



# **PEDOMAN METODOLOGI UJI BIOEKIVALENSI SPESIFIK OBAT**



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**2023**





**BADAN POM**

**PEDOMAN  
METODOLOGI UJI BIOEKIVALENSI  
SPESIFIK OBAT**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA  
2023**



## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Obat sebagai salah satu upaya untuk menyediakan panduan/acuan dalam menetapkan metodologi uji bioekivalensi spesifik obat.

Pelaksanaan uji bioekivalensi (BE) merupakan bagian dari proses evaluasi obat umumnya obat generik sebelum beredar. Uji BE dilakukan berdasarkan data pembuktian kesetaran aspek yang meliputi khasiat, keamanan dan mutu obat generik terhadap obat komparator.

Pelaksanaan uji BE di Indonesia mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 11 Tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi. Peraturan tersebut telah mengatur mengenai ketentuan teknis dalam pelaksanaan uji BE, namun belum mencakup detail metodologi uji BE bagi tiap obat.

Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Obat ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan/rekomendasi bagi evaluator BPOM dalam memberikan rekomendasi metodologi yang digunakan dalam pelaksanaan uji BE untuk obat-obat yang termasuk dan merupakan golongan yang sama dengan daftar obat yang tercantum pada Keputusan Kepala BPOM Nomor 65 Tahun

2022 tentang Daftar Obat Generik Tertentu Wajib Uji BE.

Secara umum Pedoman ini berisi informasi 170 obat, antara lain Farmakodinamika dan Farmakokinetika obat, rekomendasi metodologi uji BE antara lain desain studi, jumlah subyek, waktu sampling, analit, *washout period*. Metode uji BE yang dicantumkan pada pedoman ini, disusun berdasarkan hasil tabulasi data pembahasan bersama tim ahli uji BE dan diverifikasi dengan data hasil uji BE, utamanya di Indonesia.

Sebagai akhir kata, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kontribusi Tim Ahli dan Tim Penyusun sehingga Pedoman Uji Bioekivalensi Spesifik Obat ini dapat tersusun. Besar harapan kami, Semoga pedoman ini dapat memberikan manfaat yang nyata dalam mempermudah pelaksanaan uji BE obat di Indonesia.

Jakarta, 22 Desember 2023  
Plt. Deputi Bidang Pengawasan  
Obat, Narkotika, Psikotropika,  
Prekursor dan Zat Adiktif



**Dra. Rita Endang, Apt, M.Kes**

## **TIM PENYUSUN**

Pengarah : Dra. Togi J. Hutadjulu, MHA, Apt  
Penanggung Jawab : Dra. Tri Asti Isnariani, M.Pharm,  
Apt

Ketua : Ade Irma Haryani, S.Si, Apt

Anggota :

1. Nita Widhatiningsih, S.Farm, Apt.
2. dr. I G.A.A.P. Sri Darmayani.
3. Widya Dwi Arini, S.Farm, Apt.
4. Meysa Intan Permatasari, S.Farm, Apt
5. Apt. Rain Kiraha B M, S. Farm.
6. Tim Direktorat Registrasi Obat

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
TIM PENYUSUN .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. TUJUAN .....	2
C. RUANG LINGKUP .....	3
BAB II KETENTUAN UMUM .....	4
A. Indeks Terapi Sempit.....	4
B. Obat Dengan Waktu Paruh Panjang.....	5
C. Obat Dengan Variabilitas tinggi ( <i>Highly Variable Drug Products</i> ) .....	5
D. Desain.....	6
BAB III METODOLOGI UJI BE .....	7
A. OBAT SALURAN NAPAS.....	7
1. Desloratadine (Tablet Salut Selaput) .....	7
2. Desloratadine dan Pseudoephedrine ( <i>Modified Release Tablet</i> ) .....	9
3. Montelukast (Tablet Kunyah, Tablet Salut Selaput) .....	11
4. Roflumilast (Tablet Salut Selaput).....	13
5. Salbutamol ( <i>Metered Dose Inhaler</i> mengandung 200 mcg/ <i>actuation</i> ) .....	15
B. OBAT DIABETES .....	17
1. Glibenclamide (Tablet) .....	17
2. Gliclazide .....	19
3. Glimepiride (Tablet) .....	22
4. Gliquidone (Tablet) .....	24
5. Metformin .....	27
6. Pioglitazone (Tablet).....	30



7.	Linagliptin (Tablet) .....	32
8.	Sitagliptin (Tablet Salut Selaput) .....	34
9.	Sitagliptin + Metformin Hydrochloride (Tablet Salut Selaput).....	36
10.	Vildagliptin (Tablet) .....	37
11.	Vildagliptin + Metformin (Tablet).....	39
12.	Repaglinide (Tablet) .....	41
C.	ANTI INFLAMASI NONSTEROID .....	43
1.	Celecoxib (Kapsul) .....	43
2.	Etoricoxib (Tablet Salut Selaput).....	44
3.	Ketoprofen .....	46
4.	Ketorolac ( <i>Orally Disintegrating Tablet</i> )....	49
5.	Meloxicam (Kapsul, <i>Orodispersible Tablet</i> ) .....	50
6.	Piroxicam (Kapsul) .....	52
D.	IMUNOSUPRESAN.....	54
1.	Mycophenolate Mofetil (Tablet).....	54
E.	ANTI TROMBOTIK .....	56
1.	Apixaban (Tablet Salut Selaput).....	56
2.	Beraprost (Tablet Salut Selaput) .....	57
3.	Cilostazol (Tablet) .....	59
4.	Clopidogrel.....	61
5.	Ticagrelor (Tablet Salut Selaput) .....	63
6.	Rivaroxaban (Tablet Salut Selaput) .....	64
7.	Warfarin (Tablet) .....	66
F.	OBAT KARDIOVASKULAR.....	68
1.	Amiodarone (Tablet) .....	68
2.	Digoxin (Tablet) .....	70
3.	Isosorbid Dinitrate (Tablet) .....	72
4.	Isosorbide Mononitrate (Tablet).....	75
5.	Ivabradine (Tablet Salut Selaput) .....	76
6.	Furosemide (Tablet) .....	78

7. Spironolactone (Tablet) .....	81
8. Atenolol (Tablet) .....	83
9. Bisoprolol .....	85
10. Carvedilol .....	87
11. Metoprolol tartrat (Tablet) .....	88
12. Amlodipine (Tablet) .....	90
13. Amlodipine + Olmesartan Medoxomil (Tablet Salut Selaput) .....	92
14. Diltiazem (Tablet) .....	94
15. Felodipin (Tablet Lepas Lambat) .....	95
16. Nifedipine .....	97
17. Captopril (Tablet) .....	100
18. Enalapril (Tablet) .....	101
19. Imidapril (Tablet) .....	103
20. Lisinopril (Tablet) .....	105
21. Perindopril (Tablet Salut Selaput) .....	106
22. Ramipril (Tablet) .....	109
23. Candesartan .....	111
24. Irbesartan (Tablet Salut Selaput) .....	112
25. Losartan (Tablet Salut Selaput) .....	115
26. Telmisartan (Tablet) .....	117
27. Valsartan (Tablet Salut Selaput) .....	118
28. Valsartan + Amlodipine (Tablet Salut Selaput) .....	120
29. Atorvastatin .....	121
30. Ezetimibe (Tablet) .....	123
31. Fenofibrat (Tablet Salut Selaput) .....	125
32. Gemfibrozil (Kapsul) .....	126
33. Pitavastatin (Tablet Salut Selaput) .....	128
34. Rosuvastatin (Tablet Salut Selaput) .....	129
35. Simvastatin + Ezetimibe (Tablet) .....	132
G. HORMON .....	133

1.	Dienogest (Tablet).....	133
2.	Drospirenone + Ethynil Estradiol (Tablet) .....	136
3.	Ethinyl Estradiol + Cyproterone Acetate (Tablet Salut Gula).....	138
4.	Etonogestrel (Subdermal Implant).....	140
5.	Levonorgestrel (Tablet Salut Selaput) ....	142
6.	Levonorgestrel + Ethinylestradiol (Tablet Salut Selaput).....	143
7.	Lynestrenol (Tablet) .....	145
8.	Medroxyprogesterone acetate (Tablet) ...	147
H.	OBAT SALURAN KEMIH .....	148
1.	Sildenafil (Tablet Salut Selaput).....	148
2.	Tadalafil (Tablet).....	151
3.	Tamsulosin (Sustained Release Tablet) .	152
4.	Terazosin HCL (Tablet).....	154
I.	ANTI INFEKSI SISTEMIK .....	156
1.	Azithromycin .....	156
2.	Cefdinir .....	158
3.	Cefixime .....	160
4.	Cefuroxime (Kaplet Salut Selaput) .....	162
5.	Ciprofloxacin .....	164
6.	Clarithromycin (Tablet Salut Selaput) ...	166
7.	Doxycycline (Kapsul) .....	168
8.	Levofloxacin (Tablet) .....	170
9.	Ofloxacin (Tablet Salut Selaput).....	172
10.	Minocycline (Kapsul) .....	174
11.	Moxifloxacin (Tablet Salut Selaput).....	176
12.	Fluconazole (Kapsul) .....	178
13.	Itraconazole (Kapsul) .....	180
14.	Ketoconazole (Tablet).....	182
15.	Voriconazole (Tablet) .....	184

16. Ethambutol (Tablet Salut Selaput) .....	186
17. Pyrazinamide (Tablet Salut Selaput).....	187
18. Rifampisin (Tablet) .....	188
19. Rifampicin + Isoniazid ( <i>Fixed-Dose Combination-2</i> Antituberkulosa (FDC-2 TB)) Untuk Dewasa .....	191
20. FDC-2 TB Untuk Anak ( <i>Dispersible Tablet</i> , Kapsul) .....	193
21. Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide (FDC- 3 TB) Untuk Dewasa (Tablet, Kapsul) ...	194
22. FDC-3 TB Untuk Anak .....	196
23. Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol (FDC-4 TB) Untuk Dewasa	197
24. FDC-4 TB Untuk Anak .....	199
25. Acyclovir (Tablet) .....	200
26. Efavirenz (Tablet).....	201
27. Entecavir (Tablet Salut Selaput).....	203
28. Lamivudine (Tablet) .....	205
29. Nevirapin (Tablet) .....	207
30. Oseltamivir (Kapsul) .....	208
31. Ribavirin (Kapsul).....	210
32. Ritonavir (Tablet) .....	213
33. Lopinavir + Ritonavir (Tablet).....	214
34. Sofosbuvir + Velpatasvir (Tablet Salut Selaput) .....	216
35. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)....	218
36. Tenofovir Disoproxil Fumarate + Emtricitabine (Tablet Salut Selaput) ....	220
37. Zidovudine .....	222
38. Zidovudine + Lamivudine (Tablet) .....	223
39. Artemether (Tablet).....	225
40. Artemether + Lumefantrine (Tablet) .....	227

41. Artesunate .....	229
42. Amodiaquine (Tablet) .....	232
43. Artesunate + Amodiaquine (Tablet) .....	233
44. Dihydroartemisinin (DHA) + Piperakuin (PQP) (Tablet Kombinasi Dosis Tetap) ...	235
45. Mefloquine (Tablet) .....	239
46. Primaquine (Tablet) .....	242
47. Sulfadoxine + Pyrimethamine (Tablet) ...	244
J. OBAT OSTEOPOROSIS .....	246
1. Alendronate (Tablet) .....	246
2. Risedronate Sodium (Tablet Salut Selaput) .....	247
K. OBAT SISTEM SARAF PUSAT .....	250
1. Carbamazepine (Tablet) .....	250
2. Divalproex Sodium / Asam Valproat .....	252
3. Gabapentin (Kapsul) .....	255
4. Levetiracetam .....	257
5. Phenytoin (Kapsul) .....	260
6. Pregabalin (Kapsul) .....	262
7. Topiramate (Tablet Salut Selaput) .....	264
8. Levodopa/Benserazide (Tablet) .....	266
9. Pramipexole .....	268
10. Aripiprazole .....	270
11. Clozapine (Tablet) .....	272
12. Olanzapine (Tablet Salut Selaput) .....	274
13. Quetiapine Fumarate .....	276
14. Risperidone (Tablet) .....	279
15. Alprazolam .....	281
16. Clobazam (Tablet) .....	283
17. Clonazepam ( <i>Orodispersible Tablet</i> ) .....	285
18. Estazolam (Tablet) .....	287
19. Zolpidem (Tablet Salut Selaput) .....	289

20. Amitriptyline (Tablet Salut Selaput) .....	291
21. Duloxetine (Tablet Salut Enterik).....	293
22. Escitalopram (Tablet Salut Selaput) .....	294
23. Fluoxetine (Kapsul).....	296
24. Mirtazapine (Tablet Salut Selaput) .....	298
25. Donepezil (Tablet) .....	300
26. Memantine (Tablet Salut Selaput) .....	301
27. Methylphenidate (Tablet) .....	303
28. Pyridostigmine (Tablet Salut Selaput)....	305
L. OBAT REUMATIK DAN GOUT .....	306
1. Colchicine (Tablet) .....	306
2. Febuxostat (Tablet Salut Selaput) .....	309
M. OBAT ANEMIA DAN GANGGUAN DARAH LAIN .....	310
1. Deferasirox ( <i>Dispersible Tablet</i> ) .....	310
2. Deferiprone (Tablet Salut Selaput) .....	312
N. ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS .....	314
1. Capecitabine (Tablet) .....	314
2. Imatinib (Tablet Salut Selaput) .....	316
O. OBAT GANGGUAN NEUROMUSKULER.....	318
1. Tizanidine (Tablet) .....	318
P. Terapi lainnya .....	320
1. Ivermectin (Tablet).....	320
2. Cycloserine (Kapsul) .....	322
3. Didanosin .....	325
4. Eplerenone (Tablet Salut Selaput) .....	326
5. Ethionamide (Tablet) .....	328
6. Hydroxyurea (Kapsul) .....	331
7. Morphine Sulfate ( <i>Extended Release Tablet</i> ) .....	333
8. Stavudin (Kapsul).....	336

GLOSSARIUM.....	338
DAFTAR PUSTAKA.....	341

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Pengawasan obat dan makanan merupakan sistem komprehensif yang meliputi seluruh siklus proses, yaitu sejak suatu produk sebelum diedarkan (*pre-market*) hingga saat beredar di tengah masyarakat (*post-market*). Sesuai Instruksi Presiden Nomor 3 Tahun 2017, dalam rangka menjamin keamanan, khasiat dan mutu obat, Badan Pengawas Obat dan Makanan, yang selanjutnya disebut Badan POM diamanatkan untuk meningkatkan efektivitas pengawasan obat dan makanan sehingga tidak membahayakan kesehatan masyarakat.

Badan POM senantiasa melakukan peningkatan efektivitas pengawasan *pre-market* yang salah satunya dilakukan melalui penyusunan regulasi, standar atau pedoman terkait penilaian terhadap obat generik. Penilaian khasiat dan keamanan terhadap obat generik dibuktikan dengan kesetaraan khasiat dan keamanan melalui perbandingan dengan obat inovator atau obat komparator, yang disebut juga sebagai uji bioekivalensi (uji BE), sehingga obat generik dapat disimpulkan "*interchangeable*" terhadap obat inovator. Hal ini mengacu pada pedoman obat generik yang berlaku internasional, seperti pedoman WHO.

Dalam pemenuhan persyaratan uji BE untuk obat generik, uji BE harus dilakukan dengan



memenuhi ketentuan dan protokol uji BE harus dievaluasi dan disetujui oleh Badan POM sebelum uji BE tersebut dilaksanakan. Oleh karena itu, pelaku usaha harus mengajukan protokol uji BE kepada Badan POM termasuk metodologinya untuk memastikan kesesuaian terhadap persyaratan uji BE sebagaimana tercantum dalam Lampiran Peraturan Badan POM terkait tata laksana uji bioekivalensi mengingat setiap zat aktif memiliki Farmakokinetika yang spesifik maka metodologi uji BE setiap zat aktif juga berbeda.

Informasi metodologi uji BE yang tercantum dalam pedoman ini merupakan rekomendasi yang dapat dijadikan acuan dalam penentuan metodologi yang akan digunakan dalam pelaksanaan uji BE. Metodologi uji BE selain yang tercantum pada pedoman ini dapat digunakan setelah mendapatkan persetujuan dari Badan POM. Pedoman ini akan diperbarui secara berkelanjutan sesuai perkembangan ilmu pengetahuan terkini di masa mendatang.

## **B. TUJUAN**

Pedoman ini disusun untuk memberikan panduan:

1. Dalam menetapkan metodologi uji BE yang akan digunakan dalam melakukan uji BE di Indonesia.
2. Bagi evaluator dalam pelaksanaan penilaian uji BE di Indonesia.

### **C. RUANG LINGKUP**

Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Obat digunakan sebagai rekomendasi metodologi yang digunakan dalam pelaksanaan uji BE.

## **BAB II**

### **KETENTUAN UMUM**

Uji BE dirancang untuk membandingkan profil Farmakokinetika (PK) dari obat uji (obat generik) dan obat komparator. Parameter PK seperti kadar maksimal plasma ( $C_{max}$ ) dan area di bawah kurva kadar obat terhadap waktu (AUC) diukur untuk mengevaluasi laju dan tingkat penyerapan obat. Produk obat generik dianggap bioekivalen dengan obat komparator jika 90% *confidence intervals* (90% CI) untuk rasio nilai rata-rata geometrik (GMR) dari parameter PK ini berada dalam kisaran penerimaan bioekivalensi yang telah ditentukan (umumnya 80,00-125,00%).

#### **A. Indeks Terapi Sempit**

Berdasarkan ketentuan pada Peraturan BPOM tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi, untuk obat-obat dengan indeks terapi yang sempit, rasio nilai rata-rata geometrik  $(AUC)_T / (AUC)_R = 1,00$  dengan 90% CI harus dipersempit menjadi 90,00–111,11% dengan menggunakan analisis statistik yang sesuai. Untuk parameter  $(C_{max})_T / (C_{max})_R = 1,00$  dengan 90% CI juga harus dipersempit menjadi 90,00–111,11% dengan menggunakan analisis statistik yang sesuai, kecuali terdapat justifikasi

Dalam pedoman ini memuat beberapa obat yang termasuk dalam kategori indeks terapi sempit. Untuk obat indeks terapi sempit yang

belum tercantum pada pedoman ini dapat mengacu pada referensi ilmiah lainnya yang sah.

## **B. Obat Dengan Waktu Paruh Panjang**

Untuk obat-obatan yang menunjukkan variabilitas intrasubjek rendah, sampel darah boleh diambil sampai 72 jam ( $AUC_{0-72 \text{ jam}}$ ) sebagai pengganti  $AUC_{0-t}$  atau  $AUC_{0-inf}$ . Untuk obat yang menunjukkan variabilitas intrasubjek yang tinggi, tidak boleh digunakan digunakan *AUC truncated*.<sup>1</sup> Selain itu, untuk obat atau metabolit aktifnya yang mempunyai waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ ) yang panjang ( $> 24$  jam), sampel darah boleh diambil sampai 72 jam.

Sebagai contoh warfarin yang memiliki waktu paruh eliminasi terminal yang panjang. Untuk itu diharapkan penentuan lama waktu *washout period* yang memadai. Untuk produk obat dengan waktu paruh panjang, AUC dapat dipotong menjadi 72 jam.

