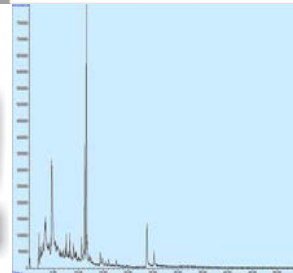
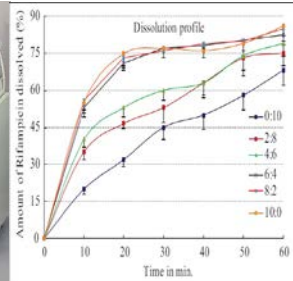


# BUKU TANYA JAWAB

## PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI

### JILID II



Direktorat Standardisasi Produk Terapeutik dan PKRT  
Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA  
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI  
2011

**Jilid Kedua  
November 2011**

**HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG**

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotocopy, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

**Katalog Dalam Terbitan  
Badan Pengawas Obat dan Makanan**

Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi  
-- Jilid 2, -- Jakarta: Badan POM, 2011  
17 Halaman  
ISBN 978-602-99511-0-3

## KATA PENGANTAR

Dengan ucapan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, Informasi pada Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi jilid II telah disusun. Seperti tujuan Buku Jilid I, informasi pada Buku jilid II untuk digunakan sebagai salah satu Pedoman teknis bagi staf Badan POM dalam penilaian uji BE dan bagi *stake holder* dalam pelaksanaan uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi (BA/BE) dan hal yang terkait.

Pelaksanaan Uji BA/BE di Indonesia harus mengikuti Pedoman Uji Bioekivalensi yang diterbitkan pertama kali tahun 2004 namun dalam melaksanakan pedoman tersebut, masih banyak pertanyaan serupa yang disampaikan oleh pihak sponsor dan laboratorium uji BE kepada Badan POM untuk hal-hal yang lebih teknis. Pertanyaan makin berkembang sejalan dengan kendala/masalah yang dihadapi. Oleh karena itu, penting bagi Badan POM untuk menerbitkan buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi jilid II untuk menjelaskan hal-hal teknis yang tidak tercantum dalam Pedoman Uji Bioekivalensi, buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi jilid I dan menyamakan persepsi dalam melaksanakan uji BA/BE.

Secara garis besar buku Tanya Jawab Jilid II ini berisi informasi Penentuan Jumlah Subyek, Uji BE 2 Tahap, Uji BE yang menunjukkan hasil tidak bioekivalen, Penentuan Metabolit Aktif, Parameter Uji, Metode Bioanalitik, Uji Disolusi Terbanding dalam bentuk tanya jawab.

Buku Tanya Jawab ini disusun mengacu pada Pedoman Uji Bioekivalensi, Badan POM tahun 2004; *Guideline On The Investigation Of Bioequivalence*, EMEA 2010; *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered*

*Drug Products-General Considerations, FDA 2003; Bioequivalence Requirements Guidelines, Saudi Arabia 2005.*

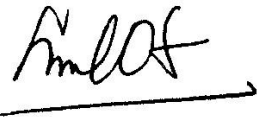
Diharapkan Buku Tanya Jawab jilid II ini dapat dimanfaatkan sebagai pendukung informasi tambahan oleh semua pihak yang berkepentingan dengan Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi selain Pedoman Uji Bioekivalensi, Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi jilid I sehingga dapat meningkatkan jaminan khasiat, keamanan dan mutu obat yang beredar di Indonesia dan pada akhirnya agar obat produksi Indonesia yang telah dilengkapi hasil Uji Bioavailabilitas/Bioekivalensi akan lebih mampu berkompetisi di pasar global.

Kami menyadari bahwa Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekivalensi jilid II 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,        November 2011

Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA



Dra. Lucky S. Slamet, MSc.

