tidak terlihat, pada penyakit berat tidak etis;
- *endpoint* yang diukur sering kali tidak akurat sehingga variabilitasnya besar sekali, dengan akibat 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 dengan bioavailabilitasnya, maka kedua produk obat

tersebut dinyatakan inekivalen secara terapeutik (inekivalensi terapeutik).

3.6. Produk obat pembanding (*referensi product*)

produk obat inovator yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian *dossier* lengkap dengan yang membuktikan efikasi, keamanan dan mutu. Hanya jika produk obat inovator yang tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali yang mana karena sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat di gunakan produk obat inovator dari *primary market* (negara dimana 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 nama dagang.

4. KRITERIA UNTUK EKIVALENSI

4.1. produk obat yang memerlukan uji ekivalensi *in vivo*

Uji ekivalensi *in vivo* dapat berupa studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komparatif, atau uji klinik komparatif. Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada resiko bahwa peredaran bioavailabilitas dapat menyebarkan inekivalensi terapi.

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

- a. obat-obat untuk kondisi yang serius yang memerlukan respon terapi yang pasti (*critical use drugs*), misal: antituberkulosis, antiretroviral, antibakteri, antihipertensi, antiangina, obat gagal jantung, antiepilepsi, antiasma.
- b. Batas keamanan/ indeks terapi yang sempit; kurva doses-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, litium, feniton, siklosporin, sulfonilurea, teofilin.
- c. Terbukti ada masalah bioavailabilitas atau bioinekivalensi dengan obat yang bersangkutan

atau obat-obat dengan struktur kimia atau formulasi yang mirip (tidak berhubungan dengan masalah disolusi,) misal:

- absorpsi bervariasi atau tidak lengkap;
- eliminasi presistemik yang tinggi;
- farmakokinetik nonlinear;
- sifat-sifat fisiokimia yang tidak menguntungkan (misal: kelarutan rendah, permeabilitas rendah, tidak stabil, dsb.)

d. eksipien dan proses pembuatannya diketahui mempengaruhi bioekivalensi

4.1.2. produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik, misal : sediaan transdermal, suppositoria, permen nikotin, gel testosteron dan kontraseptif bawah kulit,

4.1.3. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.

4.1.4. Produk kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.

4.1.5. Produk obat bukan larutan bukan untuk penggunaan non sistemik (oral nasal, okular, dermal, rektal, vaginal, dsb), dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk produk demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan / atau studi *in vitro*. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan.

Dalam hal 4.1.1. s/d 4.1.4, pengukuran kadar obat dalam plasma versus waktu biasanya cukup untuk membuktikan efikasi dan keamanan. Jika tidak, studi klinik atau farmakodinamik dapat digunakan untuk membuktikan ekivalensi,

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

4.2.1. Produk obat yang tidak memerlukan studi *in vivo* (tidak termasuk butir 4.1).

4.2.2. Produk obat” copy” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk

kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi.

a. Tabel lepas cepat

Produk obat “copy” dengan kekuatan berbeda, yang dibuat oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika:

- semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan dosis), zat inaktifnya sama banyak untuk semua kekuatan;)
- studi ekivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah);

b. Kapsul berisi butir-butir lepas lambat jika kekuatannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif, maka perbandingan profil disolusi ($f_2 \geq 5$) dengan satu kondisi uji yang direkomendasi sudah cukup.

c. Tablet lepas lambat

Jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan doses) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan yang lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip, $f_2 \geq 50$ dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1.2 dan 7.5) dengan metode uji yang direkomendasi

4.2.3. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmaseutik (*Biopharmaceutic Classification System*= BCS) dari zat aktif * serta karakteristik disolusi ** dan profil disolusi *** dari produk obat.

Berlaku untuk produk obat oral lepas cepat, tetapi tidak berlaku untuk produk obat lepas cepat yang disebutkan dalam butir 4.1.1.

a. zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1), serta:

- Produk obat memiliki disolusi yang sangat cepat, atau;

- Produk obat memiliki disolusi yang cepat dan profil disolusinya mirip dengan produk pembandingan.
- b. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3) serta:
 - produk obat memiliki profil disolusi yang cepat pada pH 6.8, dan:
 - Produk obat memiliki profil disolusi yang mirip dengan produk pembandingan (juga berlaku jika disolusi < 10 % pada salah satu pH).