## **C. Obat Dengan Variabilitas tinggi (*Highly Variable Drug Products*)**

Rasio nilai rata-rata geometrik  $(C_{max})_T / (C_{max})_R$  juga = 1,00 dengan 90% CI = 80,00–125,00%. Umumnya CV  $C_{max}$  lebih besar dibanding CV AUC, sedangkan variabilitas  $C_{max}$  dinilai tidak begitu relevan secara klinik, maka kriteria penerimaan  $C_{max}$  dapat diperlebar hingga maksimum 69,84–143,19%. Ketentuan ini berlaku untuk obat dengan variabilitas tinggi (*Highly Variable Drug*

*Products*), yaitu obat dengan CV intrasubjek  $C_{\max}$  dan/atau AUC >30%.

Untuk memperlebar rentang penerimaan  $C_{\max}$ , uji BE harus menggunakan desain replikasi (*replicate design*) yang menunjukkan bahwa CV intrasubjek AUC dan/atau  $C_{\max}$  dari obat komparator >30%. Diperbolehkan menggunakan studi menyilang 3 atau 4 arah pada desain replikasi (RTR atau RTRT). Kriteria penerimaan BE yang diperlebar tidak berlaku untuk AUC.<sup>2</sup>

#### **D. Desain**

Untuk sediaan obat lepas cepat dengan  $t_{1/2}$  eliminasi panjang (>24 jam), dapat digunakan desain studi dua arah, menyilang, acak dengan *washout periode* yang memadai. Jika tidak memungkinkan, maka dapat digunakan desain paralel. Untuk studi dua arah, menyilang, acak atau studi paralel, waktu pengumpulan sampel harus memadai untuk memastikan bahwa obat telah diserap sempurna dari saluran cerna (umumnya terjadi dalam waktu sekitar 2 sampai 3 hari).

Desain uji BE yang berbeda dari buku pedoman tetap dapat diajukan kepada BPOM dilengkapi dengan data dukung yang memadai.

### **BAB III**

### **METODOLOGI UJI BE**

#### **A. OBAT SALURAN NAPAS**

##### **1. Desloratadine (Tablet Salut Selaput)**

###### **a. Farmakodinamika**

Desloratadine merupakan antagonis histamin trisiklik *long-acting* non-sedatif yang selektif terhadap reseptor histamin H1, dengan aktivitas menghambat pelepasan histamin dari sel *mast* manusia.<sup>3</sup>

###### **b. Farmakokinetika**

Desloratadine diserap dengan baik dengan  $t_{\max}$  3 jam dan  $t_{1/2}$  terminal 27 jam. Bioavailabilitas desloratadine sebanding dengan dosis pada kisaran 5 mg hingga 20 mg. Desloratadine terikat dengan protein plasma 83% - 87%.<sup>3</sup>

###### **c. Desain**

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>4</sup>

###### **d. Jumlah Subjek**

Minimal 26 subjek<sup>4</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>4</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48 dan  
72 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>4</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>4</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk desloratadine<sup>4</sup>
- i. LLoQ  
0,05 ng/mL untuk dosis 5 mg<sup>4</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Direkomendasikan untuk mengukur dan  
melaporkan juga metabolit desloratadine  
(*3-hydroxydesloratadine*)<sup>5</sup>.  
Berdasarkan literatur, metabolit aktif  
harus diukur tetapi hasil pengukuran  
metabolit yang diperoleh tidak menjadi  
dasar keputusan untuk penentuan  
bioekivalensi namun tujuannya adalah  
untuk mempermudah penelusuran data  
jika ada kemungkinan timbulnya efek  
sampling.<sup>6</sup>

## **2. Desloratadine dan Pseudoephedrine (Modified Release Tablet)**

### **a. Farmakodinamika**

Pseudoephedrine sulfate adalah garam sintetis dari salah satu diastereomer dextrorotatory alami efedrin dan diklasifikasikan sebagai amina simpatomimetik tidak langsung. Pseudoephedrine memiliki efek dekongestan hidung melalui aksi vasokonstriksi dan menghasilkan efek dekongestan bertahap namun berkelanjutan, memfasilitasi penyusutan mukosa yang tersumbat di daerah pernapasan bagian atas.<sup>7</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Dalam studi Farmakokinetika dosis tunggal sediaan kombinasi Desloratadine dan Pseudoephedrine, diperoleh nilai  $t_{max}$  desloratadine 4-5 jam dan rata-rata  $C_{max}$  1,09 ng/ml dan AUC 31,6 ng.jam/ml.

Rata-rata  $t_{max}$  pseudoefedrine pada 6-7 jam setelah pemberian obat dan rata-rata  $C_{max}$  263 ng/ml dan AUC 4.588 ng.hr/ml. Makanan tidak berpengaruh pada bioavailabilitas ( $C_{max}$  dan AUC) desloratadine atau pseudoephedrine.

Desloratadine terikat dengan protein plasma (83% hingga 87%) dan dimetabolisme secara ekstensif dengan  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata pseudoefedrine



tergantung pada pH urin.  $t_{1/2}$  eliminasi kira-kira 3-6 (pH urin 5) atau 9-16 jam (pH urin 8).<sup>7</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>5,6</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>5,6</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>5,6</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>5,6</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk desloratadine dan pseudoephedrine<sup>5,6</sup>
- i. Catatan Tambahan  
Direkomendasikan untuk mengukur dan

melaporkan juga metabolit desloratadine (*3-hydroxydesloratadine*)<sup>5</sup>.

Berdasarkan literatur, metabolit aktif harus diukur tetapi hasil pengukuran metabolit yang diperoleh tidak menjadi dasar keputusan untuk penentuan bioekivalensi namun tujuannya adalah untuk mempermudah penelusuran data jika ada kemungkinan timbulnya efek samping.<sup>6</sup>

j. LLoQ

- 1) Pseudoephedrine: 5 ng/mL untuk dosis 120 mg <sup>5</sup>
- 2) Desloratadine: 50 pg/mL untuk dosis 2,5 mg <sup>5</sup>

### **3. Montelukast (Tablet Kunyah, Tablet Salut Selaput)**

a. Farmakodinamika

Montelukast adalah senyawa aktif oral yang memiliki afinitas dan selektivitas tinggi terhadap reseptor CysLT1. Montelukast menghambat aktivitas fisiologis LTD4 pada reseptor CysLT1 tanpa aktivitas agonis. Ikatan Leukotrien dengan reseptor CysLT1, dapat menyebabkan efek bronkokonstriksi pada saluran pernapasan.<sup>9</sup>

b. Farmakokinetika

1) Montelukast tablet salut selaput

Montelukast cepat diabsorpsi setelah pemberian oral. Setelah pemberian tablet salut selaput 10 mg pada orang dewasa yang berpuasa, diperoleh rata-rata  $t_{\max}$  3-4 jam. Bioavailabilitas oral rata-rata adalah 64%. Bioavailabilitas oral dan  $C_{\max}$  tidak dipengaruhi oleh pemberian bersama makanan standar di pagi hari.<sup>9</sup>

2) Montelukast tablet kunyah

Bioavailabilitas oral rata-rata adalah 73% dalam keadaan puasa versus 63% saat diberikan dengan makanan standar di pagi hari.<sup>9</sup>

Setelah pemberian montelukast tablet kunyah 5 mg pada orang dewasa dalam keadaan puasa, diperoleh rata-rata  $t_{\max}$ : 2-2,5 jam. Pada beberapa studi lainnya yang dilakukan pada subjek sehat (muda) diperoleh rentang  $t_{1/2}$ : 2,7-5,5 jam. Ikatan dengan protein plasma 99%<sup>9</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>10,11</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>10,12</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>10,11</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; dan  
24 jam setelah pemberian obat (15 titik)<sup>11</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>10,11</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk montelukast<sup>10,11</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>10,12</sup>

#### **4. Roflumilast (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Roflumilast dan metabolit utamanya roflumilast N-oksida, secara selektif menghambat kerja *phosphodiesterase-4* (PDE4). Roflumilast oral bukan bronkodilator, namun penghambatan enzim PDE4 dapat menghambat hidrolisis dan inaktivasi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) sehingga menyebabkan peningkatan cAMP intra seluler. Penghambatan PDE4 berpengaruh

pada perpindahan dak kerja dari sel *pro*-inflamasi termasuk neutrophil dan leukosit lainnya, T-limfosit, monosit, makrofag, dan fibroblas.<sup>13,14</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian obat secara oral, diperoleh:

Bioavailabilitas absolut 80% (tablet roflumilast 500 mcg).

$t_{1/2}$  17 (roflumilast) dan 30 jam (roflumilast N-oxide);  $t_{max}$  1 jam (0,5-2 jam) untuk roflumilast dan  $t_{max}$  8 (4-13 jam) untuk metabolit N-oksidasi. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi keseluruhan obat, tetapi menunda waktu tercapainya kadar maksimum ( $t_{max}$ ) roflumilast selama satu jam dan mengurangi  $C_{max}$  roflumilast sekitar 40%;  $C_{max}$  dan  $t_{max}$  dari roflumilast N-oxide tidak terpengaruh.<sup>13,14</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>15</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek<sup>15</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik Plasma<sup>15</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 5; 6; 9; 12; 24; 36; 48; 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>15</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>15</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk roflumilast<sup>15</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/ml untuk dosis 500 µg<sup>15</sup>

## **5. Salbutamol (*Metered Dose Inhaler* mengandung 200 mcg/actuation)**

- a. Farmakodinamika  
Studi *in-vitro* dan studi farmakologi *in-vivo* menunjukkan bahwa albuterol (salbutamol) memiliki efek pada reseptor beta<sub>2</sub>-adrenergik dibandingkan dengan isoproterenol. Aktivasi reseptor beta<sub>2</sub>-adrenergik pada otot polos saluran napas menyebabkan aktivasi adenilsiklase dan peningkatan konsentrasi siklik-3',5'-adenosine monofosfat (AMP siklik) intraseluler. Peningkatan AMP siklik

menyebabkan aktivasi protein kinase A, yang menghambat fosforilasi miosin dan menurunkan konsentrasi kalsium ionik intraseluler, yang menghasilkan relaksasi. Albuterol melemaskan otot polos pada semua saluran napas, dari trakea hingga bronkiolus terminal.<sup>16</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian albuterol dengan dosis yang lebih tinggi (1.080 µg albuterol) menggunakan propelan HFA-134a pada 12 subjek laki-laki dan perempuan sehat, diperoleh rata-rata  $C_{\max}$ =3 ng/mL. Nilai  $t_{\max}$  tertunda setelah pemberian Albuterol MDI HFA ( $t_{\max}$  = 0,42 jam) dibandingkan dengan inhalasi albuterol berbahan CFC ( $t_{\max}$  = 0,17 jam). Nilai  $t_{1/2}$  terminal albuterol: 4,6 jam.<sup>16</sup>

$t_{1/2}$  eliminasi Salbutamol berkisar antara 2,7 - 6 jam. Salbutamol yang diberikan secara oral memiliki  $t_{1/2}$  lebih pendek dibanding inhalasi.<sup>17</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-3;  
6; 10; 15; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2;  
4; 6; 9; 12; 16; dan 24 setelah pemberian  
obat (17 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk salbutamol<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
25 pg/mL untuk dosis 200 µg<sup>18</sup>

## **B. OBAT DIABETES**

### **Sulfonilurea**

#### **1. Glibenclamide (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Glibenclamide menurunkan glukosa darah secara akut pada individu sehat dan pasien dengan diabetes tipe 2 dengan merangsang pelepasan insulin dari pankreas, Mekanisme lain dari aksi hipoglikemik yang terkait dengan terapi jangka pendek



termasuk penurunan produksi glukosa hepatic basal dan peningkatan aksi insulin perifer pada tempat reseptor<sup>19</sup>

b. Farmakokinetika

Glibenclamide hampir sepenuhnya diserap setelah pemberian oral

$t_{\max}$ : 2-6 jam setelah mengonsumsi tablet Daonil 5 mg dan turun dalam 24 jam hingga kurang dari 5% dari nilai puncak.

Area di bawah kurva waktu konsentrasi serum (AUC) meningkat sebanding dengan peningkatan dosis. Makanan tidak mempengaruhi kadar atau laju penyerapan glibenclamide.

Setelah pemberian oral diperoleh  $t_{1/2}$  2 - 5 jam. Beberapa laporan menunjukkan  $t_{1/2}$  yang lebih lama yaitu 8 - 10 jam pada pasien diabetes. Glibenclamide sepenuhnya dimetabolisme di hati. Glibenclamide diekskresikan sebagai metabolit dalam empedu dan urin.<sup>19</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>20,21</sup>

d. Jumlah Subjek

28 subjek<sup>8</sup>

- e. Jenis Sampel Biologiik  
Plasma<sup>20,21</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 15; dan 24 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>20,21</sup>
- g. Washout Period  
1 minggu<sup>20,21</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk glibenclamide<sup>20,21</sup>
- i. LLoQ  
2 ng/mL untuk dosis 5 mg<sup>20,21</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan untuk memberikan larutan glukosa setelah pemberian obat<sup>8</sup>

## **2. Gliclazide**

- a. Farmakodinamika  
Gliclazide adalah senyawa golongan sulfonylurea generasi kedua. Seperti mekanisme senyawa sulfonylurea lainnya, gliclazide menurunkan kadar gula darah pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Gliclazide menghambat ATP

potassium pada membran sel beta pankreas, dan efluks potassium channels sehingga menghasilkan depolarisasi dan influks kalsium, ikatan kalsium-kalmodium, aktivasi kinase dan pelepasan granul yang mengandung insulin. Selain sifat metabolik ini, Gliclazide memiliki sifat hemovaskular.<sup>22,23</sup>

b. Farmakokinetika

$C_{\max}$ :  $3,57 \pm 0,68 \mu\text{g/ml}$ .<sup>23</sup>

$t_{\max}$ : 2 – 6 jam,  $t_{1/2}$ : 10 – 12 jam.<sup>22</sup>

Setelah pemberian oral, gliclazide diabsorpsi di saluran pencernaan. Makanan tidak mempengaruhi penyerapan<sup>22</sup>

Secara ekstensif dimetabolisme dengan hidroksilasi, Oksidasi-N dan oksidasi menjadi beberapa metabolit inaktif; metabolit p-karboksi.

Metabolit mempunyai aktivitas hipoglikemik tetapi mempunyai beberapa aktivitas antithrombotik. Sekitar 60 – 70% dosis yang diekskresi dalam urine tidak kurang dari 5% sebagai bentuk utuh. Metabolit p- karboksi dan N-oksidasi sekitar 40% dari dosis. Sekitar 10 – 20% dari dosis dieliminasi dalam feses sebagai metabolit<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa

(*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

1) Tablet

14 subjek<sup>8</sup>

2) *Modified Release Tablet*

26 subjek<sup>24</sup>

e. Jenis Sampel Biologi

Plasma<sup>23,24</sup>

f. Waktu Sampling

1) Tablet

Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 15; 24; 36; 48; dan 60 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>

2) *Modified Release Tablet*

Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 14; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik) <sup>24</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 1 minggu<sup>8</sup>

h. Analit

Senyawa induk gliclazide<sup>23</sup>

- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 80 mg<sup>24</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan untuk memberikan larutan glukosa setelah pemberian obat<sup>8,23</sup>

### **3. Glimepiride (Tablet)**

#### **a. Farmakodinamika**

Glimepiride adalah turunan sulfonilurea yang mempunyai efek antidiabetik oral dengan menstimulasi pelepasan insulin dari pankreas melalui proses yang melibatkan reseptor sulphonylurea pada sel  $\beta$ . Seperti halnya pada sulfonilurea, glimepiride menghambat ATP potassium channels pada membrane sel  $\beta$  dan potassium efflux, yang menghasilkan depolarisasi dan influx kalsium, terjadinya ikatan calcium-calmodulin, aktivasi kinase, dan pelepasan insulin yang berisi granul-granul exocytosis.

Sulfonilurea hanya efektif untuk pasien yang pankreasnya tidak dapat memproduksi insulin.

Pemberian sekali sehari dengan dosis 1 mg sudah cukup efektif dan dosis maksimal yang direkomendasikan adalah 8 mg per hari.<sup>23,25</sup>

b. Farmakokinetika

$C_{\max}$ : 307,8  $\mu\text{g/L}$  atau 307,8  $\text{ng/mL}$   
(setelah pemberian dosis 4 mg)

$t_{\max}$ : 2 – 3,75 jam

$t_{1/2}$ : 5 jam setelah pemberian dosis tunggal  
dan 9 jam setelah pemberian dosis ganda  
Glimepiride diabsorpsi cepat setelah  
pemberian oral.

Pemberian bersama makanan dapat  
memperlambat waktu pencapaian kadar  
puncak (12%) dan menurunkan kadar  
puncak yang dicapai (8–9%).

Glimepiride didistribusikan dalam ASI dan  
dapat melalui plasenta. Glimepiride  
dimetabolisme hampir sempurna dalam  
tubuh dengan reaksi oksidasi. Metabolisme  
terjadi di hati oleh enzim CYP2C9 menjadi  
metabolit aktif M1 (hidroksi) yang memiliki  
 $1/3$  aktivitas glimepiride, ekskresi M1  
melalui urin tanpa perubahan  
Farmakokinetika. Sekitar 40% dari dosis  
dieliminasi dalam feses sebagai metabolit  
dan sekitar 60% dari dosis dieliminasi  
dalam urin sebagai metabolit.<sup>23,25</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis  
tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa  
(*randomized, two ways, two-sequence,  
single dose, cross over, under fasting  
condition*)<sup>23,26</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>23</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23,26</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 18; 24; dan 30 setelah pemberian obat<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk glimepiride<sup>23,26</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/ml untuk dosis 3 mg<sup>8</sup>
- j. Catatan tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan untuk memberikan larutan glukosa setelah pemberian obat<sup>8,23</sup>

#### **4. Gliquidone (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Gliquidone merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea. Gliquidone diberikan secara oral untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (NIDDM).

Gliquidone menstimulasi jaringan islet untuk memproduksi insulin. Pengobatan menggunakan gliquidone diindikasikan ketika metabolisme karbohidrat tidak dapat dikontrol hanya dengan diet.

Gliquidone bekerja dengan mengurangi kadar gula darah dengan menstimulasi produksi dan pelepasan insulin dari pankreas dan juga mempercepat perpindahan gula dari darah ke dalam sel tubuh.<sup>27,28</sup>

b. Farmakokinetika

Gliquidone cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan.

$t_{1/2}$ : 1,5 jam. Setelah pemberian dosis oral gliquidone 30 mg tablet diperoleh:  $C_{\max}$ :  $831,02 \pm 227,99$  ng/ml;  $t_{\max}$ :  $2,94 \pm 0,77$  jam;  $t_{1/2}$ :  $4,47 \pm 3,52$  jam.

Setelah pemberian dosis oral gliquidone 60 mg tablet diperoleh:  $C_{\max}$ :  $1,541 \pm 0,597$  µg/ml (obat uji);  $1,510 \pm 0,505$  µg/ml (obat komparator);  $t_{\max}$ :  $3,0 \pm 1,051$  jam (obat uji);  $2,7 \pm 0,696$  jam (obat komparator).

