

Saintifika

Algoritma-Algoritma Pendekatan Bilangan pi (π) (Ariesta Kartika Sari)

Desain Benda Aksesoris Bangunan Dengan Bantuan Kurva Parametrik (Kusno, Antonius Cahya P)

Aplikasi Sistem Belajar *Family And Community Based School Education (Fcbse)* Untuk Menunjang Pemahaman Konsep Dimensi Tiga Di Kelas X Sman 2 Jember Nurcholif Diah Sri Lestari)

Efektivitas Model Belajar Fisika “Demonstrasi Interaktif Berbasis Inkuiri” Dalam Meningkatkan Kemampuan Berpikir Analitik Dan Kreatif Mahasiswa Teknik Konversi Energi Politeknik (I Gede Rasagama, Agus Setiawan, Liliyasi dan Hermagasantos Zein)

Efektifitas Metode Belajar Fisika Tanpa Rumus Pada Pembelajaran Sains (Trapsilo Prihandono)

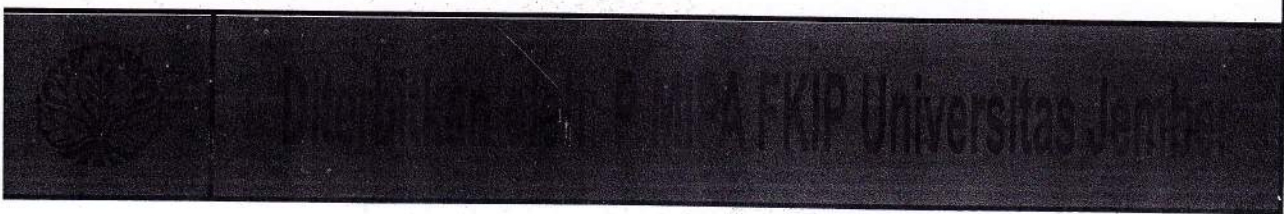
Reductive Amination Of Unsaturated Aldehydes Derived From D-Ribose In The Presence Of Cyanoborohydride (Nuriman)

Penggunaan *Ionic Liquid* Berbasis Kation Imidazolium Dalam Reaksi Hidrolisis Enzimatik Pada Xilan (Ika Oktavianawati)

Uji Bioavailabilitas Dan Bioekuivalensi Obat : Urgensi Dan Pedoman Pelaksanaannya (Ema Rachmawati, Diana Holiday)

Pengukuran Jarak Dengan Menggunakan Ultrasonik Berbasis Mikrokontroler Atmega8535 (Misto, Bowo Eko, Masukaeri)

Olahraga Untuk Usia Lanjut Agar Tetap Bugar (Sihono)



UJI BIOAVAILABILITAS DAN BIOEKUIVALENSI OBAT : URGENSI DAN PEDOMAN PELAKSANAANNYA

Ema Rachmawati¹²⁾, Diana Holidah¹³⁾

Abstract: Number of “me too drugs” circulating in Indonesia may provide a different effectiveness because of differences in bioavailability due to differences in formulation and production process of the pharmaceutical industry. Bioavailability and bioequivalency test needs to be done to ensure the quality and effectivity of drugs. Testing is done by comparing the levels of “me too drugs” and “innovator drugs” in the blood / urine test subjects. Pharmacokinetic parameters of blood data that useful in determining the bioavailability are time to peak concentration (t_{max}), peak concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC). For determination using urine data, some parameters are the number of cumulative drug excreted in urine (D_u), the rate of drug excretion in the urine (dD_u/dt) and time of maximum excretion of drugs (t^∞). Two medicinal products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent and if their bioavailabilities after administration in the same molar dose are similar to such a degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, will be essentially the same

Keywords: Bioavailability, bioequivalency, effectivity, pharmacokinetic, AUC

Pendahuluan

Obat merupakan salah satu komponen penting dalam pelayanan kesehatan masyarakat. Ketersediaan obat baik jenis, jumlah dan kualitasnya menjadi faktor penting dalam pembangunan nasional khususnya dibidang kesehatan. Saat ini selain mendapatkan obat melalui resep, masyarakat juga dapat melakukan swamedikasi terhadap penyakit ringan dengan obat-obat bebas dan bebas terbatas yang bisa dibeli di apotek (Anonim, 2006).