Catatan :

- BCS dari zat aktif
 - kelas 2: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi;
 - kelas 2: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi;
 - kelas 3 : kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus rendah);
 - kelas 4 : kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus rendah.
- Kelarutan dalam air tinggi (dari zat aktif):
Jika dosis tertinggi yang direkomendasi WHO (jika terdapat dalam Daftar Obat Esensial WHO) atau kekuatan dosis tertinggi (yang ada di pasar) dari produk obat larut dalam ≤ 250 ml media air pada kisaran pH 1.2 s/d 6.8 pada suhu 37 ± 1 * C. penentuan kelarutan pada setiap pH harus dilakukan minimal triplo.
- Kelarutan dalam usus tinggi (dari zat aktif):
Jika absorpsi pada manusia \geq 85% dibandingkan dosis intravena dari pembandingnya.

** Karakteristik disolusi (dari produk obat lepas cepat

- Disolusi sangat cepat:
Jika ≥ 85 % dari jumlah zat aktif yang tertera di label melarut dalam waktu ≤ 15 menit dengan menggunakan alat *basket* pada 100 rpm atau alat *paddle* pada 50 rpm (atau 75 rpm jika terjadi *coning*) dalam volume ≤ 900 ml masing-masing media berikut: (I) larutan HCl pH 1.2; (ii)

bufer asetat pH 4.5; dan (iii) bufer fosfat pH 6.8.

- Disolusi cepat:

*** Profil disolusi (dari produk obat)

- Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media pH 1.8 (larutan HCl), pH 4,5 (bufer sitrat) dan PH 6.8 (bufer fosfat);
- Waktu – waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat: 10,15,30,45 dan 60 menit;
- Digunakan produk obat minimal 12 unit dosis;
- Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$F_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n \{R_t - T_t\}^2}{n}}}$$

R_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = *reference*)

T_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = *test*)

- Nilai f_2 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke 2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi ke 2 produk?
- Jika produk “ Copy” dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat (> 85 % melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ke-3 media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan.

Di samping itu harus ditunjukkan bahwa eksipien dalam komposisi produk obat sudah dikenal, bahwa tidak ada efek terhadap motilitas saluran cerna atau proses lain yang mempengaruhi absorpsi, juga diperkirakan tidak ada interaksi antara eksipien dan zat aktif yang dapat mengubah farmakokinetik zat aktif. Jika digunakan tetapi dalam jumlah yang luar biasa besar, diperlukan tambahan informasi yang menunjukkan tidak adanya dampak terhadap bioavailabilitas.

Uji disolusi terbanding juga dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat.

4.3. Produk obat yang tidak memerlukan uji ekivalensi

- 4.3.1. Produk obat “copy” untuk penggunaan intravena sebagai larutan dalam air yang mengandung zat aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dengan produk pembanding.
- 4.3.2. Produk obat “copy” untuk penggunaan parenteral yang lain (misal: intramuskular, subkutan) sebagai larutan dalam air dan mengandung zat aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang sama atau mirip (similar) dalam kadar yang sebanding seperti dalam produk pembanding. Eksipien tertentu (misal: bufer, pengawet, antioksidan) boleh berbeda asalkan perubahan eksipien ini diperkirakan tidak mempengaruhi keamanan dan/ atau efikasi produk obat tersebut.
- 4.3.3. Produk obat” copy” berupa larutan untuk penggunaan oral (termasuk sirup), eliksir, tingtur atau bentuk larutan lain tetapi bukan suspensi), yang mengandung zat aktif dalam kadar molar yang sama dengan produk pembanding, dan hanya mengandung eksipien yang diketahui tidak mempunyai efek terhadap transit atau permeabilitas dalam saluran cerna dan dengan demikian terhadap absorpsi atau stabilitas zat aktif dalam saluran cerna.
- 4.3.4. Produk obat “copy” berupa bubuk untuk dilarutkan dan larutannya memenuhi kriteria 4.3.1., 4.3.2, atau 4,3,3, tersebut diatas
- 4.3.5. Produk obat “copy” berupa gas

- 4.3.6. Produk obat “copy” berupa sediaan obat mata atau telinga sebagai larutan dalam air dan mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding. Eksipien tertentu (misal : pengawet , bufer, zat untuk menyesuaikan tonisitas atau zat pengental) boleh berbeda asalkan penggunaan eksipien ini diperlukan tidak mempengaruhi keamanan dan/ atau efikasi produk obat tersebut.
- 4.3.7. produk obat “copy” berupa sediaan obat topikal sebagai larutan dalam air dan mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding.
- 4.3.8. Produk obat “copy” berupa larutan untuk aerosol atau produk inhalasi nebulizer 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 eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding. Produk obat tersebut boleh memasukkan eksipien lain asalkan penggunaannya diperkirakan tidak akan mempengaruhi keamanan dan/ atau efikasi produk obat tersebut.