Secara ekstensif terikat dengan protein plasma. Gliquidone dimetabolisme di hati, metabolitnya tidak mempunyai efek hipoglikemik yang signifikan dan dieliminasi ke feses melalui empedu. Sebanyak 5% dari dosis yang diberikan diekskresikan melalui urin.<sup>27,28</sup>



- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 9; 12; 24; dan 36 setelah pemberian obat (17 titik)
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk gliquidone<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
12,5 ng/mL untuk dosis 30 mg<sup>27</sup>
- j. Catatan tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan untuk memberikan larutan glukosa setelah pemberian obat<sup>8,23</sup>

## **Biguanid**

### **5. Metformin**

#### **a. Farmakodinamika**

Metformin menurunkan produksi glukosa hepatic, menurunkan absorpsi intestinal glukosa dan memperbaiki sensitifitas insulin dengan meningkatkan pengeluaran dan utilisasi glukosa perifer. Metformin tidak menyebabkan hipoglikemia pada pasien diabetik tipe 2, tetapi tidak memberikan efek terhadap kadar glukosa darah puasa pada subjek normal. Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan postprandial pada pasien diabetik tipe 2.<sup>29</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

Metformin Larutan:  $t_{\max}$  2,2 jam. Pemberian bersama makanan meningkatkan kecepatan absorpsi dan  $t_{\max}$  2,5-4 jam. Metformin *Regular-release tablet*: bioavailabilitas tablet 500 mg adalah 50%-60% dengan  $t_{\max}$  2,5 jam. Studi menunjukkan berkurangnya proporsionalitas dosis seiring dengan peningkatan dosis yang disebabkan oleh penurunan absorpsi pada kekuatan yang lebih tinggi.

Metformin tablet pelepasan lambat:  $t_{\max}$  7 jam (kisaran, 4-8 jam).  $C_{\max}$  tablet pelepasan lambat 20% lebih rendah

dibandingkan dengan tablet *regular release* pada dosis yang sama. Tingkat absorpsi tablet pelepasan lambat kekuatan 2.000 mg sekali sehari serupa tablet *regular release* dengan total dosis harian yang sama (diberikan 1.000 mg dua kali sehari). Makanan meningkatkan tingkat penyerapan tablet pelepasan lambat (sesuai AUC) sekitar 50%, namun tidak merubah  $C_{\max}$  dan  $t_{\max}$ .<sup>30</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek
  - 1) Tablet Salut Selaput
    - a) 500 mg: minimal 14 subjek<sup>12</sup>
    - b) 850 mg: minimal 24 subjek<sup>12</sup>
  - 2) Tablet Lepas Lambat  
Minimal 28 subjek<sup>12</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling
  - 1) Tablet salut selaput  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5;

2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12;16 dan 24  
setelah pemberian obat (18 titik)<sup>27</sup>

2) Tablet lepas lambat

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8;  
10; 12; 16 dan 24 setelah pemberian  
obat (17 titik)<sup>27</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 1 minggu<sup>12</sup>

h. Analit

Senyawa induk metformin<sup>27</sup>

i. LLoQ

1) Tablet salut selaput

a) 25 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>12</sup>

b) 50 ng/mL untuk dosis 850 mg<sup>27</sup>

2) Tablet lepas lambat

a) 15 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>27</sup>

b) 25 ng/mL untuk dosis 750 mg<sup>27</sup>

c) 30 ng/mL untuk dosis 1000 mg<sup>27</sup>

j. Catatan tambahan

Untuk mencegah hipoglikemia disarankan  
untuk memberikan larutan glukosa setelah  
pemberian obat<sup>12</sup>

## **Thiazolidindion**

### **6. Pioglitazone (Tablet)**

#### **a. Farmakodinamika**

Pioglitazone ialah agonis selektif kuat untuk *peroxisome proliferator-activator receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  berperan mengatur transkripsi gen responsif insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin, serta dapat menurunkan glukoneogenesis. Pioglitazone meningkatkan transpor glukosa ke otot dan jaringan adiposa melalui peningkatan sintesis dan translokasi bentuk spesifik dari transporter glukosa. Meskipun otot ialah jaringan yang sensitif terhadap insulin, PPAR $\gamma$  sebetulnya tidak ada di otot skelet. Hal tersebut menimbulkan pertanyaan bagaimana pioglitazon dapat menurunkan resistensi insulin perifer. Salah satu pendapat menyatakan aktivasi PPAR $\gamma$  di jaringan adiposa menurunkan influks asam lemak ke otot, sehingga menurunkan resistensi insulin. Pendapat lain menyebutkan keterlibatan aktivasi hormon adiponektin. Adiponektin mempengaruhi peningkatan sensitivitas insulin dan dilaporkan meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan AMPkinase, yang menstimulasi transpor glukosa ke otot dan meningkatkan oksidasi asam lemak.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: 80%

$t_{\max}$  2 jam;  $t_{1/2}$  7 jam (senyawa induk), 24 jam (metabolit). Ikatan pada protein plasma: >99%. Vd  $0.63 \pm 0.416$  L/kg.

Absorpsi cepat setelah dosis oral. Makanan sedikit memperlambat  $T_{\max}$  menjadi 3 – 4 jam tetapi tidak merubah jumlah yang terabsorpsi. Pioglitazone dimetabolisme melalui hidroksilasi dan oksidasi sekitar 15 – 30% dari dosis obat diekskresi melalui urine, utamanya sebagai metabolit dan konjugasinya.<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 14 subjek<sup>23</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 5 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pioglitazone<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,03 µg/ml untuk dosis 30 mg <sup>23</sup>

## **DPP-4 Inhibitor**

### **7. Linagliptin (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Linagliptin adalah penghambat enzim DPP-4 (*Dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5*) enzim yang terlibat dalam inaktivasi hormon incretin GLP-1 dan GIP (*glucagon-like peptide-1, insulinotropic polypeptide* yang bergantung pada glukosa). Hormon-hormon ini cepat terdegradasi oleh enzim DPP-4. Kedua hormon inkretin terlibat dalam regulasi fisiologis homeostasis glukosa.<sup>31</sup>
- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas absolut linagliptin adalah 30%. Setelah pemberian linagliptin 5 mg pada subjek sehat diperoleh median  $t_{\max}$  1,5 jam dan pada pemberian berulang diperoleh nilai  $t_{1/2}$  12 jam.  
Koefisien variasi intra-subjek dan inter-subjek untuk AUC linagliptin kecil

(masing-masing 12,6% dan 28,5%). AUC plasma linagliptin meningkat kurang dari dosis proporsional. Farmakokinetika linagliptin umumnya serupa pada subjek sehat dan pada pasien dengan diabetes tipe 2.<sup>31</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>32</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>32</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>32</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 24; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (19 titik)<sup>32</sup>
- g. *Washout Period*  
6 minggu<sup>32</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk linagliptin<sup>32</sup>



- i. LLoQ  
170 pg/mL untuk dosis 5 mg<sup>32</sup>
- j. Catatan Tambahan
  - 1) Dilakukan monitoring kadar glukosa darah secara periodik pada jam ke-2, ke-3 dan ke-4 setelah pemberian obat menggunakan *glucose stick test*.
  - 2) Tidak diperlukan pemberian cairan glukosa.

## **8. Sitagliptin (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika

Sitagliptin merupakan penghambat DPP-4, yang digunakan pada pasien diabetes tipe 2 untuk memperlambat inaktivasi hormon incretin. Sitagliptin dapat meningkatkan kadar hormon utuh incretin aktif. Incretin merupakan bagian dari sistem endogen untuk mengatur fisiologi dari glukosa homeostatis. Dengan peningkatan dan perpanjangan level incretin aktif, Sitagliptin mempercepat pelepasan insulin dan memperlambat level glucagon dalam sirkulasi glukosa.<sup>33</sup>
- b. Farmakokinetika

Setelah pemberian obat secara oral, diperoleh, bioavailabilitas 87%,  $t_{\max}$  1-4 jam. Pada pemberian Sitagliptin 100 mg oral dosis tunggal pada subjek sehat

diperoleh  $C_{\max}$  950nM.  $t_{1/2}$  12,4 jam  
Ikatan dengan protein plasma: 38%, Vd:  
198 liter<sup>33</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>34,35</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>34</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>34</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 16; 24; 36 dan 48 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>34</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>34</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk sitagliptin<sup>34</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>36</sup>

## **9. Sitagliptin + Metformin Hydrochloride (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Produk kombinasi yang mengandung metformin dan sitagliptin digunakan untuk meningkatkan kontrol glikemik pada diabetes melitus (DM) tipe 2.<sup>37</sup>
- b. Farmakokinetika  
Mengacu pada informasi Farmakokinetika metformin dan sitagliptin.
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>38,39</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>38</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>38</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 9; 12; 16; 24; 36 dan 48 jam setelah pemberian dosis (18 titik) <sup>38</sup>

- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>38</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk sitagliptin dan metformin<sup>38</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Sitagliptin: 5 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>36</sup>
  - 2) Metformin: 50 ng/mL untuk dosis 1000 mg<sup>36</sup>

## 10. Vildagliptin (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Vildagliptin bekerja dengan menghambat aktivitas DPP-4 yang cepat, menghasilkan peningkatan kadar endogen puasa dan postprandial dari hormon inkretin GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Peningkatan kadar hormon inkretin endogen menyebabkan peningkatan sensitivitas sel beta terhadap glukosa, sehingga meningkatkan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa.<sup>40</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian vildagliptin secara oral pada kondisi puasa, diperoleh  $t_{max}$  1,7 jam. Pemberian obat menjadi sampai 2,5 jam, tetapi tidak mengubah AUC.

Bioavailabilitas absolut vildagliptin adalah 85%.  $t_{1/2}$  eliminasi 3 jam.<sup>40</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>41</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>41</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>41</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; dan 16 setelah pemberian obat (15 titik) <sup>41</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>41</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk vildagliptin<sup>41</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>41</sup>

## 11. Vildagliptin + Metformin (Tablet)

### a. Farmakodinamika

Kombinasi tablet vildagliptin dan metformin merupakan antihiperglikemik dengan mekanisme aksi yang berbeda untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes tipe 2. Vildagliptin, merupakan anggota kelas inhibitor DPP-4 (*dipeptidyl-peptidase-4*) sedangkan metformin hidroklorida, merupakan anggota kelas biguanide.<sup>42</sup>

### b. Farmakokinetika

Vildagliptin: Setelah pemberian secara oral pada kondisi puasa, diperoleh  $t_{\max}$  1,75 jam. Pemberian bersama makanan menghambat  $t_{\max}$  menjadi 2,5 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi 3 jam dan tidak bergantung pada dosis. Ikatan dengan protein plasma vildagliptin sangat rendah (9,3%).<sup>42</sup>

Metformin: Metformin hidroklorida diabsorpsi dari saluran pencernaan secara lambat dan tidak sempurna. Bioavailabilitas absolute dosis tunggal 500 mg berkisar antara 50-60%.  $t_{1/2}$  eliminasi 6,2 jam<sup>42</sup>.  $t_{\max} = 2,5$  jam<sup>29</sup>

### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting*

*condition*)<sup>43</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>43</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>43</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45 dan jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>43</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk vildagliptin dan metformin<sup>43</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Vildagliptin: 1 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>43</sup>
  - 2) Metformin: 25 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>12</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan untuk memberikan larutan glukosa setelah pemberian obat.<sup>43</sup>

## **Meglitinid**

### **12. Repaglinide (Tablet)**

#### a. Farmakodinamika

Repaglinide merupakan insulin oral *secretagogue*, kelas dari meglitinide. Repaglinide merupakan derivat asam benzoate dan strukturnya tidak berhubungan dengan sulfonilurea. Repaglinide menurunkan level gula darah dengan menstimulai pelepasan insulin dari pankreas. Repaglinide merangsang pelepasan insulin dengan menutup saluran ATP-*dependent potassium* pada sel  $\beta$  pankreas. Penutupan kalium channel ini mendepolarisasi sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan terbukanya kalsium channel yang meningkatkan influks kalsium dan sekresi insulin.<sup>27</sup>

#### b. Farmakokinetika

Repaglinide diabsorpsi dengan cepat dan sempurna dari saluran cerna. Kadar puncak plasma ( $C_{max}$ ) terjadi dalam waktu 1 jam ( $t_{max}$ ). Repaglinide cepat tereliminasi dari aliran darah dengan  $t_{1/2}$  sekitar 1 jam.<sup>44</sup>

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting*)



*condition*)<sup>27</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; menit ke-5; 10;  
15; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 7;  
9; dan 12 setelah pemberian obat (15  
titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk repaglinide<sup>45</sup>
- i. LLoQ  
0,15 ng/mL untuk dosis 1 mg<sup>27</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Untuk mencegah hipoglikemia disarankan  
untuk memberikan larutan glukosa setelah  
pemberian obat<sup>12</sup>

## C. ANTI INFLAMASI NONSTEROID

### 1. Celecoxib (Kapsul)

#### a. Farmakodinamika

Celecoxib adalah inhibitor selektif COX-2. Mekanisme anti-inflamasi celecoxib melalui penurunan sintesis prostaglandin dengan penghambatan COX-2. Pada subjek sehat tidak ada penghambatan COX-1 yang signifikan secara statistik (dinilai sebagai penghambatan pembentukan tromboksan B2 [TxB2] *ex vivo*) dalam kisaran dosis ini.<sup>46,47</sup>

#### b. Farmakokinetika

Celecoxib diabsorpsi dengan baik dan mencapai  $t_{\max}$  2-3 jam. Setelah pemberian Celecoxib bersama makanan tinggi lemak, menunjukkan bahwa terdapat penundaan absorpsi sekitar 1 jam dan menghasilkan  $t_{\max}$  4 jam serta meningkatkan bioavailabilitas sekitar 20%.  $t_{1/2}$  eliminasi celecoxib adalah 8-12 jam. Konsentrasi plasma keadaan stabil dicapai dalam 5 hari pengobatan. Ikatan protein plasma sekitar 97% pada kadar plasma terapeutik dan produk obat tidak terikat pada eritrosit.<sup>46</sup>

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting*)

*condition*)<sup>48</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>48</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>48</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36;  
dan 48 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>48</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>48</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk celecoxib<sup>48</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>48</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Ditambahkan pada kriteria eksklusi:  
“riwayat ulcer aktif”<sup>48</sup>

## **2. Etoricoxib (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Etoricoxib adalah inhibitor siklo-oksigenase-2 (COX-2) oral selektif pada rentang dosis klinis. Pada seluruh studi farmakologi klinis, penghambatan COX-2

oleh etoricoxib bergantung pada dosis yang digunakan, tanpa penghambatan COX-1 pada dosis hingga 150 mg setiap hari. Etoricoxib tidak menghambat sintesis prostaglandin lambung dan tidak berpengaruh pada fungsi trombosit.<sup>49</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas absolut etoricoxib sekitar 100%. Farmakokinetika etoricoxib bersifat linier di seluruh rentang dosis klinis. Pemberian etoricoxib 120 mg bersama makanan tinggi lemak menyebabkan penurunan  $C_{\max}$  sebesar 36% dan peningkatan  $t_{\max}$  selama 2 jam. Dalam uji klinik, etoricoxib diberikan tanpa memperhatikan asupan makanan.  $t_{1/2}$  etoricoxib sekitar 22 jam.<sup>49</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>50</sup>

d. Jumlah Subjek

16 subjek<sup>8</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>50</sup>

- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; dan pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 18; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>50</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>36</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk etoricoxib<sup>50</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>36</sup>

### **3. Ketoprofen**

- a. Farmakodinamika  
Ketoprofen adalah turunan asam arilkarboksilat antiinflamasi nonsteroid yang termasuk dalam kelompok asam propionat AINS. Ketoprofen memiliki sifat antiinflamasi, antipiretik dan memiliki aktivitas analgesik sentral dan perifer. Ketoprofen menghambat sintetase prostaglandin dan agregasi trombosit.<sup>51</sup> Ketoprofen secara kompetitif menghambat isoenzim siklooksigenase (COX), COX-1 dan COX-2, dengan memblokir pengikatan arakidonat yang menghasilkan efek farmakologis analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi.<sup>52</sup>

b. Farmakokinetika

Ketoprofen diabsorpsi cepat dan lengkap dari saluran cerna dengan  $t_{\max}$  45-60 menit setelah pemberian secara rektal. Ketoprofen terikat dengan protein plasma sebesar 99%.  $t_{1/2}$  eliminasi plasma 2 jam.<sup>51</sup> Bioavailabilitas Ketoprofen sekitar 90%, dengan  $t_{\max}$  1,2 jam untuk kapsul lepas cepat dan 6,8 jam untuk kapsul lepas lambat.  $t_{1/2}$  rata-rata kapsul *extended-release* adalah 5,4 jam. Ketoprofen lebih dari 99% terikat protein, terutama dengan albumin.<sup>52</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>53-55</sup>

d. Jumlah Subjek

- 1) Suppositoria, tablet salut enterik  
Minimal 20 subjek<sup>53,55</sup>
- 2) *Controlled Release Capsule*  
Minimal 36 subjek<sup>54</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>53-55</sup>

- f. Waktu Sampling
- 1) Suppositoria  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; dan 14 jam setelah pemberian obat (15 titik)<sup>53</sup>
  - 2) *Controlled Release Capsule*  
Sebelum pemberian obat; jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 16 dan 24 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>54</sup>
  - 3) Tablet salut enterik  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; dan 16 jam setelah pemberian obat (14 titik)<sup>55</sup>
- g. *Washout Period*
- 1) Suppositoria  
1 minggu<sup>53</sup>
  - 2) *Controlled Release Capsule* dan tablet salut enterik  
Minimal 2 hari <sup>54,55</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ketoprofen<sup>53-55</sup>
- i. LLoQ
- 1) Suppositoria: 50 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>53</sup>
  - 2) *Controlled Release Capsule*: 100 ng/mL untuk dosis 200 mg

- 3) Tablet salut enterik: minimal 100 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>55</sup>

#### **4. Ketorolac (Orally Disintegrating Tablet)**

a. Farmakodinamika

Ketorolac adalah anti inflamasi non-steroid non-selektif dan bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 yang berperan untuk mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim COX-1 dapat ditemukan di trombosit, mukosa lambung, dan endotelium vaskular. Di sisi lain, enzim COX-2 dapat diinduksi dan memediasi peradangan, nyeri, dan demam.<sup>56</sup>

b. Farmakokinetika

Absorpsi ketorolac cepat dan lengkap dengan bioavailabilitas 100% setelah pemberian oral. Setelah pemberian oral, diperoleh  $t_{\max}$  1 jam,  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata 5,3 jam (2,4 - 9 jam), dan pada pasien usia di atas 65 tahun,  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata diperpanjang 6,1 jam.<sup>57</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>58</sup>



- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>58</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma <sup>58</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; dan 36 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>58</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>58</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ketorolac<sup>58</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>58</sup>

## **5. Meloxicam (Kapsul, *Orodispersible Tablet*)**

- a. Farmakodinamika  
Meloxicam adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dari kelas asam enolat, yang telah menunjukkan sifat antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik pada hewan. Meloxicam menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang kuat pada semua model peradangan standar. Mekanisme umum untuk efek antiinflamasi yaitu kemampuan meloxicam

untuk menghambat biosintesis prostaglandin, yang merupakan mediator peradangan.<sup>59</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian obat secara oral, diperoleh bioavailabilitas absolut 90%,  $t_{max}$  median 5-6 jam.