Ketersediaan jenis dan jumlah obat di Indonesia sangat banyak. Ada sekitar 200 industri farmasi di Indonesia, baik perusahaan asing maupun dalam negeri yang memicu munculnya *me too drug* atau obat *copy* (Darmansyah, 2002). Banyaknya

¹²⁾ Ema Rachmawati adalah staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Jember

¹³⁾ Diana Holidah adalah staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Jember

ketersediaan *me too drug* ini harus mendapatkan perhatian dari pemerintah, terkait dengan keamanan dan keefektifan obat saat digunakan pasien. Dalam hal ini, menteri kesehatan telah mengeluarkan Permenkes No.1010 tahun 2008 tentang registrasi obat, dimana telah dijabarkan persyaratan kualitas, keamanan dan keefektifan suatu obat sebelum diedarkan di masyarakat.

Banyaknya *me too drug* atau obat *copy* dengan kandungan yang sama namun diproduksi oleh industri farmasi yang berbeda bisa jadi mempunyai berbeda efektivitasnya (Anonim, 2005). Dalam studi biofarmasetika menunjukkan bahwa adanya perbedaan formulasi dan proses produksi obat dapat mempengaruhi ketersediaan obat dalam tubuh sehingga juga berpengaruh terhadap efektivitas obat tersebut (Shargel, 2005). Untuk menjamin kesamaan efektivitas obat-obat tersebut, maka perlu dilakukan pengujian terhadap ketersediaan hayati obat dalam tubuh atau disebut uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi (BA/BE) obat. Obat *copy* sebelum beredar dilakukan pengujian BA/BE untuk mengetahui efektivitasnya jika dibandingkan dengan obat inovatornya. Dengan dilakukannya pengujian ini diharapkan dokter sebagai tenaga medis yang meresepkan obat maupun masyarakat sebagai pengguna mendapatkan jaminan terhadap mutu obat *copy* yang beredar di Indonesia (Amril, 2006).

Bioavailabilitas Dan Bioekuivalensi

Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati didefinisikan sebagai jumlah dan kecepatan zat aktif obat tersebut mencapai sirkulasi sistemik, jumlah obat diukur dari kadar dalam darah atau urin dengan parameter farmakokinetik *area under curve* (AUC) yaitu luas di bawah kurva obat terhadap waktu (Anonim, 2004). Bioavailabilitas obat dapat dinilai dengan menggunakan data darah maupun data urin, tergantung pada tujuan studi, metode penetapan kadar obat maupun sifat produk obat yang akan diuji. Parameter farmakokinetik data darah yang berguna pada penentuan bioavailabilitas antara lain waktu kadar puncak (t_{max}), kadar puncak dalam darah (C_{max}) dan AUC. Untuk penentuan menggunakan data urin, beberapa

parameternya adalah jumlah kumulatif obat yang diekskresi dalam urin (D_u), laju ekskresi obat dalam urin (dD_u/dt) dan waktu ekskresi maksimum obat (t^∞) (Shargel, 2005).

Bioavailabilitas dibedakan menjadi bioavailabilitas absolut dan relatif. Bioavailabilitas absolut diukur dengan membandingkan AUC produk yang diberikan secara oral dengan intravena. Sedangkan bioavailabilitas relatif diukur dengan membandingkan AUC suatu sediaan obat terhadap standar yang diketahui (Shargel, 2005). Istilah bioekuivalensi berhubungan dengan istilah bioavailabilitas, yaitu suatu respon terapeutik yang ditetapkan dari suatu produk obat terhadap produk obat lainnya. Dua produk obat dikatakan bioekuivalensi jika keduanya diberikan dengan dosis molar yang sama menghasilkan efek terapeutik yang sama (Anonim, 2004; Shargel, 2005).