## PENYUSUN

Tim Penyusun :

1. Dra. Lucky S. Slamet, M.Sc, Apt
2. Dra. Augustine Zaini, M.Si, Apt
3. Dra. Endang Woro, M.Sc, Apt
4. Prof. Dr. Arini Setiawati, Apt
5. Prof. Dr. Yeyet Cahyati S., DEA, Apt
6. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS, Apt
7. DR. Junaidi Khotib, S.Si, M.Si, Apt
8. Dra. Sri Pujiati, M. Epid, Apt
9. Dra. Yulia Purwarini, M.Epid. Apt
10. Dra. Herawati, M.Biomed, Apt
11. Dra. Ernawati Mangunatmadja, Apt
12. Rusri Diyana, S.Si, Apt
13. Hanny Musytika, S.Si, Apt

Sekretariat:

1. Marianata Rinjana Saragih, ST
2. dr. I G. A. A. P. Sri Darmayani
3. Tri Murtiati, SE

## DAFTAR ISI

	hal
KATALOG.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
PENYUSUN.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
A. PENENTUAN JUMLAH SUBYEK.....	1
B. UJI BE 2 TAHAP .....	4
C. UJI BE YANG MENUNJUKKAN HASIL TIDAK BIOEKIVALEN.....	5
D. PENENTUAN METABOLIT .....	6
E. PARAMETER UJI.....	7
F. METODA BIOANALITIK.....	7
G. UJI DISOLUSI TERBANDING.....	8
H. PERUBAHAN SUMBER ZAT AKTIF.....	15
DAFTAR RUJUKAN .....	17

## A. PENENTUAN JUMLAH SUBYEK

### 1. Pertanyaan

Bagaimana menentukan jumlah subyek yang dibutuhkan dalam suatu uji BE?

### Jawaban

Jumlah subyek yang dibutuhkan ditentukan berdasarkan :

- a. Koefisien variasi intra-subyek parameter  $AUC_t$  dari obat yang diuji, diestimasi baik melalui uji pilot, hasil uji klinis/uji BE sebelumnya, atau dari literatur yang diterbitkan.
- b. Tingkat kebermaknaan yang diinginkan ( $\alpha=0.05$ )
- c. Deviasi yang diharapkan dari obat komparator sesuai dengan bioekivalen (delta, yaitu persentase perbedaan dari 100 % adalah  $\pm 20\%$ )
- d. *Power studi* yang dibutuhkan minimal 80%

Standar klinis dan analitis yang digunakan mungkin juga mempengaruhi secara statistik jumlah subyek yang ditentukan. Akan tetapi, jumlah minimal subyek tidak boleh kurang dari 12<sup>1)</sup>. Untuk memudahkan perhitungan jumlah subyek yang dibutuhkan dapat dilihat dalam tabel 1, sebagai berikut:

a. Tabel 1. Jumlah subyek berdasarkan CV intrasubyek AUC<sub>t</sub> dan power studi 80%

CV Intrasubyek AUC <sub>t</sub> (%)	Jumlah Subyek
≤ 15	12
15 < CV ≤ 17.5	14
17.5 < CV ≤ 20	16
20 < CV ≤ 22.5	20
22.5 < CV ≤ 25	24
25 < CV ≤ 27.5	28
27.5 < CV ≤ 30	32

## 2. **Pertanyaan**

Dalam kondisi bagaimana suatu Uji BE yang sudah selesai dilakukan dapat menambahkan sejumlah subyek?

## **Jawaban**

Penambahan subyek pada Uji BE yang sudah selesai dilakukan dapat dipertimbangkan jika:

a. Terdapat subyek yang withdrawal sebelum dosis periode I (mengundurkan diri)

Jika jumlah subyek studi tidak memenuhi ketentuan, maka perlu ditambahkan subyek sampai jumlah subyek sesuai ketentuan

- b. Terdapat subyek drop out/withdrawal sebelum dosis periode 2. Lihat butir c dibawah ini.
- c. Jika CV intrasubyek AUCt hasil Uji BE lebih besar dari CV yang diperkirakan semula, sehingga menyebabkan jumlah subyek tidak memadai, meskipun hasil uji BE (AUC dan Cmax) memenuhi kriteria BE. Perlu penambahan jumlah subyek sampai jumlah subyek sesuai ketentuan.

3.

### Pertanyaan

Bagaimana prosedur mengganti subyek yang drop out (dikeluarkan dari studi berdasarkan pertimbangan Principal Investigator)?

### Jawaban

Subyek drop out diganti dengan subyek cadangan yang memiliki sequence treatment yang sama.