Pada pemberian obat sekali sehari diperoleh rata-rata kadar dengan puncak yang rendah dan fluktuatif antara 0,4  $\mu\text{g/mL}$  - 1,0  $\mu\text{g/mL}$  pada dosis 7,5 mg dan 0,8-2,0  $\mu\text{g/mL}$  pada dosis 15 mg.<sup>59</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>60,61</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 18 subjek<sup>60,61</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>60,61</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>60,61</sup>

- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>60,61</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk meloxicam<sup>60,61</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 15 mg<sup>60</sup>

## 6. Piroxicam (Kapsul)

- a. Farmakodinamika  
Piroxicam adalah golongan oxicam yang menghambat kerja dari enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase merupakan enzim yang bertanggung jawab pada pembentukan prostaglandin. Prostaglandin adalah salah satu mediator yang bertanggung jawab atas terjadinya nyeri, demam dan inflamasi. Jika kerja dari enzim siklooksigenase dihambat, maka pembentukan prostaglandin juga akan terhambat sehingga akan menurunkan terjadinya nyeri, demam dan inflamasi.<sup>62</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian piroxicam secara oral, diperoleh  $t_{\max}$  30 – 60 menit. Pada pemberian piroxicam dosis 20 mg tunggal, diperoleh  $C_{\max}$  plasma 1,5 - 2  $\mu\text{g/mL}$ .  $t_{1/2}$  50 jam.<sup>62</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40 menit; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk piroxicam<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
75 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>18</sup>

## **D. IMUNOSUPRESAN**

### **1. Mycophenolate Mofetil (Tablet)**

#### **a. Farmakodinamika**

Asam mikofenolat (MPA) menghambat sintesis purin limfosit dengan menghambat enzim inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) secara reversibel dan nonkompetitif. IMPDH adalah enzim penting dalam sintesis purin de novo dan merupakan langkah pembatas laju perubahan inosin monofosfat (IMP) menjadi guanosin monofosfat (GMP), yang merupakan perantara penting dalam sintesis DNA limfosit, RNA, protein, dan glikoprotein. Limfosit T dan B, tidak seperti sel lainnya, tidak dapat mensintesis GMP secara memadai. Efek sitostatik pada limfosit lebih besar daripada efek pada jenis sel lainnya. Penghambatan asam mikofenolat pada IMPDH mencegah pembentukan GMP, yang menurunkan guanosin trifosfat (GTP) dan deoksi-GTP yang merupakan substrat yang diperlukan untuk sintesis DNA, RNA, dan protein. Selanjutnya, MPA menghambat proliferasi limfosit dan pembentukan molekul adhesi sebagai respons terhadap stimulasi antigenik atau mitogenik.<sup>63</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

Setelah pemberian Mycophenolate mofetil (MMF) secara oral, MMF dimetabolisme

secara cepat menjadi MPA yang merupakan metabolit aktif. Setelah pemberian MMF dosis tunggal pada pasien sehat diperoleh  $t_{\max}$  0,5-2 jam,  $V_d$  3,6 L/Kg dan  $t_{1/2}$  17,9 jam. Bioavailabilitas oral absolut MMF 94%.<sup>63</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>64,65</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>65</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>65</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1, 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>65</sup>
- g. *Washout Period*  
8 hari<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa metabolit *mycophenolic acid*<sup>65</sup>

- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>65</sup>

## **E. ANTI TROMBOTIK**

### **1. Apixaban (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika

Apixaban adalah inhibitor situs aktif faktor Xa yang poten, oral, reversibel, dan sangat selektif. Apixaban tidak memerlukan antitrombin III untuk aktivitas antitrombotik. Apixaban menghambat faktor Xa bebas dan *clot-bound*, serta aktivitas protrombinase. Apixaban tidak memiliki efek langsung pada agregasi trombosit, tetapi secara tidak langsung menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh trombin. Dengan menghambat faktor Xa, apixaban mencegah pembentukan trombin dan perkembangan thrombus.<sup>66</sup>

- b. Farmakokinetika

Waktu paruh apixaban sekitar 12 jam.<sup>66</sup> Bioavailabilitas absolut apixaban hingga dosis 10 mg adalah sekitar 50%. Absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Kadar plasma maksimum ( $C_{max}$ ) adalah 3 - 4 jam setelah pemberian obat secara oral. Pada dosis apixaban 25 mg atau lebih, terjadi penurunan bioavailabilitas obat.<sup>67</sup> Ikatan protein plasma pada manusia sekitar 87%.

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>68</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>68</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>68</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20, 40, pada jam ke-1; 1,50; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>68</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>68</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk apixaban<sup>68</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 5 mg<sup>68</sup>

## **2. Beraprost (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Beraprost adalah analog prostasiklin yang



stabil dan aktif secara oral dengan efek vasodilatasi, antiplatelet, dan sitoprotektif. Beraprost umumnya ditoleransi dengan baik dan merupakan senyawa yang efektif dalam pengobatan pasien dengan penyakit *Buerger* dan *arteriosclerosis obliterans*.<sup>69</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas oral beraprost adalah 50-70%. Setelah pemberian oral beraprost diperoleh nilai  $t_{1/2}$  biologis 35–40 menit<sup>1</sup> dan  $t_{\max}$  natrium beraprost  $0,38 \pm 0,54$ , serta  $t_{1/2}$  natrium beraprost plasma  $0,81 \pm 0,24$  jam.<sup>70</sup>

c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition* <sup>71</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 27 subjek<sup>72</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>71</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10, 20, 30, 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 3; 4; 5; 6 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>71</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>71</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk beraprost<sup>71</sup>
- i. LLoQ  
10 pg/mL untuk dosis 60 µg<sup>71</sup>

### 3. Cilostazol (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Cilostazol adalah inhibitor agregasi platelet dan vasodilator arteri, suatu derivat quinolinone yang merupakan inhibitor selektif *phosphodiesterase* (PDE). Cilostazol dan metabolitnya adalah inhibitor *phosphodiesterase* III. Sebagai hasil, siklik AMP meningkat menyebabkan penghambatan reversibel agregasi platelet, vasodilatasi, dan penghambatan proliferasi sel otot polos pembuluh darah.<sup>27,73</sup>
- b. Farmakokinetika  
Cilostazol diabsorpsi dengan kecepatan sedang setelah pemberian oral. Makanan dengan kadar lemak tinggi meningkatkan absorpsi cilostazol (penambahan  $C_{max}$  90% dan AUC 25%).  
 $C_{max}$ :  $635,6 \pm 86,2$  ng/mL (obat uji),  $623,3 \pm 79,9$  ng/mL (obat komparator).  
 $t_{max}$ :  $2,33 \pm 0,30$  jam (obat uji),  $2,52 \pm 0,27$  jam (obat komparator).

$t_{1/2}$ : 11 – 13 jam

Ikatan pada protein plasma: 95 – 98%

Obat secara luas dimetabolisme dihati oleh enzim *hepatic cytochrome* P450 (terutama CYP3A4 dan sejumlah kecil CYP2C19), menghasilkan sejumlah metabolit yang 2 diantaranya aktif: *3,4-dehydrocilostazol* (aktivitas farmakologi 50% dan ditemukan dalam plasma 15%) dan *4'-trans-hydroxycilostazol* (ditemukan dalam plasma 4%), 56% dari dosis dideteksi sebagai obat utuh (*unchanged drug*).

Eliminasi utama adalah melalui urin (74% dari dosis), <2% sebagai metabolit *3,4-dehydrocilostazol* dan 30% *4'-trans-hydroxycilostazol*. Tidak ada *unchange drug* ditemukan dalam urin, 20% ekskresi melalui feses. Obat secara luas terdistribusi dalam jaringan.<sup>27,73</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27,74</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 16 subjek<sup>75</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>27,74</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36 dan 48 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 9 hari<sup>75</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk cilostazol<sup>27,74</sup>
- i. LLoQ  
18,71 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>75</sup>

#### **4. Clopidogrel**

- a. Farmakodinamika  
Clopidogrel merupakan antiplatelet yang digunakan untuk pengobatan gangguan tromboembolik yang bekerja menghambat secara selektif ikatan Adenosin Diphosphate (ADP) dengan reseptor platelet sehingga menghambat aktivasi *glycoprotein GPIIb/IIIa complex*. Penghambatan ini menyebabkan agregasi platelet tidak terjadi.<sup>23,76,77</sup>
- b. Farmakokinetika  
Clopidogrel cepat diabsorpsi melalui saluran pencernaan dengan BA 50%. Pemberian bersama makanan, tidak mempengaruhi absorpsinya secara

bermakna.<sup>23</sup>

$C_{\max}$ : 1,6; 2,9; 3,1 mg/L (berturut-turut untuk dosis 75, 100 dan 150 mg)<sup>23</sup>

$t_{\max}$  : 0,8 – 1 jam<sup>23</sup>

$t_{1/2}$  : 8 jam<sup>23</sup>

- c. Desain  
*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>75</sup>
- j. Jumlah Subjek  
Minimal 30 subjek<sup>75</sup>
- d. Jenis Sampel Biologis  
Plasma<sup>23,75</sup>
- e. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat, pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; dan 24 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>75</sup>
- f. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>75</sup>
- g. Analit  
Senyawa induk clopidogrel<sup>23,75</sup>
- h. LLoQ  
5,01 pg/mL untuk dosis 75 mg<sup>75</sup>

## 5. Ticagrelor (Tablet Salut Selaput)

### a. Farmakodinamika

Ticagrelor dan metabolit utamanya berinteraksi secara reversibel dengan platelet ADP P2Y<sub>12</sub>-reseptor untuk mencegah transduksi sinyal dan aktivasi platelet. Ticagrelor dan metabolit aktifnya memiliki potensial yang sama.<sup>78</sup>

### b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas ticagrelor sekitar 36%. Pemberian obat bersama dengan makanan tinggi lemak tidak berpengaruh pada nilai  $C_{\max}$  namun meningkatkan AUC 21%.  $t_{\max}$  1,5 jam (range 1–4),  $t_{\max}$  metabolit aktif (AR-C124910XX) 2,5 jam (range 1,5–5,0).  $t_{1/2}$  7 jam (ticagrelor) dan 9 jam (metabolit) Ikatan protein plasma ticagrelor dan metabolit sebesar >99%.<sup>78</sup>

### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>79</sup>

### d. Jumlah Subjek

Minimal 15 subjek<sup>79</sup>

### e. Jenis Sampel Biologi

Plasma<sup>79</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24 dan 36 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>79</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>79</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ticagrelor<sup>79</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 90 mg<sup>79</sup>

## 6. Rivaroxaban (Tablet Salut Selaput)

- a. Farmakodinamika  
Rivaroxaban adalah penghambat faktor Xa yang secara selektif memblokir *site* aktif faktor Xa dan tidak memerlukan kofaktor seperti Anti-trombin III. Rivaroxaban menghambat faktor Xa bebas dan kerja *prothrombinase*, penghambatan faktor Xa menurunkan pembentukan trombin. Rivaroxaban tidak memiliki efek langsung pada agregasi trombosit, tetapi secara tidak langsung menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh thrombin.<sup>80</sup>
- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas absolut rivaroxaban

tergantung pada besar dosis. Untuk dosis 2,5 mg dan 10 mg tablet, sekitar 80% - 100% dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Ikatan protein plasma sekitar 92%-95%, terutama terhadap albumin. Untuk dosis 20 mg, bioavailabilitas absolut pada kondisi puasa sekitar 66%. Pemberian bersama makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas Rivaroxaban 20 mg tablet (peningkatan AUC sekitar 39% dan  $C_{max}$  sekitar 76%). 51% dosis oral Rivaroxaban ditemukan sebagai metabolit dalam urin (30%) dan feses (21%). Rivaroxaban dalam bentuk utuh merupakan senyawa utama dalam plasma<sup>80</sup>  
 $t_{max}$ : 2-4 jam,  $t_{1/2}$ : 5-9 jam (pada subjek sehat)<sup>80</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>81</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>81</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>81</sup>



- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 18; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>81</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>81</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk rivaroxaban<sup>81</sup>
- i. LLoQ  
9 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>36</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Dalam kriteria inklusi perlu ditambahkan pengukuran *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), and *creatinine clearance* (CrCl).<sup>82</sup>

## 7. Warfarin (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Warfarin bekerja dengan menghambat sintesis faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K, yang meliputi Faktor II, VII, IX, dan X, dan protein antikoagulan C dan S. Warfarin mengganggu sintesis faktor pembekuan dengan menghambat kompleks enzim subunit C1 vitamin K epoksida reduktase (VKORC1), sehingga mengurangi

regenerasi vitamin K1 epoksida.<sup>83</sup>

b. Farmakokinetika

Warfarin terabsorpsi seluruhnya setelah pemberian secara oral dengan  $t_{\max}$  4 jam.<sup>83</sup> setelah pemberian warfarin dosis tunggal diperoleh  $t_{1/2}$  terminal 1 minggu, namun  $t_{1/2}$  efektif berkisar antara 20-60 jam dengan rata-rata 40 jam tergantung pada tingkat katabolisme.<sup>83,84</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>85</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>85</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>85</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48; 84; 132; dan 180 setelah pemberian obat (19 titik)<sup>85</sup>

g. *Washout Period*

3 minggu<sup>85</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk warfarin<sup>85</sup>
- i. LLoQ  
3 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>85</sup>
- j. Catatan Tambahan
  - 1) Pada kriteria inklusi ditambahkan pemeriksaan hematologi INR (*International Normalize Ratio*) pada subjek<sup>85</sup>
  - 2) Warfarin memiliki waktu paruh eliminasi terminal yang panjang. Harap pastikan *washout period* yang memadai. Untuk produk obat dengan waktu paruh panjang, AUC dapat dipotong menjadi 72 jam<sup>86</sup>
  - 3) Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>86</sup>

## **F. OBAT KARDIOVASKULAR**

### **Antiarritmia**

#### **1. Amiodarone (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Amiodaron merupakan antiarritmia kelas III dan vasodilator. Amiodarone sebagai antiarritmia 'spektrum luas' dengan efek elektrofisiologis yang kompleks.<sup>87</sup>
- b. Farmakokinetika  
Pada pemberian secara oral, penyerapan

amiodaron lambat dan bervariasi dengan bioavailabilitas 50% (bervariasi antara 35–65%).<sup>87</sup> Pemberian bersama makanan meningkatkan kecepatan absorpsi amiodaron dan menurunkan  $t_{\max}$  sebesar 37%.<sup>27</sup>

Setelah pemberian Amiodarone dosis tunggal diperoleh  $t_{\max}$ : 3–7 jam.<sup>87</sup> Pemberian Amiodarone dosis tunggal pada 12 subjek sehat, diperoleh  $t_{1/2}$  amiodaron: 58 hari (15 – 142 hari) dan 36 hari (14 – 75 hari) untuk metabolit aktif desethylamiodarone (DEA).<sup>27</sup> Eliminasi amiodaron terjadi secara bifasik, dengan penurunan awal kadar plasma sebesar 50% terjadi dalam 10 hari.  $t_{1/2}$  eliminasi terminal berkisar antara 26 - 107 hari dengan rata-rata sekitar 53 hari.<sup>27</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>1,27</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 16 subjek<sup>27</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>1,27</sup>

- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat, jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat.<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 16 hari<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk amiodaron<sup>2,3</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>27</sup>

## **2. Digoxin (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Digoxin menghambat sodium–potassium ATPase, suatu enzim yang mengatur jumlah sodium dan potasium di dalam sel. Penghambatan enzim meningkatkan konsentrasi sodium dengan stimulasi pergantian sodium–calsium) suatu peningkatan dalam konsentrasi kalsium intraseluler.<sup>1</sup> Efek farmakologi langsung dan tidak langsung adalah (1) peningkatan kekuatan dan kecepatan konsentrasi sistolik myocardial (inotropik positif); (2) pengurangan derajat aktivasi sistem saraf simpatik dan sistem renin angiotension (efek deaktivasi neurohormonal); dan (3) memperlambat denyut jantung dan mengurangi kecepatan konduksi melalui

*AV nodes* (efek vagomimetik).

Efek digoxin pada pasien gagal jantung diperantarai dengan inotropik positifnya dan efek deaktivasi neurohormonal, dimana efek obat untuk henti jantung berhubungan sifat vagomimetiknya. Dalam dosis tinggi, digoxin meningkatkan aliran simpatik sistem saraf pusat. Peningkatan dalam aktivitas saraf simpatik merupakan faktor penting dalam toksisitas digitalis.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: 60-80%

$t_{\max}$ : 1 – 3 jam;  $t_{1/2}$ : 1.5 – 2 hari.

Ikatan pada protein plasma: sekitar 25%

Pemberian bersama makanan dapat memperlambat absorpsi digoxin namun tidak mempengaruhi jumlah yang diabsorpsi. Jika obat diberikan bersama makanan yang mengandung serat, jumlah dosis yang diabsorpsi dapat berkurang.<sup>23,88</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>23</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 25 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk digoxin<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/mL untuk dosis 0,25 mg<sup>23</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>89</sup>

### **Anti-angina**

#### **3. Isosorbid Dinitrate (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Isosorbid dinitrat adalah vasodilator dengan sifat umum mirip dengan gliseril trinitrat. Isosorbide dinitrat ini diserap oleh sel otot polos pada pembuluh darah dan nitrat dipecah menjadi nitrit anorganik kemudian menjadi nitrat oksida.

Vasodilator nitrat bekerja dengan merelaksasi otot polos pembuluh darah dan menyebabkan dilatasi pada pembuluh darah arteri dan vena perifer. Dilatasi pada pembuluh darah vena dapat mengurangi tekanan diastolik akhir pada ventrikel kiri dan tekanan pembuluh darah kapiler paru (*preload*). Relaksasi pada arteriola dapat mengurangi resistensi pembuluh darah sistemik, tekanan arteri sistolik, dan rata-rata tekanan arteri (*afterload*), dilatasi arteri koroner.<sup>27</sup>

b. Farmakokinetika

Isosorbid dinitrat mudah diserap dari mukosa mulut dan juga pada pemberian secara oral. Pada pemberian oral, bioavailabilitas akan berkurang karena first-pass metabolisme di hati dan klirens presistemik. Isosorbid-5-mononitrat tidak mengalami first-pass metabolisme signifikan dan juga memiliki bioavailabilitas yang sangat baik setelah pemberian oral.

Setelah pemberian dosis oral tablet konvensional, efek anti-angina pectoris muncul dalam waktu kurang dari 1 jam dan berlangsung selama 4–6 jam.

Setelah pemberian isosorbid dinitrat dosis oral 20 mg pada 8 subjek:

$C_{\max}$ : 0,02 – 0,09 (rata-rata 0,05) mg/L;  $t_{\max}$ : 0,25 jam;  $t_{1/2}$ : 0,5 – 1,5 jam. Bioavailabilitas



sekitar 60% setelah pemberian secara sublingual dan 20% secara oral.