Untuk ketentuan 4.3.6, 4.3.7 atau 4.3.8 tersebut diatas, pemohonan harus menunjukkan bahwa eksipien 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 POM tidak memiliki data ini, pemohon harus melakukan studi *in vivo* atau *in vitro* untuk menunjukkan bahwa perbedaan dalam eksipien ini tidak mempengaruhi keamanan dan/ atau efikasi produk obat tersebut.

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/pembandingan. Caranya dengan membandingkan profil kadar obat dalam darah atau urin antara produk-produk 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 (atau 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 terminal dari obat, atau lebih lama jika mempunyai metabolit aktif dengan waktu paruh yang lebih panjang. Jika obat mempunyai kecepatan eliminasi yang sangat bervariasi antar subyek, karena itu, untuk obat dengan waktu paruh eliminasi yang panjang (24 jam), 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), misal: difenilhidantoin, fluoksetin, paroksetin;
 - Obat dengan kinetik yang bergantung pada waktu pemberian obat (kronofarmakologi), misal: kortikosteroid, siklosporin, teofilin;
 - Beberapa bentuk sediaan lepas lambat/ terkendali (studi dosis tunggal lebih sensitif untuk menjawab pertanyaan utama BE, yakni penganalisisan 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 untuk 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,) misal 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 resiko pada wanita usia subur.
- Umur antara 18-55 tahun;
- Berat badan dalam kisaran normal: \

$$(IMT = \frac{BB (KG)}{TB^2 (M)} = 18-25$$

- Kriteria Sehat berdasarkan uji laboratorium klinis yang buku (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 kontra indikasi atau hipersensitif terhadap obat yang diuji;
- Untuk obat yang terlalu toksik untuk diberikan kepada sukarelawan sehat (misal: sitostatik, antiaritmia), maka digunakan penderita dengan indikasi yang sesuai);

- Untuk obat yang terlalu toksik untuk diberikan kepada sukarelawan sehat (misal: 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 bioavailabilitas yang utama, yakni AUC atau luas area dibawah 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 ($AUC/AUC_R = 1.000$ dengan 90% CI= 0.80 – 1.25 (lihat butir 5.12.2 hal, 27).
- b.) Batas kemaknaan α diambil 5% (1-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 diperkirakan dari percobaan pendahuluan, dari studi sebelumnya atau dari data terpublikasi.

Dengan ketentuan a), b) dan c) tersebut atas, maka jumlah subyek tergantung dari CV intrasubyek sebagai berikut (umumnya, CV intrasubyek < 20 %) ;

CV intrasubyek (%) * Jumlah subyek

15.0	12
17.5	16
20.0	20
22.5	24
25.0	28
27.5	32
30.0	40

- $CV^2 =$ varians residual pada ANOVA untuk desain menyilang 2-way (lihat butir 5.15.1 hal 25)

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.

Jika jumlah subyek ternyata kurang karena variasi yang diperkirakan ternyata lebih besar, maka jumlah subyek dapat ditambah dengan tidak kurang dari setengah jumlah subyek awalnya. Hasil dapat digabung asal digunakan protokol yang sama dan produk obat uji dari *batch* yang sama.

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, minimal 10 jam. Untuk studi keadaan tunak, puasa hanya diperlukan pada malam terakhir sebelum pengambilan darah keesokan harinya.
- Jika obat harus diberikan bersama makanan untuk mengurangi efek samping saluran cerna, maka studi BE harus dilakukan bersama makanan standar.
- 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 2 jam sesudah pemberian produk;
 - Makanan standar diberikan tidak kurang dari 4 jam setelah pemberian produk;
- Subyek tidak boleh makan obat lain apapun (termasuk obat bebas dan obat tradisional) selama beberapa waktu sebelum penilaian. Dalam keadaan darurat,

penggunaan obat apapun harus dilaporkan (dosis dan waktu penggunaan);

- Subyek tidak boleh mengkonsumsi makanan dan minuman yang dapat berinteraksi dengan fungsi sirkulasi, saluran cerna, hati atau ginjal (misal: merokok. Minum alkohol, kopi, the, 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 motilitas dan aliran darah saluran cerna.

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 (masa 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 tidak melebihi dosis maksimal dari regimen dosis.

5.6. Uji disolusi *in vitro*

Dianjurkan bahwa potensi dan karakteristik disolusi *in vitro* dari produk obat uji dan pembanding dipastikan dulu sebelum dilakukan studi BE. 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 (misal 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, ($> 3 \times t_{1/2}$).