#### Catatan :

Subyek cadangan boleh dianalisis sejak awal sehingga jika ada subyek yang drop out tidak perlu penggantian subyek, selama jumlah subyek sudah memenuhi ketentuan<sup>2)</sup>

## B. UJI BE 2 TAHAP

### 4. Pertanyaan

Jika uji BE dilakukan dalam 2 tahap (uji pilot dan uji BE lanjutan) dan hasil uji pilot menunjukkan bioekivalen (BE). Apakah data uji pilot dapat digabung dengan uji BE lanjutan pada analisis statistik untuk penentuan BE?

### Jawaban

- Uji BE pilot adalah uji BE dengan jumlah subyek sedikit (minimal 6 subyek) yang digunakan untuk prediksi bioekivalensi formula/proses pengembangan, validasi metode bioanalitik, estimasi CV intrasubyek, ketepatan waktu sampling, dan informasi lainnya<sup>3,4</sup>.
- Jika obat uji atau obat generik yang digunakan dalam uji pilot, maka hasil uji pilot tidak bisa digabung dengan hasil uji BE lanjutan, meskipun protokol uji BE sesuai dengan uji BE lanjutan.
- Jika Uji BE dilakukan bertahap dan akan digabung pada analisis statistiknya, maka obat uji/obat generik yang digunakan dalam uji BE tersebut harus diproduksi sesuai ketentuan obat uji BE dan protokolnya sama. Uji BE ini dinamakan tahap 1 dan tahap 2<sup>2,3</sup>. Obat uji BE harus dibuat 1/10 skala produksi atau 100.000 tablet (pilih yang besar)

dan dalam fasilitas CPOB.

- Jumlah subyek pada tahap I sebaiknya 12 sebagai minimal jumlah subyek dalam uji BE.

### C. UJI BE YANG MENUNJUKKAN HASIL TIDAK BIOEKIVALEN

5.

#### Pertanyaan

Jika hasil Uji BE tidak memenuhi kriteria Bioekivalen (GMR dan 90%CI untuk AUC atau Cmax tidak masuk rentang kriteria bioekivalen yang sudah ditetapkan), bagaimana ketentuan Badan POM tentang prosedur Uji Bioekivalen ulang?

#### Jawaban

Jika hasil analisis statistik parameter AUC dan Cmax atau salah satu parameter tersebut ternyata tidak memenuhi kriteria BE, maka langkah-langkah yang harus dilakukan adalah sebagai berikut:

- Melaporkan hasil analisis statistik data parameter kinetik/farmakodinamik kepada Badan POM (berupa *summary report*)
- Dilakukan kajian penyebab hasil uji tidak BE (Sponsor dan Laboratorium Uji BE)

- Jika hasil kajian tersebut menunjukkan jumlah subyek tidak sesuai dengan CV intra subyek yang dihasilkan, maka perlu dilakukan penambahan subyek (lihat juga penentuan jumlah subyek)
- Jika perlu, lakukan reformulasi obat (oleh sponsor) dan dilakukan Uji BE ulang
- Mengajukan amandemen protokol untuk mendapatkan PPUB

#### D. PENENTUAN METABOLIT AKTIF

##### 6. **Pertanyaan**

Kapan konsentrasi metabolit aktif harus ditentukan pada uji Bioekivalensi?

##### **Jawaban**

Analit yang diperiksa adalah senyawa induk (parent drug), karena biasanya  $C_{max}$  dari parent drug lebih sensitif daripada  $C_{max}$  metabolit untuk mendeteksi perbedaan absorpsi formula yang berbeda. Tidak ada keharusan mengukur kadar metabolit aktif, kecuali jika konsentrasi senyawa induk dalam plasma rendah dan cepat tereliminasi atau tidak stabil sehingga tidak dapat diukur secara teliti meskipun dosis tunggal telah

ditingkatkan sampai dosis tertinggi<sup>2</sup>).

## E. PARAMETER UJI

### 7. Pertanyaan

Bagaimana kriteria bioekivalen untuk parameter uji yang didapat dari sampel urin?