Rute utama metabolisme isosorbid dinitrat melalui denitrasi enzimatis yang diikuti oleh konjugasi glukuronida. Metabolit utama adalah isosorbid-2-mononitrat dan isosorbid-5-mononitrat (berkontribusi terhadap keberhasilan terapi obat). Isosorbid dinitrat didistribusikan secara luas dengan volume distribusi besar<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 14 subjek<sup>8</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>27,90</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 16 dan 24 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>27</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 1 minggu<sup>27</sup>

- h. Analit  
Senyawa                      metabolit                      Isosorbid-5-mononitrat<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
1,45 ng/mL untuk dosis 5 mg<sup>8</sup>

#### 4. Isosorbide Mononitrate (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Isosorbide mononitrate merupakan *prodrug nitric oxide* (NO), yang merupakan gas vasodilator kuat yang dilepaskan saat obat dimetabolisme. NO mengaktifkan *soluble guanylyl cyclase* dalam sel endotel vaskular, yang meningkatkan konsentrasi *cyclic GMP* (cGMP) intraseluler. cGMP mengaktifkan protein kinase yang bergantung pada cGMP, seperti protein kinase G dan I, yang mengaktifkan kaskade intraseluler hilir.<sup>91</sup>
- b. Farmakokinetika  
Isosorbide mononitrate memiliki kinetika dosis linier dan bioavailabilitas absolut hampir 100%. Setelah pemberian obat diperoleh  $t_{\max}$  30 - 60 menit. Isosorbide mononitrate sekitar 5% terikat pada protein plasma.  $t_{1/2}$  eliminasi 5 jam (isosorbid mononitrate), 8 jam (isosorbide) dan 6 jam (2-glukuronida mononitrate).<sup>91</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; dan 24 jam setelah pemberian obat (15 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa metabolit Isosorbid-5-mononitrat<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>18</sup>

## **5. Ivabradine (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Ivabradine adalah penghambat saluran

siklik nukleotida-gated (HCN) yang teraktivasi hiperpolarisasi. Ivabradine secara selektif dan spesifik menghambat pacemaker jantung. Jika arus di nodus sinoatrial menghasilkan penurunan denyut jantung yang bergantung pada dosis.<sup>92</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas oral absolut ivabradine adalah 40%. Setelah pemberian obat dalam keadaan puasa, diperoleh  $t_{\max}$  1 jam. Makanan menunda absorpsi sekitar 1 jam.  $C_{\max}$  dan AUC serupa untuk ivabradine dan metabolit aktif utamanya (S 18982) antara larutan oral dan tablet untuk dosis yang sama. Ikatan protein plasma 70%.  $t_{1/2}$  efektif ivabradine 6 jam.<sup>92</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>93</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 14 subjek<sup>93</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>93</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; dan 16 setelah pemberian obat (15 titik) <sup>93</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>93</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ivabradine<sup>93</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/mL untuk dosis 7,5 mg<sup>93</sup>

## **Diuretik**

### **6. Furosemide (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Furosemide adalah diuretik *loop* yang menghambat resorpsi natrium dan klorida dengan bersaing dengan klorida untuk mendapatkan ko-transporter  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  di cabang asendens lengkung Henle. Furosemide menghambat penyerapan natrium dan klorida di tubulus proksimal dan distal. Diuresis terjadi akibat peningkatan ekskresi ion natrium, klorida, kalium, dan hidrogen urin. Selain itu, furosemide meningkatkan ekskresi kalsium, magnesium, bikarbonat, amonium, dan fosfat.<sup>94</sup>

- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas furosemide tablet dan larutan pada subjek sehat adalah 64% dan dalam kondisi puasa 60%. Meskipun larutan furosemide lebih cepat diabsorpsi dibandingkan dengan tablet, kadar plasma puncak dan AUC tidak berbeda secara signifikan antara 2 bentuk sediaan.<sup>94</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>95</sup>
- d. Jumlah Subjek  
18 subjek<sup>95</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>95</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>95</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>95</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk furosemide<sup>95</sup>
- i. LLoQ  
20 ng/mL untuk dosis 40 mg<sup>95</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Subjek harus diinformasikan bahwa:
  - 1) Subjek mungkin mengalami gejala kehilangan cairan dan/atau elektrolit yang berlebihan.
  - 2) Hipotensi postural yang terkadang terjadi, umumnya dapat diatasi dengan bangun secara perlahan.
  - 3) Subjek harus tetap dalam posisi telentang yang nyaman hingga 8 jam setelah pemberian obat dan tetap berada di bawah pengawasan medis hingga 12 jam setelah pemberian obat.
  - 4) Sebelum subjek diizinkan untuk berjalan, subjek harus duduk dengan kaki dalam posisi tergantung selama satu menit sebelum berdiri.
  - 5) Saat berdiri diam, subjek harus diamati dengan seksama perubahan tekanan darah dan/atau gejala ortostatik, termasuk mual, pusing, atau pingsan selama setidaknya tiga menit.<sup>96</sup>

## 7. Spironolactone (Tablet)

### a. Farmakodinamika

Spironolactone adalah antagonis farmakologi spesifik dari aldosteron. Bekerja terutama melalui ikatan kompetitif dengan reseptor pada "*aldosterone-dependent sodium potassium exchange site*" pada "*distal convulated renal tubule*". Spironolactone menyebabkan peningkatan jumlah natrium dan air untuk dieksresikan, sementara kalium disimpan.<sup>23</sup>

### b. Farmakokinetika

Metabolit canrenone

Bioavailabilitas : 98%.

$T_{\max}$  : 2.5 – 3 jam

$T_{1/2}$  : 13 – 24 jam (rata-rata 18 jam)

Ikatan dengan protein plasma: 96%.

Spironolactone diserap dengan cepat tetapi tidak sempurna setelah pemberian secara oral. Subjek mengalami *first pass metabolism* dan sirkulasi enterohepatik. Metabolisme spironolactone sangat lengkap dan ada sejumlah besar metabolit. Langkah awal terbentuk intermediate thiol, setelah itu dihidrolisa menjadi canrenone, dan dapat juga dimetilasi menjadi thiometilspironolactone. Perubahan terjadi dengan cepat dan spironolactone tidak dapat diukur di dalam plasma. Canrenone,



merupakan suatu metabolit aktif, berada dalam keseimbangan enzim dengan asam canrenone, yang dapat dikonjugasi dengan asam glucuronic, canrenone dapat juga dihidroksilasi menjadi 15 $\alpha$ -hidroksicanrenone. Metabolit yang mengandung sulfur aktif dibentuk dari hidroksilasi dan sulfosidasi dari thiometil spironolactone. Sekitar 25 – 55 dari dosis dibuang dalam urine dalam 6 hari dan di atas 40% dapat dieliminasi dalam feses. Sekitar 11 % dari dosis dibuang dalam urine sebagai canrenone, asam canrenone dan konjugasi glukoronide nya, dan sekitar 6% sebagai 6  $\beta$ -metabolit hidroksisulfoksida; 6  $\beta$ -turunan hidroksisulfon yang juga dideteksi dalam urine.

Pemberian 100 mg spironolactone pada 20 subjek, diperoleh konsentrasi plasma puncak canrenone 0.13 mg/L dalam waktu 2.5 – 3 jam. Rata-rata konsentrasi serum maximum dalam keadaan *steady state* (tunak) adalah 0,20 mg/L.<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 5 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk spironolactone dan metabolit canrenone<sup>23</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Spironolactone: 1 ng/mL untuk dosis 100 mg
  - 2) Metabolit canrenone: 4 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>23,36</sup>

## **Beta Bloker**

### **8. Atenolol (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Atenolol adalah antagonis beta-adrenergik yang melawan efek neurotransmitter simpatomimetik (yaitu, katekolamin) dengan bersaing pada reseptor. Serupa

dengan metoprolol, atenolol, dalam dosis rendah, secara selektif menghambat rangsangan simpatis yang dimediasi oleh reseptor beta1-adrenergik di jantung dan otot polos pembuluh darah. Hal tersebut mengakibatkan penurunan denyut jantung istirahat, curah jantung, pengurangan tekanan darah sistolik dan diastolik saat istirahat dan saat olahraga; serta kemungkinan pengurangan hipotensi ortostatik refleks.<sup>97</sup>

b. Farmakokinetika

Atenolol terikat dengan protein plasma rata-rata 10%.  $t_{1/2}$  serum pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal normal adalah 6-7 jam.

Setelah pemberian atenolol secara oral, obat diserap dengan cepat dan bioavailabilitas kira-kira 50-60%. Makanan mengurangi bioavailabilitas atenolol sekitar 20%. Namun, obat tersebut dapat diminum tanpa adanya pengaruh dari makanan.<sup>97</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>98</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>99</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>98</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16;  
dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>98</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>98</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk atenolol<sup>98</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>99</sup>

## 9. Bisoprolol

- a. Farmakodinamika  
Bisoprolol merupakan  *$\beta 1$ -selective adrenergic blocking agent*. Pada dosis rendah, bisoprolol menghambat secara selektif respon adrenergik dengan menghambat reseptor  $\beta 1$ -adrenergik. Pada dosis tinggi ( $\geq 20$  mg), bisoprolol juga dapat menghambat secara kompetitif respon  $\beta 2$ -adrenergik dalam otot bronkus dan otot vaskuler yang berpotensi menyebabkan bronkospasme.<sup>77,100</sup>

b. Farmakokinetika

Bisoprolol diabsorpsi baik setelah pemberian secara oral dengan BA sekitar 80 - 90%.<sup>77,100</sup> Absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Sebanyak 30% berikatan dengan protein plasma.<sup>100</sup>

$C_{\max}$ : 16 ng/mL (dosis 5 mg) dan 70 ng/mL (dosis 20 mg);  $t_{\max}$ : 2 - 4 jam (setelah pemberian dosis 5 - 20 mg)<sup>100</sup>;  $t_{1/2}$ : 9 - 12 jam<sup>100</sup>; 11 - 17 jam.<sup>77</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27,101</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek<sup>27</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>102</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 9; 12; 18; 24; dan 30 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>27</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 4 hari<sup>75</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk bisoprolol<sup>27,101-103</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 5 mg<sup>27</sup>

## 10. Carvedilol

- a. Farmakodinamika  
Carvedilol adalah antagonis reseptor  $\beta$  generasi ketiga yang memiliki profil farmakologis yang unik. Carvedilol memblokir reseptor  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , dan  $\alpha_1$ . Obat ini memiliki aktivitas menstabilkan membran tetapi tidak memiliki aktivitas simpatomimetik intrinsik. Carvedilol mengurangi tekanan darah arteri dengan menurunkan resistensi vaskular dan mempertahankan curah jantung dan menurunkan tonus vaskular simpatik.<sup>77</sup>
- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas oral: 25%-35%  
 $C_{\max}$ : 19 – 300  $\mu\text{g/L}$  (dosis 25 mg)  
 $t_{\max}$ : 1 – 2 jam;  $t_{1/2}$ : 6 – 10 jam. Ikatan pada protein plasma: lebih dari 98%.<sup>23</sup> Kadar serum Carvedilol liner terhadap dosis. Makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas atau  $C_{\max}$  serum, namun dapat meningkatkan nilai  $t_{\max}$ .
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis

tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>75</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 15; 24; dan 36 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk carvedilol<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 25 mg<sup>23</sup>

## **11. Metoprolol tartrat (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Metoprolol tartrat adalah obat penghambat adrenoseptor beta yang relatif kardioselektif tanpa aktivitas simpatomimetik intrinsik, dan cocok

untuk pengobatan hipertensi. Obat bekerja pada reseptor  $\beta_1$  terutama yang terletak di jantung pada dosis yang lebih rendah daripada yang dibutuhkan untuk mempengaruhi reseptor  $\beta_2$  yang terutama terletak di bronkus dan pembuluh perifer. Metoprolol tartrate menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, baik dalam posisi berdiri maupun terlentang juga mengurangi peningkatan tekanan darah yang terjadi sebagai respons terhadap stres fisik dan mental.<sup>104</sup>

b. Farmakokinetika

Metoprolol cepat diserap dari saluran pencernaan; namun, perkiraan bioavailabilitas oral hanya sekitar 50% karena efek lintas pertama yang signifikan. Metabolisme pra-sistemik bersifat jenuh sehingga menyebabkan peningkatan paparan yang tidak proporsional dengan peningkatan dosis.<sup>105</sup> Metoprolol tartrat diabsorpsi >95% dari saluran cerna.  $t_{1/2}$  eliminasi metoprolol: 3-5 jam.<sup>104</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>106</sup>



- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek <sup>106</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>106</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7; 9; 12; 16; 24; dan  
36 setelah pemberian obat (15 titik) <sup>106</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>106</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk metoprolol<sup>106</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>106</sup>

## **Antagonis Kalsium**

### **12. Amlodipine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Amlodipine merupakan antagonis kalsium *dihydropyridine* (antagonis ion kalsium atau *slow-channel blocker*) yang menghambat masuknya transmembran ion kalsium ke dalam otot polos pembuluh darah dan otot jantung. Amlodipine menghambat masuknya ion kalsium melintasi membran sel secara selektif,

dengan efek yang lebih besar pada sel otot polos pembuluh darah dibandingkan pada sel otot jantung.<sup>107</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian dosis secara oral, diperoleh  $t_{\max}$  6 - 12 jam. Bioavailabilitas absolut antara 64 - 90% dan dipengaruhi oleh makanan.

Eliminasi dari plasma bersifat bifasik dengan  $t_{1/2}$  eliminasi 30-50 jam.<sup>107</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>108</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 18 subjek<sup>108,109</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>110</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke- 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik) <sup>108,109</sup>

- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>109,111</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk amlodipine<sup>109</sup>
- i. LLoQ  
0,05 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>111</sup>

### **13. Amlodipine + Olmesartan Medoxomil (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Amlodipine/Olmesartan Medoxomil merupakan kombinasi antagonis reseptor angiotensin II (olmesartan medoxomil) dan penghambat saluran kalsium, (amlodipine). Kombinasi dari zat aktif ini memiliki efek antihipertensi aditif, mengurangi tekanan darah ke tingkat yang lebih besar dibandingkan jika hanya digunakan secara tunggal.<sup>112</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral amlodipine/olmesartan medoxomil, diperoleh  $t_{max}$  olmesartan 1,5 - 2 jam dan amlodipine 6 - 8 jam. Laju penyerapan kedua zat aktif dari amlodipine/olmesartan medoxomil setara dengan laju penyerapan dua komponen sebagai tablet terpisah.  
Farmakokinetika kombinasi amlodipine dan olmesartan setara dengan

Farmakokinetika amlodipine dan olmesartan bila diberikan secara terpisah. Makanan tidak mempengaruhi Farmakokinetika amlodipine atau olmesartan bila diberikan sebagai amlodipine/olmesartan medoxomil pada subjek sehat.<sup>112</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>113</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>113</sup>

e. Jenis Sampel Biologi

Plasma<sup>113</sup>

f. Waktu Sampling

Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>113</sup>

g. *Washout Period*

2 minggu<sup>113</sup>

h. Analit

Senyawa induk amlodipine dan

olmesartan<sup>113</sup>

- i. LLoQ
  - 1) Amlodipine 0,05 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>109,111</sup>
  - 2) Olmesartan 2,5 ng/mL untuk dosis 40 mg<sup>113</sup>
- j. Informasi Tambahan

Selama mengikuti uji bioekivalensi, subjek wanita harus menggunakan alat kontrasepsi apabila melakukan hubungan suami istri.<sup>18</sup>

#### **14. Diltiazem (Tablet)**

- a. Farmakodinamika

Diltiazem merupakan antagonis kalsium tipe benzothiazepine yang digunakan untuk pengobatan angina pectoris, angina varian dan hipertensi esensial, yang disebabkan oleh pelebaran pembuluh darah koroner, menghilangkan kejang koroner dan pelebaran pembuluh darah perifer, dll, yang disebabkan oleh aksi antagonis kalsium dari diltiazem.<sup>114</sup>
- b. Farmakokinetika

Setelah pemberian secara oral 2 tablet Diltiazem 30 mg (60 mg diltiazem HCl) pada subjek pria dewasa sehat, diperoleh  $t_{\max}$  3-5 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi 4,5 jam.<sup>114</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>115</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 18 subjek<sup>115</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>115</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>115</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>115</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk diltiazem<sup>115</sup>
- i. LLoQ  
1,5 ng/mL untuk dosis 30 mg<sup>115</sup>

## **15. Felodipin (Tablet Lepas Lambat)**

- a. Farmakodinamika  
Serupa dengan antagonis kanal kalsium lainnya, felodipine menghambat masuknya kalsium ekstraseluler melintasi

membran sel otot polos miokard dan pembuluh darah. Felodipine menghambat asupan kalsium ekstraseluler dengan merusak kanal, menghambat mekanisme *gate* kontrol ion, dan/atau mengganggu pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma. Penurunan kalsium intraseluler yang dihasilkan menghambat proses kontraktilel sel otot polos, mengakibatkan pelebaran arteri koroner dan sistemik. Efek ini menimbulkan peningkatan distribusi oksigen ke jaringan miokard, penurunan resistensi perifer total, penurunan tekanan darah sistemik, dan penurunan *afterload*.<sup>116</sup>

b. Farmakokinetika

Ikatan protein plasma 99%.  $t_{1/2}$  11-16 jam. Setelah pemberian felodipine secara oral, diperoleh bioavailabilitas 13%-16%,  $t_{max}$  2,5 - 5 jam.

Pemberian obat bersama makanan tinggi lemak atau karbohidrat, meningkatkan  $C_{max}$  sebesar 60% namun AUC tidak berubah. Makanan ringan tidak berefek pada Farmakokinetika.<sup>116</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting*

*condition*)<sup>117,118</sup>

- d. Jumlah Subjek  
28 subjek<sup>117,118</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>117</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>117,118</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>117,118</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk felodipine<sup>117,118</sup>
- i. LLoQ  
0,22 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>118,119</sup>

## **16. Nifedipine**

- a. Farmakodinamika  
Nifedipine penghambat kanal kalsium yang berkerja dengan menghambat masuknya kalsium ekstraseluler melalui pori-pori membran miokard dan pembuluh darah, yang selektif untuk ion tertentu. Nifedipine dan anggota lain dari kelompok dihidropiridin bekerja



terutama pada pembuluh darah dan merupakan vasodilator perifer yang lebih kuat. Penurunan kalsium intraseluler menghambat proses kontraktilel sel otot polos, menyebabkan pelebaran arteri koroner dan sistemik. Hal ini menyebabkan peningkatan penghantaran oksigen ke jaringan miokard, penurunan resistensi perifer total, penurunan tekanan darah sistemik, dan penurunan *afterload*. Dengan demikian, nifedipine meningkatkan suplai oksigen miokard (sekunder akibat vasodilatasi koroner) dan menurunkan kebutuhan oksigen miokard (sekunder akibat penurunan *afterload*).<sup>120</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas Nifedipine 50-70%<sup>120</sup>

Setelah pemberian nifedipine tablet lepas lambat pada kondisi puasa, diperoleh  $t_{\max}$  2,5-5 jam dan  $t_{1/2}$  eliminasi 7 jam. Setelah pemberian nifedipine 90 mg tablet lepas lambat yang diberikan dalam kondisi puasa, diperoleh rata-rata  $C_{\max}$  115 ng/mL.  $t_{1/2}$  eliminasi untuk sediaan lepas cepat adalah 2 jam.<sup>121</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa

(*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>12</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke- 1; 1,25; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk nifedipin<sup>23</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Tablet lepas lambat  
0,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>12</sup>
  - 2) Tablet salut selaput  
2,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>12</sup>

## **Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor**

### **17. Captopril (Tablet)**

#### **a. Farmakodinamika**

Captopril merupakan inhibitor kompetitif spesifik dari angiotensin-converting enzyme (ACE kinase II), enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah angiotensin I ke angiotensin II dan dapat juga mengurangi degradasi bradikinin.<sup>23</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

$t_{\max}$ : 1 jam;  $t_{1/2}$ : 2-3 jam. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, waktu paruh captopril kurang dari 2 jam.<sup>122</sup>

Ikatan pada protein plasma: 30%.