Urgensi Dan Kendala Uji Ba/Be Terhadap Obat Yang Beredar Di Indonesia

Pemerintah telah memberikan peraturan registrasi obat sebelum obat diijinkan beredar di Indonesia. Berdasarkan Permenkes RI no. 1010 tahun 2008, tentang registrasi obat, telah diatur beberapa kriteria obat sebelum mendapatkan ijin edar antara lain memenuhi persyaratan khasiat dan keamanan serta sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik (CPOB). Hal ini berlaku bagi semua obat yang nantinya beredar di Indonesia baik obat yang diproduksi di dalam negeri maupun obat impor. Evaluasi ijin edar akan dilakukan terhadap obat-obat yang mempunyai efek samping merugikan dan juga terhadap obat yang tidak memenuhi persyaratan ketersediaan hayati (Permenkes RI no. 1010, 2008).

Pelaksanaan uji BA/BE di Indonesia belum menjadi fokus terhadap pemberian ijin edar obat. Pemerintah dalam hal ini badan pengawas obat dan makanan (BPOM) masih berfokus pada pemberlakuan persyaratan CPOB terhadap obat-obat yang akan diregistrasi. Hal ini karena pelaksanaan uji ini masih banyak terkendala dengan minimnya sarana laboratorium independen yang melayani uji BA/BE dan mahalnnya biaya (Amril, 2006).

Kewajiban uji BA/BE ini hendaknya mendapatkan perhatian khusus pemerintah. Dengan adanya peraturan pemerintah terhadap kewajiban penggunaan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah, maka sudah selayaknya kualitas dan efektivitas obat generik atau obat *copy* mempunyai standar yang tidak jauh berbeda dengan obat inovatornya, sehingga dokter maupun masyarakat mendapatkan jaminan mutu obat yang efektif menyembuhkan penyakit. Selain itu, dalam menghadapi harmonisasi ASEAN di bidang farmasi, produsen obat dituntut menjaga kualitas obat termasuk ketersediaan hayati obat. Untuk itu perlu dilakukan serangkaian regulasi yang mewajibkan uji BA/BE terhadap produk obat dalam negeri agar tidak kalah bersaing dengan obat dari luar (Amril, 2006).

Kriteria Dan Pedoman Uji Bioekuivalensi

Produk obat yang memerlukan pengujian in vivo

Uji BA/BE secara in vivo dapat dilakukan dengan studi bioekuivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komparatif dan uji klinik komparatif. Uji ini diperlukan bagi beberapa obat dengan kriteria sebagai berikut (Anonim, 2004) :

1. Obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik, yaitu apabila
 - a. obat-obat yang termasuk *critical use drugs* seperti anti TB, antiretroviral, antimalaria, anti bakteri dan sebagainya dimana obat-obat ini digunakan untuk mengobati penyakit serius dan dibutuhkan efek terapi yang pasti.
 - b. Obat dengan indeks terapi sempit/ indeks keamanan sempit, seperti digoksin, fenitoin, obat-obat sitostatika.
 - c. Obat terbukti mempunyai masalah bioavailabilitas
 - d. Eksipien obat maupun cara produksi obat dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya.
2. Obat non-oral dan non-parenteral yang dirancang untuk bekerja secara sistemik, misalnya transdermal, suppositoria.
3. Obat lepas lambat yang bekerja sistemik.
4. Obat non larutan yang diharapkan bekerja lokal.

Produk obat yang memerlukan pengujian in vitro

Beberapa produk obat tidak perlu dilakukan uji BA/BE in vivo, tetapi cukup melakukan uji in vitro dengan metode disolusi terbanding. Kriteria obat yang cukup melalui uji in vitro antara lain (Anonim, 2004) :

1. Obat-obat yang tidak memerlukan uji in vivo
2. Produk obat *copy* yang hanya berbeda kekuatan yang diproduksi oleh pabrik yang sama ditempat produksi yang sama :
 - a. Komposisi kualitatifnya sama.
 - b. Rasio antara zat aktif dan zat-zat tambahannya sama, atau untuk kadar zat aktif yang rendah (< 5%), rasio antara zat-zat tambahannya sama.
 - c. Uji bioekuivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah).
 - d. Farmakokinetiknya linear pada kisaran dosis terapi.
3. Produk obat dengan perubahan kecil (minor) dalam formulasi atau pembuatannya yang dilakukan setelah diberi izin pemasaran.