### Jawaban

Kriteria bioekivalen mengikuti kriteria penerimaan untuk pengukuran konsentrasi obat/metabolit dalam sampel darah, seperti  $A_e$  mengikuti AUC dan  $(dA_e/dt)_{max}$  mengikuti  $C_{max}$ .

## F. METODA BIOANALITIK

### 8. Pertanyaan

Apakah dalam uji BE, metode bioanalitik yang dipakai harus selalu menggunakan internal standar?

### Jawaban

Penggunaan internal standar bukan suatu keharusan, tetapi akan lebih baik menggunakan internal standar untuk mengurangi kesalahan volumetrik (galat).

9. **Pertanyaan**

Bagaimana kriteria penerimaan untuk parameter recovery dalam ekstraksi?

**Jawaban**

Recovery analit tidak perlu hingga 100%, namun harus reproduksibel. Yang penting adalah bahwa presisi metode yang dinyatakan dalam nilai CV harus memenuhi kriteria penerimaan yaitu  $\leq 20\%$  untuk LLOQ dan  $\leq 15\%$  untuk non LLOQ. Percobaan recovery ekstraksi sebaiknya dilakukan dengan menggunakan 3 konsentrasi (*low*, *medium*, dan *high*) standar.

**G. UJI DISOLUSI TERBANDING**

10. **Pertanyaan**

Untuk obat yang tidak memerlukan uji ekivalensi in vivo (biowaiver), dilakukan uji ekivalensi in vitro (uji disolusi terbanding). Ekivalensi in vitro ditentukan dengan menghitung faktor Kemiripan ( $f_2$ ) melalui perbandingan profil disolusi antara obat uji dengan obat komparator (obat innovator). Profil disolusi antara dua jenis obat disimpulkan similar jika  $50 \leq f_2 \leq 100$ . Bagaimana cara menghitung  $f_2$ ?

## Jawaban

Untuk menghitung  $f_2$  ada persamaan dan aturannya. Persamaan untuk menghitung  $f_2$  adalah sbb:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

$n$  adalah jumlah titik sampling,  $\bar{R}(t)$  adalah persen rata-rata zat terlarut pada waktu  $t$  untuk obat komparator, dan  $\bar{T}(t)$  adalah persen rata-rata zat terlarut pada waktu  $t$  untuk obat uji. Hasil uji disolusi terbanding dinyatakan similar jika nilai  $f_2$  ada dalam rentang 50 sampai 100.

Aturan yang berkaitan dengan cara perhitungan  $f_2$  adalah:

- Minimum 3 titik sampling
- Minimum 12 unit untuk setiap obat
- Titik sampling untuk kedua obat harus sama. Interval waktu sampling bisa setiap 5 menit, 10 menit, atau 15 menit tergantung dari kecepatan disolusi obat. Waktu sampling harus meliputi menit ke-15
- Tidak lebih dari satu nilai rata-rata dari tiap titik sampling  $\geq 85\%$  zat aktif terlarut untuk tiap obat (lihat contoh kasus 2)
- Untuk titik sampling dengan zat terlarut lebih dari 85% yang kedua dan seterusnya untuk setiap obat tidak diikuti dalam perhitungan

- Simpangan baku untuk masing-masing obat pada titik sampling pertama tidak boleh lebih besar dari 20% dan untuk titik sampling berikutnya tidak lebih besar dari 10%.
- Jika pada waktu 15 menit persen zat aktif terlarut dari kedua obat sudah  $\geq 85\%$ , maka disolusi dinyatakan sangat cepat. Untuk kasus ini nilai  $f_2$  tidak perlu dihitung dan hasil disolusi dinyatakan similar (lihat contoh kasus 3).

Contoh kasus

Kasus 1.

Waktu disolusi (menit)	$\bar{R}(t)$	$\bar{T}(t)$	$[\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$
10	27	30	9
15	55	58	9
30	64	67	9
45	78	84	36
60	87	95	64
$\sum [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$			127

Untuk kasus ini  $n = 5$ . Selanjutnya dengan menggunakan persamaan di atas diperoleh nilai  $f_2 = 64.46$ . Nilai  $f_2 > 50$  maka hasil uji disolusi terbanding similar.

Kasus 2.