Setelah pemberian oral, captopril cepat diserap dalam saluran pencernaan sekitar 60-75% dari dosis. Penyerapan akan berkurang sekitar 30-40% dengan adanya makanan, oleh karena itu captopril harus diberikan 1 jam sebelum makan. Captopril melewati plasenta dan ditemukan dalam air susu ibu sekitar 1% dari konsentrasi darah Ibu. Sekitar 40 – 50% dari dosis oral dikeluarkan dalam urine sebagai bentuk utuh, sekitar 3% sebagai captopril disulfida, dan sekitar 30% sebagai metabolit polar. Metabolit S-metil diidentifikasi dalam plasma dan urin. Captopril termasuk dalam BCS kelas III.<sup>23</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>75</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; dan 10 setelah pemberian obat (13 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>108</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk captopril<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
9,73 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>75</sup>

## **18. Enalapril (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Pemberian enalapril kepada pasien hipertensi menghasilkan penurunan

tekanan darah. Penghentian mendadak enalapril tidak terkait dengan peningkatan tekanan darah yang cepat.<sup>123</sup>

Enalapril bersaing dengan substrat alami, angiotensin I, sehingga menghambat konversi menjadi angiotensin II. Ketika kadar plasma angiotensin II menurun, tekanan darah menurun dan aktivitas renin plasma meningkat.<sup>124</sup>

b. Farmakokinetika

Enalapril cepat diabsorbsi dengan  $t_{\max}$  1 jam. Absorbsi enalapril tidak dipengaruhi oleh adanya makanan di saluran cerna.

Setelah pemberian dosis oral enalapril, diperoleh  $t_{\max}$  enalaprilat 3 - 4 jam.  $t_{1/2}$  efektif untuk akumulasi enalaprilat setelah pemberian enalapril dosis berulang adalah 11 jam.<sup>123</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>125</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>125</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>125</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>125</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>125</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk enalapril<sup>125</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>125</sup>

## **19. Imidapril (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Imidapril hidroklorida adalah prodrug yang dihidrolisis dalam tubuh setelah pemberian obat, yang selanjutnya membentuk asam di-karboksilat (imidaprilat), penghambat enzim pengonversi angiotensin aktif. Imidaprilat menghambat aktivitas ACE, enzim yang didistribusikan secara luas dalam darah dan sel endotelial dari banyak jaringan. Efek antihipertensi imidapril hidroklorida disebabkan oleh penghambatan ACE dan penurunan selanjutnya dalam pembentukan angiotensin II, yang secara langsung atau tidak langsung menimbulkan dilatasi pembuluh darah

perifer dan pengurangan resistensi pembuluh darah.<sup>126</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral 10 mg imidapril pada subjek sehat, diperoleh  $t_{\max}$  2 jam,  $t_{1/2}$  2 jam. Imidaprilat (metabolit aktif)  $C_{\max}$  15 ng/mL,  $t_{\max}$  6-8 jam,  $t_{1/2}$  8 jam.<sup>126</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>127</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>127</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>127</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; dan 12 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>127</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 2 hari<sup>127</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk imidapril<sup>127</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>127</sup>

## **20. Lisinopril (Tablet)**

### **a. Farmakodinamika**

Lisinopril merupakan derivat peptida sintetik oral inhibitor ACE kerja panjang. Sebagai inhibitor ACE, lisinopril menghambat perubahan angiotensin mengakibatkan penurunan kadar angiotensin II di plasma, mengurangi aktivitas vasopressor dan penurunan sekresi aldosteron. Lisinopril juga menyebabkan sedikit peningkatan kadar kalium pada serum. Lisinopril dapat menurunkan tekanan darah dengan cara menekan sistem renin–angiotensin–aldosteron.<sup>128</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Bioavailabilitas:  $25 \pm 20\%$ ;  $t_{\max}$  7 jam;  $t_{1/2}$  12 jam. Lisinopril tidak mengalami metabolisme dan diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin. Lisinopril tidak berikatan dengan protein serum dan absorpsinya tidak dipengaruhi makanan. Ekskresi melalui urin antara 88–100 %, <sup>128</sup>



- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk lisinopril<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>8,23</sup>

## **21. Perindopril (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Perindopril merupakan suatu *prodrug* yang di dalam tubuh akan terhidrolisis menjadi metabolit aktifnya yaitu

Perindoprilat. Metabolit ini menghambat enzim ACE yang mampu mengubah decapeptidase inaktif, angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat. Penghambatan ACE akan menurunkan kadar angiotensin II sehingga akan menyebabkan vasodilatasi. Disamping itu, penghambatan ini juga akan meningkatkan kadar bradikinin plasma yang merupakan agen vasodilator sehingga akan meningkatkan efek kerja obat secara sinergis.<sup>129</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas Perindopril: 75%

1) Perindopril Arginine

Perindopril:  $t_{\max}$ : 1 jam;  $t_{1/2}$ : 1 jam

Perindoprilat:  $t_{\max}$ : 3-4 jam;  $t_{1/2}$

terminal (*unbound fraction*): 17 jam<sup>129</sup>

2) Perindopril Erbumine

Perindopril:  $t_{\max}$ : 1 jam;  $t_{1/2}$ : 1 jam

Perindoprilat:  $t_{\max}$ : 3-4 jam;  $t_{1/2}$  terminal

(*unbound fraction*): 3-5 jam, Disosiasi

perindoprilat yang terikat pada enzim

pengonversi angiotensin menyebabkan

$t_{1/2}$  eliminasi “efektif” menjadi 25

jam.<sup>130</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence,*

*single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23,131</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>131</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23,131</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 9; 12; dan 16 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>131</sup>
- g. *Washout Period*  
3 minggu<sup>131</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk perindopril<sup>23,131,132</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>131</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Agar diserahkan data metabolit perindoprilat sebagai bukti pendukung perbandingan hasil terapeutik. Data metabolit yang diserahkan adalah kadar dan parameter Farmakokinetika dari masing-masing subjek dan rata-ratanya,

serta *GMR* dari AUC dan  $C_{max}$ .<sup>133</sup>

## 22. Ramipril (Tablet)

### a. Farmakodinamika

Ramipril dan ramiprilat adalah inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE adalah *peptidyl dipeptidase* yang mengkatalisis konversi angiotensin I menjadi senyawa vasokonstriktor, angiotensin II. Angiotensin II menstimulasi sekresi aldosterone oleh korteks adrenal. Penghambatan ACE menghasilkan penurunan angiotensin II dalam plasma yang dapat menurunkan aktivitas vasopressor dan menurunkan sekresi aldosterone. Penurunan aldosterone menyebabkan sedikit peningkatan kalium dalam serum.<sup>27</sup>

### b. Farmakokinetika

Ramipril diabsorpsi cepat setelah pemberian oral (54-65%). Absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan.

#### Ramipril

Bioavailabilitas: 28%;  $t_{max}$ : 0,25 – 1 jam

$t_{1/2}$ : 1 – 2 jam;

#### ramiprilat

Ikatan pada protein plasma: 73%; volume distribusi: 90 L.

#### Metabolit Ramiprilat

Bioavailabilitas: 44%;  $t_{max}$ : 2 – 4 jam;  $t_{1/2}$ :

9 – 18 jam; ikatan pada protein plasma:

56%. Klirens: ramiprilat berkurang pada kasus gangguan ginjal.

Ramipril dimetabolisme di hati menjadi bentuk aktif ramiprilat. Ramipril terdistribusi di seluruh jaringan tubuh, terutama hati, ginjal, dan paru. Obat ini masih bisa dideteksi dalam serum hingga 24 jam setelah pemberian.<sup>27</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>12</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 40; 50; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6 dan 8 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>27</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk ramipril<sup>127</sup>
- i. LLoQ  
0,15 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>12</sup>

### **Angiotensin Receptor Blocker**

#### **23. Candesartan**

- a. Farmakodinamika  
Candesartan merupakan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) yang antagonis terhadap angiotensin II pada reseptor AT1. Angiotensin II merupakan hormon vasoaktif pada sistem renon-angiotensin yang berperan penting pada patofisiologi hipertensi dan gagal jantung kongestif. sebagai vasokonstriktor. Oleh sebab itu, candesartan dapat menurunkan tekanan darah.<sup>77</sup>
- b. Farmakokinetika  
Candesartan cilexetil merupakan prodrug ester inaktif yang dihidrolisis menjadi bentuk aktifnya, candesartan dengan bioavailabilitas absolut sekitar 15%.<sup>77</sup> Sebanyak >99% candesartan berikatan dengan protein plasma.<sup>134</sup>  
 $t_{\max}$ : 3 – 4 jam setelah pemberian tablet oral<sup>134</sup>  
 $t_{1/2}$ : 9 - 12 jam<sup>134</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27,135</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 7; 9; 12; 16; 24; 36; 48 dan 60 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk candesartan<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
1,63 ng/mL untuk dosis 16 mg<sup>75</sup>

## **24. Irbesartan (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Irbesartan adalah antagonis reseptor angiotensin II (*AT1 subtype*). Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang terbentuk dari angiotensin I dalam reaksi

yang dikatalisa oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE, *kininase* II).

Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang terbentuk dari angiotensin I dalam reaksi yang dikatalisa oleh ACE, kininase II. Angiotensin II adalah pressor utama *renin-angiotensin system* (RAS) dan juga menstimulasi sintesa aldosteron dan sekresi oleh *adrenal cortex*, *cardiac contraction*, absorpsi sodium oleh ginjal, aktivitas sistem nervus simpatik dan pertumbuhan sel otot polos. Irbesartan menghambat vasokonstriktor dan efek sekresi aldosteron dari angiotensin II melalui berikatan secara selektif pada reseptor AT1 angiotensin II.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: 60 – 80%.

$C_{\max}$ : 2,9 mg/L (dosis 300 mg).

$t_{\max}$ : 1,5 – 3 jam;  $t_{1/2}$ : 11 – 15 jam.

Vd: 53 – 93 L; Ikatan pada protein plasma: 90%.

Klirens plasma: 0.07 L/jam kg (sehat) dan 0.12 L/jam kg (sirosis hati).

Irbesartan hampir diabsorpsi sempurna setelah pemberian oral dan konsentrasi steady state (tunak) dicapai dalam 3 – 4 hari. Tidak diperoleh akumulasi yang bermakna dalam tubuh. Telah diidentifikasi metabolit yang dibentuk oleh glukuronidase dan oksidase, terutama



dengan enzim sitokrom P450 CYP2C9. Ekskresi terutama melalui feses dan kurang dari 2% dari dosis yang diberikan melalui urin sebagai obat utuh.<sup>23</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 15 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk irbesartan<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
75 ng/ml untuk dosis 300 mg<sup>23</sup>

## 25. Losartan (Tablet Salut Selaput)

### a. Farmakodinamika

Losartan adalah antagonis reseptor angiotensin II (tipe AT1). Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang poten, suatu hormon vasoaktif yang utama pada sistem renin–angiotensin dan komponen penting pada patofisiologi hipertensi. Angiotensin II juga meningkatkan sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Ada 2 tipe reseptor angiotensin II yaitu reseptor angiotensin tipe I (AT1) dan tipe II (AT2). Losartan dan metabolit aktifnya memblok efek vasokonstriktor dan sekresi aldosteron angiotensin II melalui *selective blocking* ikatan angiotensin II pada reseptor AT1 pada beberapa jaringan (otot halus jantung, kelenjar adrenal). Losartan dan metabolit aktifnya tidak menunjukkan aktivitas antagonis parsial pada reseptor AT1 dan mempunyai afinitas yang lebih besar (1000 kali) pada reseptor A1 dibandingkan pada reseptor A2. Losartan atau metabolit aktif menghambat kininase II, tidak diketahui apakah mengikat atau memblok reseptor hormon lainnya atau kanal ion yang keduanya sangat penting dalam pengaturan kardiovaskular.<sup>136</sup>

### b. Farmakokinetika

Losartan cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mengalami *first pass*

*metabolisme* menjadi bentuk asam karboksilat sebagai metabolit aktif E-3174. Ikatan dengan protein plasma: 98%, terutama terikat pada albumin (losartan dan metabolit aktif). Bioavailabilitas 35% dengan  $t_{\max}$  1 jam (losartan) dan 3-4 jam (metabolit);  $t_{1/2}$  terminal 2 jam (losartan) dan 6 jam (metabolit).<sup>136</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>23</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; dan 36 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>23</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk losartan dan metabolit losartan *carboxylic acid*<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 50 mg untuk masing-masing senyawa induk losartan dan metabolit losartan *carboxylic acid*<sup>23</sup>

## **26. Telmisartan (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Telmisartan adalah obat yang termasuk golongan *Angiotensin II Blocker* (ARB), yang secara selektif menghambat ikatan Angiotensin II pada beberapa jaringan seperti pada pembuluh darah dan adrenal ginjal. Dengan menghambat angiotensin II, telmisartan menurunkan resistensi vaskular sistemik tanpa terjadi perubahan detak jantung.<sup>137</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian telmisartan secara oral, diperoleh  $t_{\max}$  0.5 – 1 jam dan  $t_{1/2}$  24 jam setelah pemberian obat. Farmakokinetika telmisartan tidak linier pada rentang dosis 20 - 160 mg dengan peningkatan  $C_{\max}$  dan AUC yang lebih besar dari dosis proporsional.<sup>137</sup>
- c. Desain  
*Single dose, partial replicate design, under*

*fasting condition* <sup>36</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 27 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>138</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>138</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>36</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk telmisartan<sup>138</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 80 mg<sup>138</sup>

## **27. Valsartan (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Valsartan adalah antagonis angiotensin II yang spesifik terhadap reseptor sub tipe AT1. Valsartan menghambat efek vasokonstriktor dan sekresi aldosterone dari angiotensin II melalui penghambatan selektif ikatan angiotensin II pada reseptor AT1 di berbagai jaringan, seperti otot halus muskular dan kelenjar adrenal.<sup>139</sup>

b. Farmakokinetika

Makanan menurunkan absorpsi valsartan sekitar 40% dan  $C_{\max}$  sekitar 50%. AUC dan  $C_{\max}$  meningkat secara linear dengan peningkatan dosis pada rentang dosis klinis. Valsartan tidak terakumulasi pada plasma pada pemberian dosis berulang 200 mg sekali sehari. Valsartan terikat pada protein serum sekitar 95%, terutama pada albumin.

Bioavailabilitas absolut 25% (rentang 10%-35%),  $t_{\max}$  2-4 jam,  $t_{1/2}$  eliminasi: 6 jam Ikatan dengan protein plasma 95%.<sup>139</sup>

c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>36</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>140</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36 dan 48 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>141</sup>

g. *Washout Period*

1 minggu<sup>141</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk valsartan<sup>141</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 160 mg<sup>141</sup>

## **28. Valsartan + Amlodipine (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Kombinasi valsartan dan amlodipine menunjukkan keefektifannya dalam menurunkan tekanan darah melalui penurunan resistensi perifer. Mekanisme tambahan lain adalah penghambatan influx kalsium dan penurunan vasokonstriksi angiotensin II.<sup>142</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral kombinasi valsartan dan amlodipine pada subjek sehat, diperoleh  $t_{\max}$  3 jam (valsartan) dan 6-8 jam (amlodipine). Tingkat dan tingkat penyerapan valsartan dan amlodipine dari Exforge sama dengan ketika diberikan sebagai tablet individual. Pemberian bersama makanan tidak mengubah bioavailabilitas amlodipine dan valsartan.<sup>142</sup>
- c. Desain  
*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>110</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 24; 36;  
48; dan 72 setelah pemberian obat (17  
titik)<sup>110</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 minggu<sup>110</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk valsartan dan  
amlodipine<sup>36</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Valsartan: 50 ng/mL untuk dosis 160  
mg<sup>36</sup>
  - 2) Amlodipine: 0,05 ng/mL untuk dosis  
10 mg

## **Obat Penurun Kadar Lipid**

### **29. Atorvastatin**

- a. Farmakodinamika  
Atorvastatin merupakan penghambat kompetitif 3- *hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase. Enzim ini mengkatalisis konversi HMG- CoA ke



mevalonate, suatu biosintesis kolesterol untuk menghasilkan HDL, LDL, dan VLDL. Melalui penghambatan konversi ini, Atorvastatin menurunkan produksi kolesterol di hati.<sup>77,143</sup>

b. Farmakokinetika

Absorpsi cepat setelah pemberian oral dengan BA yang rendah (14%) karena mengalami *first pass metabolism*. Ikatan pada protein plasma >98%.<sup>77,143,144</sup>

$C_{\max}$  : 12,7  $\mu\text{g/L}$ <sup>23</sup>

$t_{\max}$  : 1 – 2 jam<sup>77,143,145</sup>

$t_{1/2}$  : 14 jam<sup>77,143,145</sup>

c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 27 subjek<sup>36</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>146</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; dan 48 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>99</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 5 hari<sup>99</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk atorvastatin<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,27 ng/mL untuk dosis 40 mg<sup>99</sup>

### 30. Ezetimibe (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Ezetimibe memiliki mekanisme aksi yang berbeda dari kelas senyawa penurun kolesterol lainnya. Sasaran molekul ezetimibe adalah transporter sterol, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), yang bertanggung jawab atas penyerapan kolesterol dan fitosterol di usus. Ezetimibe terlokalisasi pada *brush border* usus dan menghambat penyerapan kolesterol, menyebabkan penurunan pengantaran kolesterol usus ke hati dan menyebabkan penurunan penyimpanan kolesterol hati dan peningkatan pembersihan kolesterol dari darah. <sup>147</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral, ezetimibe dengan cepat diserap dan dikonjugasikan secara ekstensif menjadi glukuronida fenolik yang aktif secara farmakologis (ezetimibe-glucuronide).  $t_{\max}$  ezetimibe adalah 4-12

jam;  $t_{\max}$  ezetimibe-glucuronide adalah 1-2 jam. Ezetimibe dapat diberikan dengan atau tanpa makanan.  $t_{1/2}$  ezetimibe dan ezetimibe-glucuronide sekitar 22 jam.<sup>147</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>148</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 orang<sup>8,148</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>148</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>148</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 13 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
*Unconjugated ezetimibe*<sup>148</sup>
- i. LLoQ  
0,09 ng/ml untuk dosis 10 mg<sup>8</sup>

### 31. Fenofibrat (Tablet Salut Selaput)

#### a. Farmakodinamika

Hipolipidemik fenofibrat 100 dapat menurunkan kolesterol darah 20% - 25% dan trigliserida darah 40-50%. Reduksi kolesterol darah melalui penurunan rasio aterogenik dari fraksi *low density* (VLDL dan LDL). Obat ini memperbaiki distribusi kolesterol plasma melalui reduksi rasio kolesterol total terhadap HDL yang meningkat selama hiperlipidemia aterogenik.<sup>149</sup>

#### b. Farmakokinetika

Setelah pemberian fenofibrat oral, fenofibrat dihidrolisis secara cepat oleh esterase menjadi metabolit aktif asam fenofibrate, dan diperoleh  $t_{\max}$  4-5 jam. Tidak ditemukan fenofibrat dalam bentuk utuh pada plasma.  $t_{1/2}$  asam fenofibrik dalam plasma 20 jam. Studi kinetik setelah pemberian obat dosis berulang menunjukkan tidak adanya akumulasi.<sup>149</sup>

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fed condition*)<sup>150</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>150</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>150</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>150</sup>
- h. Analit  
Senyawa metabolit asam fenofibrat<sup>150</sup>
- i. LLoQ  
100 ng/mL untuk dosis 160 mg<sup>150</sup>