Dengan demikian akan diperoleh AUC (luas area dibawah kurva kadar obat terhadap waktu) sedikitnya 80% dari AUC yang diekstrapolasi ke tidak terhingga (∞)

- 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 ($t_{1/2}$) yang panjang (> 24 jam 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 sampling biasanya 0-2, 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 dengan metode bioanalitik yang non-stereo selektif saat ini dapat diterima untuk studi BE. Cara pengukuran yang stereo selektif lebih baik jika ke – 2 enansiomer mempunyai farmakokinetik yang nonlinear. Dalam hal ini diukur enansiomer yang memiliki aktivitas lebih tinggi;
- 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) reproduibilitas Metode yang digunakan umumnya cara kimiawi, kecuali untuk anti bakteri 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 bagus 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 ditempat lain, harus divalidasi di setia 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 biologic yang sama, maka metode yang berbeda tersebut harus divalidasi silang;
- sampel QC dengan paling sedikit 3 kadar yang berbeda dan masing-masing duplo, hasilnya harus digunakan untuk menerima atau menolak pengukuran kadar waktu itu.

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 trapezoidal.

- $AUC_{0\infty} = AUC$ 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 (serum atau darah)

$AUC_{0\infty}$ dan AUC_{max} merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE. AUC paling dapat di percaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel)

b. Untuk studi kadar tunak :

- AUC_t = AUC selama satu interval dosis (t) 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. 1 1. 2. Parameter bioavailabilitas dari sampel urin

a. Untuk studi dosis tunggal

- A_e , = jumlah kumulatif obat utuh (atau metabolit) yang dikeluarkan atau ditemukan dalam urin dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar diukur
- A_e = A_e dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga, diperoleh dengan cara ekstrapolasi
= jumlah obat maksimal yang diekskresi dalam urin sebanding dengan jumlah obat yang bioavailabel
- dA_e/dt = kecepatan ekskresi obat dalam urin

- $(dAe/dt)_{max}$ = kecepatan maksimal ekskresi obat dalam urin - terjadi pada waktu t^* , (plasma) dan besarnya sebanding dengan C_{max} (plasma), sehingga besarnya bergantung pada jumlah dan kecepatan absorpsi.

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

b, Untuk studi kadar tunak

$-Ae =$ Ae selama satu interval dosis (t) 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-t} ; $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$
- 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). 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 (MS) = SS/df	F
• Inter-Subyek	n - 1			
- Urutan (<i>Sequence</i>)	(2-1) = 1	SS _{Seq}	MS _{Seq}	MS _{Seq} /MS _{Resid (suby)}
- Residual (Suby)	n - 2	SS _{Resid (suby)}	MS _{Resid (suby)}	MS _{Resid (suby)} /MS _{Resid}
• Intra-Subyek				
- Produk obat	(2-1) = 1	SS _{Prod}	MS _{Prod}	MS _{Prod} /MS _{Resid}
- Periode	(2-1) = 1	SS _{Period}	MS _{Period}	MS _{Period} /MS _{Resid}
- Residual	n - 2	SS _{Resid}	MS _{Resid}	
Total			2n - 1	SS _{Total}

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

Hasil berikut juga harus dipresentasikan :

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

$$SE_{diff} = \sqrt{MS_{Resid} \times \frac{2}{n}}$$

Rasio rata-rata geometrik T/R = anti \ln difference x 100/o

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

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

- Untuk t_{\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 arithmetik & 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 pembandingan

(reference = R) dikatakan bioekivalen jika :

- a. 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
- b. 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, misal 75-133% atau 70-143%, dan harus diberikan alasan dengan mempertimbangkan efikasi dan keamanannya/ terutama bagi penderita yang berganti-ganti produk.
- c. 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 profil disolusi in vitro produk baru tersebut mirip dengan profil disolusi produk yang telah disetujui. Jika perubahan dalam formulasi atau cara pembuatan hanya berupa perubahan minor, maka cukup dilakukan uji disolusi terbanding (lihat butir 4.3). Untuk semua kasus lain, studi BE harus dilakukan.

Jika produk inovator mengalami perubahan, maka yang digunakan sebagai pembanding 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 pembanding 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 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-t}; AUC_{0-∞}; ke, t_{1/2};
- nilai parameter bioavailabilitas dari masing-masing subyek disertai statistik deskriptifnya;
- 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,
- 5, 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, Steinijs 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, Steinijs 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, Steinijs VW, Diletti E, Bdm A, Schulz H-U. Presentation of results from bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992;30 (Suppl 1) : 57-30.
10. Multisource (generic) pharmaceutical products : Guidelines on registration requirements to establish interchangeability, WHO 2004.