Waktu disolusi (menit)	$\bar{R}(t)$	$\bar{T}(t)$	$[\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$
10	27	37	100
15	55	69	196
30	64	80	256
45	78	89	121
60	87	98	Tidak dihitung
$\sum [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$			673

Untuk kasus ini  $n = 4$ . Data pada menit ke 60 tidak diikutsertakan karena untuk obat uji pada menit ke 45 zat aktif terlarut sudah lebih dari 85%. Selanjutnya dengan menggunakan persamaan di atas diperoleh nilai  $f_2=44,29$ . Nilai  $f_2 < 50$  maka hasil uji disolusi terbanding tidak similar.

Kasus 3.

Waktu disolusi (menit)	$\bar{R}(t)$	$\bar{T}(t)$	$[\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$
10	52	57	25
15	<b>86</b>	<b>89</b>	Tidak dihitung
30	97	98	Tidak dihitung
45	101	100	Tidak dihitung
60	100	101	Tidak dihitung
$\sum [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$			

Untuk kasus ini nilai  $f_2$  **tidak perlu dihitung** lagi, karena persen zat aktif terlarut pada waktu 15 menit untuk kedua obat lebih besar dari 85%, dan hasil uji disolusi langsung dinyatakan similar, kedua obat sama-sama sangat cepat terdisolusi.

Kasus 4.

Waktu disolusi (menit)	$\bar{R}(t)$	$\bar{T}(t)$	$[\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$
10	52	57	25
15	80	<b>89</b>	81
30	97	98	Tidak dihitung
45	101	100	Tidak dihitung
60	100	101	Tidak dihitung
$\sum [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2$			

Untuk kasus ini, data disolusi mulai menit ke-30 tidak dapat digunakan, karena hasil disolusi dari obat uji pada menit ke-15 sudah lebih besar dari 85%. Sementara itu untuk obat komparator pada waktu 15 menit <85%. Dalam hal ini f2 harus tetap dihitung dan waktu sampling harus ditambah (dibawah 15 menit, misalnya menit ke-5) karena minimal harus ada 3 titik.

11. **Pertanyaan**

Jika terdapat obat A dan obat B oral lepas segera yang memiliki formula, sumber bahan baku, proses pembuatan dan produsen yang sama. Perbedaan kedua obat tersebut hanya pada bentuk sediaannya. Obat A berbentuk tablet dan sudah bioekivalen dengan obat inovatornya sedangkan obat B berbentuk kaplet. Apakah perlu dilakukan uji bioekivalensi untuk obat B?

**Jawaban**

Untuk menentukan ekivalensi obat B bentuk kaplet lepas cepat cukup dilakukan uji disolusi terbanding terhadap obat A pada 3 kondisi pH (1,2; 4,5; 6,8) dan harus similar pada ke-3 pH.

12. **Pertanyaan**

Jika terdapat dua obat yang masing-masingnya mempunyai dua kekuatan (misal obat A 50 mg dan 25 mg dan obat B 50 mg dan 25 mg). Kedua obat tersebut memiliki bentuk sediaan, formula,

sumber bahan baku zat aktif, proses pembuatan dan produsen yang sama. Perbedaan antara obat A dan B hanya pada embose tablet. Bagaimana menentukan ekivalensi terapeutik untuk kedua obat tersebut?

### Jawaban

- Untuk obat A 50 mg ditentukan melalui uji bioekivalensi terhadap obat inovator, sedangkan untuk obat A 25 mg ditentukan melalui uji disolusi terbanding terhadap obat A 50 mg dan terhadap obat inovator dengan kekuatan sediaan yang sama (25 mg)
- Untuk obat B, baik kekuatan 50 mg dan 25 mg tidak perlu uji ekivalensi lagi, karena perbedaan dengan obat A hanya pada embose.

### 13. Pertanyaan

Jika Uji BE suatu obat copy/obat generik dilakukan untuk kekuatan tertinggi, pembuktian ekivalensi terapeutik obat copy/obat generik tersebut untuk kekuatan yang lebih rendah dilakukan uji ekivalensi secara in vitro (Uji Dissolusi Terbanding) yaitu:

- a. Antara obat copy/obat generik yang mempunyai kekuatan lebih rendah dengan kekuatan yang dilakukan uji BE pada 3 kondisi pH (1.2; 4.5; dan 6.8)
- b. Antara kekuatan lebih rendah dengan obat inovator dengan kekuatan yang sama.