### **32. Gemfibrozil (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Gemfibrozil mengatur lipid plasma yang menurunkan kolesterol total, LDL, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL. Gemfibrozil menghambat lipolisis perifer dan menurunkan ekstraksi hati dari asam lemak bebas. Gemfibrozil juga menghambat sintesis dan meningkatkan pembersihan

apolipoprotein B, carrier VLDL, yang menyebabkan penurunan produksi VLDL, juga meningkatkan subfraksi HDL2 dan HDL3 serta apolipoprotein A1 dan A2.<sup>151</sup>

- b. Farmakokinetika  
 $t_{\max}$  1-2 jam dan  $t_{1/2}$ : 1,5 jam. Dalam satu studi, kecepatan dan tingkat absorpsi obat meningkat secara signifikan bila diberikan 0,5 jam sebelum makan.<sup>151</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>152</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>152</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>152</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat, pada menit ke-15, 30, 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7; 9; 12; 16; 24; dan 36 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>152</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>152</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk gemfibrozil<sup>152</sup>
- i. LLoQ  
1 µg/mL untuk dosis 600 mg<sup>152</sup>

### **33. Pitavastatin (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Hasil studi yang berkaitan dengan mekanisme kerja pitavastatin in vitro menunjukkan bahwa pitavastatin menghambat sintesis kolesterol dari asam asetat tetapi tidak mevalonolakton. Selain itu, pitavastatin meningkatkan pengikatan LDL ke reseptor LDL dan meningkatkan ekspresi mRNA reseptor LDL, serta ekspresi mRNA reduktase HMG-CoA. Oleh karena itu, hasilnya konsisten dengan pitavastatin sebagai penghambat hidroksimetilglutaril koenzim A reduktase.<sup>153</sup>
- b. Farmakokinetika  
Pitavastatin diserap relatif cepat setelah dosis oral dengan  $t_{\max}$  1-2 jam pada tikus dan manusia, tetapi lebih lambat pada anjing, kelinci, dan monyet. Pitavastatin sangat terikat dengan protein plasma pada semua spesies dan manusia (tidak kurang dari 96%) dengan transfer terbatas ke darah.<sup>153</sup>  
 $t_{\max}$  1-2 jam;  $t_{1/2}$  8,2 jam untuk dosis 2 mg<sup>153</sup>; ikatan dengan protein plasma : 96%<sup>153</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>154</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>133,154</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>154</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 14; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>154</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>154</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pitavastatin<sup>154</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>154</sup>

### **34. Rosuvastatin (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Rosuvastatin adalah penghambat selektif dan kompetitif coenzyme A (HMG-CoA)



reduktase, yaitu enzim yang mengubah 3-*hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym* A menjadi mevalonate sebagai prekursor kolesterol. Pada studi invitro dan in vivo, Rosuvastatin menghasilkan efek memodifikasi lemak melalui dua cara. Pertama dengan meningkatkan jumlah reseptor LDL hepatik pada permukaan sel sehingga meningkatkan serapan dan katabolisme LDL. Kedua, rosuvastatin menghambat sintesis hati VLDL, yang menurunkan jumlah partikel VLDL dan LDL.<sup>155</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral, diperoleh  $t_{\max}$  3 – 5 jam dengan bioavailabilitas absolut 20%. Peningkatan dosis Rosuvastatin akan meningkatkan  $C_{\max}$  dan AUC. Pemberian bersama makanan tidak mempengaruhi AUC. Tidak ada perbedaan nilai AUC pada pemberian obat di malam hari atau pagi hari. Rosuvastatin terikat 88% dengan protein plasma terutama albumin.<sup>155</sup>

10% dari dosis dimetabolisme sebagai metabolit utama N-desmethyl rosuvastatin. Metabolit ini terbentuk melalui aktivasi oleh enzim sitokrom P450 2C9 dan hampir setengahnya memiliki aktivitas farmakologi. Eksresi Rosuvastatin dan metabolit 90% melalui feses, dengan  $t_{1/2}$  19-20 jam.<sup>155,156</sup>

Bioavailabilitas absolut 20%.<sup>155</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>157</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>157</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik) <sup>157</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>157</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk rosuvastatin<sup>157</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>36</sup>

### 35. Simvastatin + Ezetimibe (Tablet)

#### a. Farmakodinamika

Ezetimibe dan simvastatin adalah obat penurun lipid dengan mekanisme kerja yang saling melengkapi (*complementary*). Kombinasi obat tersebut menurunkan total-C, LDL-C, Apo B, TG dan non-HDL-C, dan meningkatkan HDL-C melalui penghambatan absorpsi dan sintesis kolesterol.<sup>158</sup>

#### b. Farmakokinetika

##### Simvastatin

$t_{\max}$  terjadi pada 1,3-2,4<sup>159</sup> jam, 4 jam<sup>158</sup> setelah pemberian obat. Availabilitas simvastatin pada sirkulasi cukup rendah (<5%). Simvastatin diekskresi sebesar 13% lewat urin, dan 60% melalui feses.<sup>158</sup> Waktu paruh simvastatin adalah 1,9 jam.<sup>160</sup>  $t_{1/2}$ : 1,9 jam<sup>160</sup>; ikatan dengan protein plasma 95%<sup>158</sup>

##### Ezetimibe

Setelah pemberian secara oral,  $t_{\max}$  tercapai dalam 4-12 jam.<sup>158</sup>  $t_{1/2}$  eliminasi ezetimibe/ezetimibe-glucuronide 22 jam<sup>160</sup>

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>161</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 subjek<sup>161</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>161</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24;  
36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18  
titik)<sup>161</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 13 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk simvastatin dan  
ezetimibe<sup>161</sup>
- i. LLoQ
  - 1) *Unconjugated* ezetimibe: 0,09 ng/mL  
untuk dosis 10 mg
  - 2) Simvastatin: 0,05 ng/mL untuk dosis  
20 mg<sup>161</sup>

## **G. HORMON**

### **Kontrasepsi Hormonal Sistemik**

#### **1. Dienogest (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Dienogest adalah turunan nortestosteron  
yang aktivitas antiandrogenik (sepertiga

dari *cypoterone acetate*). Dienogest berikatan dengan reseptor progesteron rahim 10% dari afinitas relatif progesteron. Meskipun afinitasnya rendah terhadap reseptor progesteron, secara *in vivo* dienogest memiliki efek progestogenik yang kuat. Secara *in vivo*, Dienogest tidak memiliki aktivitas androgenik, mineralokortikoid atau glukokortikoid yang signifikan. Dienogest bekerja pada endometriosis dengan mengurangi produksi estradiol endogen dan dengan demikian menekan efek trofik estradiol pada endometrium eutopik dan ektopik.<sup>162</sup>

b. Farmakokinetika

Dienogest terikat pada serum albumin dan tidak terikat pada *sex hormone binding globulin* (SHBG) atau *corticoid binding globulin* (CBG). 10% dari total konsentrasi obat serum hadir sebagai steroid bebas, 90% tidak terikat secara spesifik dengan albumin. Farmakokinetika dienogest proporsional terhadap dosis pada kisaran dosis 1 - 8 mg. Setelah pemberian oral Dienogest dosis tunggal, diperoleh  $C_{\max}$  47 ng/ml,  $t_{\max}$  1,5 jam.  $t_{1/2}$  terminal 9-10 jam.<sup>162</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa

(*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>163</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>163</sup>  
Catatan:
  - 1) Disarankan untuk menggunakan subjek wanita *postmenopause*.<sup>163</sup>
  - 2) Jika mengikutsertakan subjek pria dan wanita maka subjek wanita harus yang *postmenopause*.<sup>163</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>163</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36 dan 48 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>163</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>163</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk dienogest<sup>163</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>163</sup>

## 2. Drospirenone + Ethynil Estradiol (Tablet)

### a. Farmakodinamika

Etinilestradiol dan progestogen drospirenone merupakan kombinasi kontrasepsi oral. Pada dosis terapi, drospirenone juga memiliki sifat antiandrogenik dan *antimineralocorticoid* yang rendah dan tidak memiliki aktivitas estrogenik, glukokortikoid dan antiglukokortikoid. Profil farmakologis drospirenone sangat mirip dengan hormon alami progesterone.<sup>164</sup>

### b. Farmakokinetika

#### Drospirenone

Drospirenone oral diabsorbsi secara cepat dengan  $C_{\max}$  38 ng/ml dan  $t_{\max}$  1-2 jam.

Bioavailabilitas Drospirenone antara 76-85%. Bioavailabilitas drospirenone tidak dipengaruhi oleh makanan. Setelah pemberian oral, kadar serum drospirenone menurun dengan  $t_{1/2}$  terminal 31 jam. Drospirenone dimetabolisme secara ekstensif setelah pemberian oral.  $t_{1/2}$  metabolit urin dan feses adalah sekitar 40 jam.<sup>164</sup>

#### Ethynil Estradiol

Setelah pemberian oral Ethynil Estradiol tunggal, diperoleh  $C_{\max}$  33 pg/ml dan  $t_{\max}$  1 - 2 jam. Kadar etinilestradiol dalam serum menurun dalam dua fase, fase disposisi terminal ditandai dengan  $t_{1/2}$  24 jam.  $t_{1/2}$

ekskresi metabolit adalah 1 hari.<sup>164</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>165</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 30 subjek<sup>165</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>165</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>165</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 minggu<sup>165</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk drospirenone dan ethinyl estradiol<sup>165</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Drospirenone: 2,5 ng/mL untuk dosis 6 mg
  - 2) Ethinylestradiol: 5 pg/mL untuk dosis



0,06 mg<sup>165</sup>

### 3. **Ethinyl Estradiol + Cyproterone Acetate** **(Tablet Salut Gula)**

#### a. Farmakodinamika

Ethinylestradiol (EE) adalah estrogen sintetik dengan mekanisme kerja yang serupa dengan estradiol, diberikan secara siklus dalam jangka waktu yang pendek. Ethinylestradiol terikat pada reseptor intraseluler yang menstimulasi DNA dan RNA untuk sintesis protein yang berperan memberikan efek estrogenik. *Cyproterone acetate* (CPA) adalah steroid yang secara klinik menunjukkan 2 sifat yang berbeda yaitu sebagai antiandrogenik dan antigonadotrophik.<sup>23</sup>

#### b. Farmakokinetika

##### Ethinylestradiol

$C_{\max}$  : 80 pg/ml;  $t_{\max}$  : 1,7 jam;  $t_{1/2}$ : 1 – 2 jam dan sekitar 20 jam.

Vd: 5 L/Kg, klirens: 5 ml/min/Kg.

Ikatan pada protein plasma : 2%

Absorpsi pada saluran pencernaan cepat dan sempurna (83% terabsorpsi). Metabolisme terjadi di hati dan diekskresikan melalui urine dan feses. Metabolit mengalami siklus enterohepatik. Konsentrasi tunak pada plasma dicapai setelah 3–4 hari dan 30–40% lebih tinggi bila dibandingkan dengan dosis tunggal.

Cyproterone Acetate (CPA)

Bioavailabilitas: 88%

$t_{\max}$ : 3 – 4 jam;  $t_{1/2}$ : 0,8 jam sampai 2,3 hari.  
Diabsorpsi sangat lambat dari saluran pencernaan. Metabolisme terjadi di hati. Sekitar 35% dari dosis dieksresikan di urin sebagai metabolit bebas dan terkonjugasi, sisanya dieksresikan dalam empedu. Metabolit utama adalah  $15\beta$ -hydroxy cyproterone yang mempunyai aktivitas anti-androgenik. Ekskresi melalui feses sebagai obat yang tidak berubah dan metabolit.<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek wanita

Catatan:

Jika subjek pernah menggunakan kontrasepsi hormonal, agar pada waktu skrining diperiksa apakah masih ada hormon tersebut<sup>23</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 9; 15; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ethinylestradiol dan cyproterone acetate<sup>23</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Ethinylestradiol: 1 pg/ml untuk dosis 0,035 mg<sup>23</sup>
  - 2) Cyproterone acetat: 0,4 ng/ml untuk dosis 2 mg<sup>23</sup>

#### **4. Etonogestrel (Subdermal Implant)**

- a. Farmakodinamika  
Etonogestrel adalah metabolit desogestrel yang aktif secara biologis, progestagen yang digunakan untuk kontrasepsi oral. Etonogestrel secara struktural berasal dari 19-nortestosteron dan berikatan dengan afinitas tinggi pada reseptor progesteron di organ target. Efek kontrasepsi etonogestrel terutama dicapai dengan menghambat ovulasi.<sup>166</sup>  
Selain penghambatan ovulasi, etonogestrel juga menyebabkan perubahan lendir

serviks, yang menghambat perjalanan spermatozoa.<sup>166</sup>

- b. Farmakokinetika  
 $C_{\max}$ : 472-1270 pg/ml,  $t_{\max}$  1-13 hari. 95,5-99% terikat dengan protein serum terutama albumin.<sup>166</sup>
- c. Desain  
Dosis tunggal, paralel, dalam kondisi puasa (*single dose, parallel design, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 108 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemasangan implan; pada hari ke-0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 18; 22; 30; 60; 90; 120; 150; 180; dan pada bulan ke-9; 12; 18; 24; 30; dan 36 setelah implan dipasang<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
Tidak ada<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk etonogestrel<sup>18</sup>

- i. LLoQ  
50 pg/mL untuk dosis 68 mg.<sup>18</sup>

## **5. Levonorgestrel (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika

Mekanisme kerja utama Levonorgestrel adalah melalui penekanan hormon gonadotropin, sehingga menyebabkan penghambatan ovulasi, termasuk perubahan pada mukus servikal, yang menyebabkan sel sperma sulit masuk ke dalam rahim, dan perubahan pada endometrium sehingga menghambat proses implantasi.<sup>27</sup>

- b. Farmakokinetika

Berdasarkan hasil studi Farmakokinetika levonorgestrel dosis tunggal 1,5 mg pada 16 subjek wanita sehat diperoleh  $C_{\max}$  18,5 ng/ml dan  $t_{\max}$  2 jam,  $t_{1/2}$  26 jam.<sup>167</sup>

- c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

- d. Jumlah Subjek

Minimal 20 subjek<sup>8,27</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 13 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk levonorgestrel<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
25 pg/mL untuk dosis 0,15 mg<sup>8</sup>

## **6. Levonorgestrel + Ethinylestradiol (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Kombinasi estrogen-progestogen yang bekerja dengan menghambat ovulasi dengan menekan lonjakan hormon luteinisasi di pertengahan siklus, *inspissation* lendir serviks yang menghasilkan penghalang sperma, dan menjadikan endometrium tidak dapat menerima implantasi.<sup>168</sup>
- b. Farmakokinetika  
Levonorgestrel

Kadar zat aktif maksimum dalam serum sekitar 3 ng/ml dicapai satu jam setelah pemberian kombinasi levonorgestrel 150 mcg+ethinylestradiol 30 mcg. Kadar serum kemudian turun dalam 2 fase dengan  $t_{1/2}$  sekitar 0,5 jam-20 jam. Tingkat klirens metabolik dari plasma adalah sekitar 1,5 ml/menit/kg. Ketersediaan hayati absolut levonorgestrel hampir 100%. Levonorgestrel didistribusikan ke dalam ASI.<sup>168</sup>

#### Ethinylestradiol

Setelah pemberian kombinasi levonorgestrel 150 mcg+ethinylestradiol 30 mcg, diperoleh  $C_{max}$  100 pg/ml dengan  $t_{max}$  1 - 2 jam,  $t_{1/2}$  1 hari. Ketersediaan hayati absolut ethinylestradiol bergantung pada variasi antarindividu. Setelah konsumsi oral, jumlahnya sekitar 40 - 60% dari dosis.<sup>27,168</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 32 subjek<sup>27</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 13 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk levonorgestrel dan ethinylestradiol<sup>27</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Ethinylestradiol 4 pg/mL untuk dosis 0,03 mg<sup>8</sup>
  - 2) Levonorgestrel 25 pg/mL untuk dosis 0,15 mg<sup>8,169</sup>

## **7. Lynestrenol (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Lynestrenol diubah menjadi metabolit aktif norethisterone (NET) yang berikatan dengan reseptor progesteron pada organ target (misal myometrium). Efek kontrasepsi diperoleh dengan meningkatkan viskositas mukus rahim sehingga menurunkan penetrasi sperma.<sup>170</sup>



- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral diperoleh  $t_{\max}$  2-4 jam,  $t_{1/2}$  NET 15 jam.<sup>170</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 7; 10; 16; 24; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa metabolit norethisterone<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
20 ng/ml untuk dosis 0,5 mg<sup>18</sup>

## 8. Medroxyprogesterone acetate (Tablet)

### a. Farmakodinamika

Medroxyprogesterone acetate (MPA) mengubah endometrium proliferasif menjadi sekretorik pada wanita dengan estrogen endogen yang memadai. Memulihkan progesterone dapat membantu wanita pra-menopause dengan amenore sekunder atau perdarahan uterus disfungsi untuk membangun kembali pola menstruasi yang normal.<sup>171</sup>

### b. Farmakokinetika

Setelah pemberian secara oral diperoleh  $t_{\max}$  2-4 jam. Setelah pemberian MPA 10 mg secara oral selama 7 hari diperoleh  $t_{1/2}$  yang bervariasi yang berkisar antara 16,6 jam - 30 jam.

Pemberian bersama makanan meningkatkan bioavailabilitas obat, yaitu peningkatan  $C_{\max}$  50-70% dan AUC 18-33%.  $t_{1/2}$  MPA tidak dipengaruhi oleh makanan.<sup>171</sup>

### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>172</sup>

### d. Jumlah Subjek

Minimal 36 subjek perempuan<sup>172</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>172</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>172</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>172</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk medroxyprogesterone<sup>172</sup>
- i. LLoQ  
10 pg/mL untuk dosis 5 mg <sup>172</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Pemberian obat periode pertama pada minggu pertama setelah menstruasi dilanjutkan dengan periode ke-2 pada minggu berikutnya.<sup>172</sup>

## **H. OBAT SALURAN KEMIH**

### **Obat untuk Disfungsi Ereksi**

#### **1. Sildenafil (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Sildenafil bekerja sebagai penghambat

selektif *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) – spesifik *phosphodiesterase* tipe 5 (PDE5). Sildenafil mempunyai efek relaksan secara tidak langsung pada *isolated corpus cavernosum* tetapi meningkatkan efek nitro oksida dengan menghambat *phosphodiesterase* 5 (PDE 5), yang berperan untuk degradasi cGMP pada *corpus carvenosum*. Pada waktu stimulasi seksual menyebabkan pelepasan nitrooksida, penghambatan PDE5 oleh sildenafil menyebabkan peningkatan nilai cGMP pada *corpus carvenosum*, menghasilkan relaksasi otot polos dan aliran darah ke *corpus carvenosum*. Dosis Sildenafil yang direkomendasikan tidak mempunyai efek pada adanya stimulasi seksual.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavaibilitas: 40%;  $t_{\max}$ : 0,5 – 2 jam;  $t_{1/2}$ : 3–5 jam (sildenafil), 4 jam (N-desmethyilsildenafil).

Ikatan dengan protein plasma: 96%.

Absorpsi berkurang dengan adanya makanan. Metabolit aktif N-desmetilsildenafil yang mempunyai sifat yang sama dengan sildenafil. Secara *in vitro* dibuktikan aktivitas metabolit 50% dari parent drug. Eliminasi melalui siklus enterohepatik terutama sitokrom P450 3A4 dan dikeluarkan melalui feses (80%).