Obat-obat yang tidak memerlukan pengujian bioekuivalensi

1. Produk obat *copy* untuk penggunaan intravena.
2. Produk obat *copy* untuk penggunaan parenteral lain (intramuskular, subkutan).
3. Produk obat *copy* berupa larutan untuk penggunaan oral (sirup, eliksir, atau larutan bukan suspensi).
4. Produk obat *copy* berupa bubuk untuk dilarutkan dan sebagai larutan.
5. Produk obat *copy* berupa gas.
6. Produk obat *copy* larutan untuk tetes mata / telinga.

Pedoman Uji Ekuivalensi

Uji bioekuivalensi merupakan sebuah uji bioavailabilitas komparatif yang digunakan untuk membandingkan produk obat *copy* dengan produk obat *inovator*, yaitu dengan membandingkan profil kadar obat dalam darah atau urin pada subyek

manusia. Untuk itu pelaksanaan uji bioekuivalensi harus mengikuti Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan harus lolos kaji etik (Anonim, 2004).

Dalam uji bioekuivalensi standar obat pembandingan hendaknya dipilih dalam formulasi yang memberikan kadar paling banyak dalam sistemik serta dengan pemberian rute yang sama, kecuali diperlukan untuk melihat profil farmakokinetik tertentu (Shargel, 2005). Uji bioekuivalensi dilakukan terhadap subyek yang sama untuk menghilangkan variasi biologis antar subyek serta memperkecil jumlah subyek uji. Pada umumnya uji bioekuivalensi cukup dilakukan dengan dengan dosis tunggal, namun untuk obat-obat dengan kinetik non-linier perlu dilakukan sampai dosis tunak (Anonim, 2004).

1. Subyek Uji

Subyek uji atau sukarelawan uji bioekuivalensi diutamakan berbadan sehat, bisa laki-laki maupun perempuan dengan indeks massa tubuh (IMT) normal antara 18-25, bukan perokok, tidak memiliki alergi obat. Jumlah subyek minimal 12 orang, namun pada umumnya dibutuhkan 18-24 orang.

2. Prosedur

Subyek uji harus dipuasakan 10 jam sebelum pemberian obat. Pada pemberian obat, volume air minum harus konstan yaitu antara 150-200 ml yang boleh diberikan kapan saja kecuali 1 jam sebelum dan 2 jam sesudah pemberian obat. Sampel yang diambil biasanya adalah sampel darah, kecuali pada kondisi tertentu yang membutuhkan data urin.

3. Pengambilan Sampel Darah

Sampel darah harus diambil pada waktu-waktu tertentu yang menggambarkan adanya proses absorpsi, distribusi dan eliminasi obat. Biasanya diperlukan 12-18 titik pengambilan sampel darah, yaitu :

- 1 sampel sebelum pemberian obat (t_0).
- 2-3 sampel sebelum kadar maksimal dalam darah (C_{max}).
- 4-6 sampel pada saat kadar maksimal (C_{max}).
- 5-8 sampel setelah kadar maksimal sampai sedikitnya 3x waktu paruh ($t_{1/2}$).

Kesimpulan

1. Persyaratan uji BA/BE bagi produk obat *copy* penting dilakukan dalam rangka penjaminan mutu dan efektivitas obat, serta meningkatkan daya saing global.
2. Kewajiban uji BA/BE bagi produsen perlu diberlakukan sebagai upaya penjaminan mutu obat oleh pemerintah.
3. Pedoman uji BA/BE yang telah dikeluarkan BPOM bisa menjadi acuan bagi produsen obat *copy* untuk melakukan pengujian produknya, sebagai jaminan kualitas obat terhadap konsumen.

Daftar Pustaka

- Amril, 2006. Uji BA/BE Jamin mutu Obat, *Majalah Farmasia*. Vol. 6 No. 7.
- Anonim. 2004. Pedoman Uji Bioekuivalensi. Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Anonim, 2005. *Guidelines for bioavailability and Bioequivalency Studies*. Directorate General of Health Services Ministry of Health & Family Welfare of India.
- Anonim, 2006. Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas. Departemen Kesehatan Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Darmansyah, I, 2002. Rasionalisasi produk obat yang beredar. <http://www.iwandarmansjah.web.id>.
- Peraturan Menteri Kesehatan Kesehatan (Permenkes) No. 1010 tahun 2008 Tentang Registrasi Obat.
- Shargel L., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th ed., 2005.