Mengapa perlu dilakukan butir a? Apakah tidak cukup hanya butir b?

### Jawaban

Kedua UDT tersebut dimaksudkan untuk membuktikan bahwa formulasi kedua kekuatan obat copy/obat generik sudah memenuhi ketentuan, yaitu semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai dengan 10 mg per satuan dosis), zat tambahannya sama banyak untuk semua kekuatan. Disamping itu untuk membuktikan bahwa obat copy/obat generik kekuatan yang lebih rendah (yang dibiowaiver) ekuivalen terapeutik dengan obat inovator yang memiliki kekuatan yang sama <sup>2)</sup>.

Biowaiver dilakukan karena kelarutan baik dan dapat menembus membran. Medium pH 1.2; 4.5 dan 6.8 merupakan kondisi dalam tubuh. Jika obat tersebut tidak similar di medium ketiga pH, ini berarti ada masalah dalam formula, sehingga menyebabkan obat uji tidak terdisolusi sama baik dengan obat komparator.

14. **Pertanyaan**

Jika obat copy/obat generik dengan kekuatan rendah telah terbukti Bioekivalen, apakah kekuatan yang lebih tinggi perlu dilakukan uji BE?

## Jawaban

Jika kekuatan yang lebih tinggi dari obat tersebut masih berada dalam dosis terapi dan kedua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten, zat tambahannya sama banyak, uji BE tidak perlu dilakukan melainkan sesuai dengan pertanyaan dan jawaban butir 13 tersebut di atas

## 15. Pertanyaan

Apakah penetapan untuk kontrol rutin mutu obat harus berdasarkan kondisi dimana UDT obat uji dan obat pembanding menunjukkan similar, walaupun kedua obat terdisolusi <85% dalam waktu 60 menit? Misal pada 2 medium pH hasil UDT menunjukkan similar, tetapi obat hanya terdisolusi 20% dalam waktu 60 menit, sedangkan pada kondisi 1 pH lainnya hasil UDT tidak similar, tetapi obat uji terdisolusi >85% sedangkan obat komparator terdisolusi <85% pada 60 menit.

## Jawaban

Prosedur kontrol rutin mutu obat harus dipilih berdasarkan prosedur UDT dengan kondisi pH yang menunjukkan hasil UDT similar, dengan obat terdisolusi >85% di akhir sampling

## H. PERUBAHAN SUMBER ZAT AKTIF

### 16. **Pertanyaan**

Jika obat copy/obat generik bentuk sediaan oral yang telah terdaftar dan terbukti bioekivalen dengan obat inovatornya, apakah uji BE perlu diulang jika ada perubahan sumber zat aktifnya?

### **Jawaban**

Secara umum, uji BE baru tidak diperlukan untuk berubahan sumber zat aktif. Pendaftar harus memberikan data uji disolusi terbanding sesuai bentuk sediaan dari obat yang diajukan. Perubahan sumber zat aktif, harus memenuhi persyaratan berikut:

- Sumber/produsen BBO awal tidak produksi bukan karena tidak cukup pengawasan, ada bukti penyimpangan, ada bukti pemalsuan data sewaktu registrasi atau teridentifikasi pada waktu inspeksi.
- Bets obat uji BE awal dan hasil uji BEnya memenuhi ketentuan (diterima oleh regulator), kecuali ada masalah cGMP untuk BBO dari produsen awal.
- Spesifikasi BBO dari sumber/produsen baru sama dengan spesifikasi BBO awal termasuk ukuran partikel, bentuk polymorfisme, tidak ada perubahan dalam proses sintesis BBO dan profil impuritis<sup>5</sup>).

## DAFTAR RUJUKAN

1. **Pedoman Uji Bioekivalensi**, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, tahun 2004
2. **Guideline On The Investigation Of Bioequivalence**, European Medicines Agency, **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, London, 20 Januari 2010
3. **Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER),Maret 2003
4. **USFDA Guidance for Industry: Alternate Source of The Active Pharmaceutical Ingredients in Pending ANDA** (Desember, 2000)