Ikatan protein plasma metabolit dan sildenafil.<sup>23</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
16 subjek<sup>36</sup>  
Catatan:  
Untuk uji BE dengan kekuatan 100 mg mengikutsertakan subjek laki-laki.<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>36</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk sildenafil<sup>23</sup>

- i. LLoQ  
10 ng/ml untuk dosis 100 mg<sup>23</sup>

## 2. Tadalafil (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Tadalafil adalah inhibitor selektif dari *cGMP-specific Phosphodiesterase types* (PDE5). Penghambatan phosphodiesterase tipe 5 (PDE5) meningkatkan fungsi ereksi dengan meningkatkan jumlah cGMP.<sup>173</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian dosis oral tunggal, diperoleh  $t_{\max}$  30 menit-6 jam (median 2 jam);  $t_{1/2}$  17,5 jam. 94% tadalafil dalam plasma terikat pada protein plasma.<sup>173</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>174</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 orang<sup>174</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>174</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-

15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16, 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik).<sup>174</sup>

- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>174</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk tadalafil<sup>174</sup>
- i. LLoQ  
15 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>174</sup>

### **Obat untuk Hipertrofi Prostat**

#### **3. Tamsulosin (Sustained Release Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Tamsulosin HCl adalah antagonis *alpha-1A adrenoceptor* pada prostat dan diindikasikan untuk pengobatan *benign prostatic hyperplasia*.<sup>175</sup>  
Tamsulosin menurunkan tekanan uretra pada area prostat dengan menghambat reseptor  $\alpha_1$  di uretra dan prostat, sehingga meningkatkan obstruksi saluran keluar kandung kemih yang terkait dengan hiperplasia prostat jinak.<sup>175</sup>
- b. Farmakokinetika  
Tamsulosin HCl terabsorpsi >90% setelah pemberian oral dalam keadaan puasa. Tamsulosin HCl memiliki profil kinetik

linier pada pemberian dosis tunggal maupun ganda.  $t_{\max}$  tercapai setelah 4-5 jam pemberian secara oral pada kondisi puasa dan sekitar 6-7 jam setelah pemberian bersama makanan. Pemberian dalam keadaan puasa dapat meningkatkan BA (AUC) sebesar 30% dan  $C_{\max}$  sebesar 40-70% dibandingkan jika diberikan bersama dengan makanan. Tamsulosin terikat protein plasma sebesar 94-99%, terutama pada *alpha-1 acid glycoprotein* (AAG). Tamsulosin HCl dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 di hati dan kurang dari 10% dosis diekskresi melalui urin dalam bentuk senyawa utuh.  $T_{1/2}$  sediaan lepas cepat Tamsulosin HCl pada subjek sehat sekitar 9-13 jam.<sup>176</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>177</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>177</sup>



- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>61,177</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>177</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk tamsulosin<sup>177</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/mL untuk dosis 0,4 mg<sup>177</sup>

#### **4. Terazosin HCL (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Terazosin menyebabkan vasodilatasi perifer dengan penghambatan selekti dan kompetitif reseptor alfa-1 psinaptik vaskuler sehingga mengurangi resistensi vaskuler perifer dan tekanan darah.<sup>178</sup>
- b. Farmakokinetika  
Terazosin terikat dengan protein plasma sebesar 90-94%. Bioavailabilitas terazosin tidak dipengaruhi oleh makanan namun makanan dapat menurunkan  $t_{\max}$  hingga 1 jam.  
Setelah pemberian obat secara oral diperoleh nilai  $t_{\max}$  1 jam,  $t_{1/2}$  eliminasi 12 jam.<sup>178</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>179</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>179</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 10; 16; 24; 36; 48; dan 60 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>179</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>179</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk terazosin<sup>179</sup>
- i. LLoQ  
0,25 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>179</sup>

## **I. ANTI INFEKSI SISTEMIK**

### **Antibiotik Sistemik**

#### **1. Azithromycin**

##### **a. Farmakodinamika**

Azithromycin adalah antibiotik azalida semisintetik yang merupakan subklas antibiotik makrolida. Struktur Azithromycin berbeda dengan Erithromycin. Modifikasi struktur pada azithromycin menghasilkan resistensi terhadap degradasi asam, memperbaiki karakteristik jaringan penetrasi, memperbaiki aktivitas terhadap bakteri gram negatif dan memperpanjang waktu paruh eliminasi.<sup>23</sup> Azithromycin menghambat sintesis protein dalam sel bakteri dengan mengikat subunit 50S ribosom bakteri. Aktivitas umumnya bakteristatik tetapi dapat menjadi bakterisidal pada kadar tinggi atau terhadap organisme yang rentan.<sup>180</sup>

##### **b. Farmakokinetika**

Azithromycin cepat terabsorpsi dan terdistribusi luas ke seluruh tubuh. Eliminasi sebagian besar melalui feses, mengikuti ekskresi ke dalam empedu, dengan kurang dari 14% diekskresikan melalui urin.

$t_{1/2}$  Azitromisin pada orang dewasa 40-68 jam dan pada anak-anak 32-64 jam<sup>180</sup>

Bioavailabilitas Azithromisin 38%<sup>23</sup> dengan  $C_{\max}$  2-3 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi plasma terminal sangat mencerminkan  $t_{1/2}$  eliminasi dari jaringan yaitu 2-4 hari.<sup>181</sup>

Setelah pemberian Azithromisin suspensi kering, diperoleh  $C_{\max}$  2 jam. Pemberian bersama makanan meningkatkan  $C_{\max}$  sekitar 56%, namun tidak mengubah tingkat absorpsi obat.<sup>180</sup>

- c. Desain  
*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>108</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 27 subjek<sup>108</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>181</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>23,182</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>99</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk azithromycin<sup>23,182</sup>

- i. LLoQ
  - 1) Tablet  
5 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>23</sup>
  - 2) Sirup Kering  
3 ng/mL untuk dosis 200 mg/5 ml<sup>99</sup>

## **2. Cefdinir**

### **a. Farmakodinamika**

Cefdinir adalah antibiotik beta-laktam yang menghambat tahap ketiga dan terakhir dari sintesis dinding sel bakteri dengan cara mengikat protein spesifik pengikat penisilin (PBP) yang terletak di dalam dinding sel bakteri. Kemampuan cefdinir untuk mengganggu sintesis dinding sel yang dimediasi PBP pada akhirnya menyebabkan lisis sel. Lisis dimediasi oleh enzim autolitik dinding sel bakteri (yaitu, autolisin).<sup>183</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Setelah pemberian kapsul atau suspensi, diperoleh  $t_{\max}$  2 - 4 jam. Kadar plasma meningkat seiring dosis, namun peningkatannya kurang dari proporsi dosis dari 300 mg - 600 mg.

Cefdinir terikat pada protein plasma 60% sampai 70% dengan pengikatan yang tidak tergantung pada kadar.  $t_{1/2}$  cefdinir adalah 1,7 ( $\pm$  0,6) jam.<sup>184</sup>

### **c. Desain**

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>185,186</sup>

d. Jumlah Subjek

1) Kapsul

Minimal 26 subjek<sup>185</sup>

2) Sirup kering

Minimal 30 subjek<sup>186</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>185</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; dan 12 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>185,186</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 1 hari<sup>185,186</sup>

h. Analit

Senyawa induk cefdinir<sup>185,186</sup>

i. LLoQ

1) Kapsul

15 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>185</sup>

2) Sirup kering

10 ng/mL untuk dosis 125 mg/5 mL<sup>186</sup>

### 3. Cefixime

#### a. Farmakodinamika

Cefixime merupakan antibiotik beta-laktam, antibakterisidal dan stabil dihidrolisis oleh beberapa beta laktamase. Cefixime bersifat bakterisidal dan mekanismenya adalah menghambat sintesa dinding sel bakteri yang pada akhirnya menyebabkan lisis sel.<sup>23</sup>

#### b. Farmakokinetika

Sekitar 40 – 50% diabsorbsi dengan atau tanpa makanan; pemberian bersama makanan dapat meningkatkan  $t_{\max}$  0,8 jam.

Bioavailabilitas oral: 22 – 54%

Pemberian dosis tunggal 200 mg dan 400 mg tablet cefixime:

$C_{\max}$ : 2  $\mu\text{g/mL}$  (1 – 4  $\mu\text{g/mL}$ ) dan 3,7  $\mu\text{g/mL}$  (1,3 – 7,7  $\mu\text{g/mL}$ )

$t_{\max}$ : 2 – 6 jam

$t_{1/2}$ : 3 – 4 jam, namun dapat meningkat sampai 9 jam<sup>187</sup>

Setelah pemberian suspensi oral pada pasien anak,  $t_{\max}$  3,5 jam (2 sampai 5 jam).

Setelah pemberian pada orang dewasa,  $t_{\max}$  2 hingga 6 jam setelah dosis tunggal tablet 200 mg, tablet 400 mg, atau suspensi 400 mg, 2 hingga 5 jam setelah dosis tunggal suspensi 200 mg, dan 3 hingga 8 jam setelah dosis tunggal kapsul 400 mg

Sebanyak lebih dari 60% dieliminasi melalui mekanisme non renal dan

sejumlah kecil melalui feses<sup>187</sup>

Volume distribusi: 0,1 L/kg

Klirens: 0,4 mL/min/kg

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

1) Tablet salut selaput, kapsul

Minimal 28 subjek<sup>75</sup>

2) Sirup kering

Minimal 20 subjek<sup>27</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>27</sup>

f. Waktu Sampling

1) Tablet salut selaput

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 9; 12; 16; 24 dan 32 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>27</sup>

2) Sirup kering

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24 dan 32 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>27</sup>



- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk cefixime<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>27</sup>

#### **4. Cefuroxime (Kaplet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Setelah pemberian oral cefuroxime axetil diserap dari saluran pencernaan dan mengalami hidrolisis oleh enzim esterase dengan cepat di mukosa usus menjadi antibiotik aktif, cefuroxime. Cefuroxime menghambat sintesis dinding sel bakteri setelah menempel pada protein pengikat penisilin (PBP). Hal tersebut menyebabkan terganggunya biosintesis dinding sel (peptidoglikan), yang menyebabkan lisis dan kematian sel bakteri.<sup>188</sup>
- b. Farmakokinetika  
Absorpsi optimal cefuroxime terjadi ketika diberikan segera setelah makan. Setelah pemberian tablet cefuroxime axetil bersama makanan, diperoleh  $C_{\max}$  2,1  $\mu\text{g/ml}$  untuk dosis 125 mg, 4,1  $\mu\text{g/ml}$  untuk dosis 250 mg, 7,0  $\mu\text{g/ml}$  untuk dosis 500 mg dan 13,6  $\mu\text{g/ml}$  untuk dosis 1000 mg, dengan  $t_{\max}$  2 - 3 jam setelah

pemberian obat.

Absorpsi cefuroxime suspensi lebih rendah dibandingkan dengan tablet.  $t_{1/2}$  serum cefuroxime 1-1,5 jam.<sup>188</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>189</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 26 subjek<sup>189</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>189</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; dan 8 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>189</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>189</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk cefuroxime<sup>189</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>189</sup>

## 5. Ciprofloxacin

### a. Farmakodinamika

Ciprofloxacin termasuk golongan fluorokinolon yang memiliki aktivitas antimikrobia spektrum luas terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif. Efek bakterisidal Ciprofloxacin melalui penghambatan enzim topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV yang diperlukan untuk replikasi, transkripsi, dan rekombinasi DNA pada bakteri.<sup>27</sup>

### b. Farmakokinetika

Ciprofloxacin diabsorpsi cepat dan baik oleh saluran pencernaan setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas absolut sekitar 70%. *First pass metabolism* tidak menurunkan bioavailabilitas secara bermakna.

Pada pemberian dosis 500 mg:

$C_{\max}$ : 2,4 µg/ml

AUC: 11,6 µg/ml jam

$t_{\max}$ : 1 – 2 jam

$t_{1/2}$ : 4 jam (pada subjek dengan fungsi ginjal normal).

Ikatan pada protein plasma: 20 – 40%.

Sebanyak 40 – 50% diekskresikan dalam urin dalam bentuk utuh. Terdapat 4 metabolit dalam urin dengan aktivitas antimikrobia yang kurang aktif dibandingkan senyawa induk.<sup>27</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek
  - 1) Tablet salut selaput  
Minimal 24 subjek<sup>75</sup>
  - 2) Tablet lepas Lambat  
16 subjek<sup>75</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27,190</sup>
- f. Waktu Sampling
  - 1) Tablet salut selaput  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16 dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>27</sup>
  - 2) Tablet lepas lambat  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 9; 12; 16; 24 setelah pemberian obat (15 titik).<sup>190</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>27</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk ciprofloxacin<sup>27,190</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>27</sup>

## **6. Clarithromycin (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Clarithromycin sedikit lebih kuat daripada eritromisin terhadap strain sensitif streptokokus dan staphylococci, dan memiliki aktivitas sedang terhadap *H. influenzae* dan *N. gonorrhoeae*. Klaritromisin memiliki aktivitas yang baik terhadap *M. catarrhalis*, *Chlamydia spp.*, *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, dan *H. pylori*.<sup>77</sup>  
Mekanisme aksi Clarithromycin sebagai antibakteri adalah dengan mengikat subunit ribosom 50S dari organisme rentan dan menghambat sintesis protein.<sup>191</sup>
- b. Farmakokinetika  
Clarithromycin dapat diberikan dengan atau tanpa makanan. Setelah pemberian Clarithromycin oral, diperoleh  $t_{\max} \pm 2$  jam. Pada studi lainnya, setelah pemberian dosis tunggal Clarithromycin 500 mg pada kondisi puasa, diperoleh nilai rata-rata  $C_{\max}$   $2,37 \pm 0,63$   $\mu\text{g/mL}$  dan AUC  $16,9 \pm 4,44$   $\mu\text{g.jam/mL}$ , dan  $t_{\max}$  1,8 jam. Setelah

pemberan clarithromycin 250 mg tiap 12 jam, diperoleh  $t_{1/2}$  eliminasi 3 - 4 jam, dan meningkat menjadi 5 - 7 jam pada dosis 500 mg tiap 12 jam.<sup>77</sup>

$t_{1/2}$  eliminasi 3 - 7 jam untuk Clarithromycin dan 5 - 9 jam untuk 14-hydroxycarithromycin.<sup>2</sup> Farmakokinetika Clarithromycin bersifat nonlinear pada dosis yang lebih tinggi dengan  $t_{1/2}$  lebih panjang pada dosis yang lebih besar.<sup>77</sup> Ikatan dengan protein sekitar 70%<sup>191</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>192</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>192</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>192</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat, pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>192</sup>

g. *Washout Period*

1 minggu<sup>192</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk clarithromycin<sup>192</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 250 mg<sup>192</sup>

## **7. Doxycycline (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Doxycycline memiliki aktivitas bakteriostatik; menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat ribosom subunit 30S.<sup>27,193</sup>
- b. Farmakokinetika  
Doxycycline secara cepat dan sempurna diserap dari saluran pencernaan. Susu dan makanan tidak signifikan mempengaruhi penyerapan dalam lambung dan usus 12 jari.  
Setelah pemberian dosis 200 mg  
 $C_{\max}$ : 2,6  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t_{\max}$ : 2 jam menurun hingga 1,45  $\mu\text{g/mL}$  pada 24 jam.  
 $t_{\max}$ : 3 jam<sup>193</sup>;  $t_{1/2}$ : 12 – 24 jam.  
 $t_{1/2}$  serum berkisar antara 12 - 25 jam, tergantung pada dosis tunggal atau ganda, pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal.<sup>193</sup>  
Ikatan pada protein plasma: 80 – 95%.  
Doksisisiklin lebih terlarut dalam lemak dibandingkan dengan tetrasiklin.  
Terdistribusi secara luas dalam jaringan dan cairan tubuh.

Pada pasien dengan fungsi ginjal normal sekitar 40% dosis diekskresikan secara perlahan dalam urin, sebagian besar dari dosis doksisisiklin diekskresikan dalam feses setelah chelation dalam usus.<sup>27</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27,194</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27,194</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48 dan 60 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk doxycycline<sup>27,194</sup>



- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>27</sup>

## **8. Levofloxacin (Tablet)**

### **a. Farmakodinamika**

Levofloxacin adalah senyawa antibakteri sintetik turunan asam nalidiksat dari golongan fluorokinolon. Banyak digunakan di Indonesia untuk pengobatan berbagai penyakit infeksi. Levofloxacin dilaporkan 2 kali lebih poten dibandingkan dengan isomer ofloxacin.<sup>195</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Bioavailabilitas: 99±10%

$C_{\max}$  : 4,5±0,9 µg/ml

$t_{\max}$  : 1,6±0,8 jam

$t_{1/2}$  : 6 – 8 jam

Ikatan pada protein plasma: 40%

Levofloxacin diabsorpsi dengan cepat dan baik (hampir sempurna) pada pemberian secara oral. Levofloxacin hanya mengalami sedikit metabolisme menghasilkan metabolit yang tidak aktif. Bioavailabilitas oral pada pasien infark miokardial akut mirip pada subjek sehat.

Ekskresi obat ini terjadi terutama melalui urin dan sebagian besar diekskresikan dalam bentuk senyawa utuh.<sup>195</sup>

Eliminasi Levofloxacin relatif lama dengan  $t_{1/2}$  sebesar 6-8 jam. Levofloxacin

menunjukkan nilai Farmakokinetika linier dengan perubahan dosis pada rentang 50-1000 mg.<sup>196</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>195</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>195</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari <sup>8,195,197</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk levofloxacin<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/ml untuk dosis 500 mg<sup>8,195</sup>

## 9. Ofloxacin (Tablet Salut Selaput)

### a. Farmakodinamika

Mekanisme kerja ofloksasin dan flurokuinolon lainnya melibatkan penghambatan *topoisomerase IV* dan DNA girase bakteri (keduanya merupakan tipe II *topoisomerase*), yaitu enzim yang diperlukan untuk replikasi, transkripsi, repair dan rekombinasi DNA. Korelasi aktivitas antibakteri ofloxacin ditunjukkan pada Farmakodinamika yang bergantung pada kadar dengan rasio area di bawah kurva kadar obat bebas terhadap kadar penghambatan minimal (AUC:MIC bebas). Selain itu, ofloxacin dan kuinolon lainnya menunjukkan efek pasca-antibiotik (PAE) yang berkepanjangan terhadap organisme gram negatif.<sup>198</sup>

### b. Farmakokinetika

Absorpsi lengkap dan sempurna setelah pemberian oral dengan  $t_{\max}$  1 – 3 jam dan  $t_{1/2}$  4 – 8 jam.  $C_{\max}$  pada subjek laki-laki sehat 70-80 kg setelah pemberian dosis tunggal 200, 300, 400 mg atau 400 mg dosis ganda adalah 1,5; 2,4; 2,9; dan 4,6  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>195</sup>

Setelah pemberian oral, bioavailabilitas absolut ofloksasin 98%. Adanya makanan di saluran pencernaan sedikit menunda penyerapan ofloxacin, namun tidak terlalu signifikan. Namun, kation divalen dan

trivalen dapat menurunkan penyerapan ofloksasin secara signifikan. Setelah pemberian oral,  $t_{\max}$  dicapai dalam waktu 0,5-2 jam. Perkiraan  $C_{\max}$  serum dari pemberian beberapa dosis oral 200 mg atau 300 mg masing-masing adalah 2,2 mcg/ml dan 3,6 mcg/ml.<sup>198</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>195</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>195</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; dan 24 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>195</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ofloxacin<sup>195</sup>

- i. LLoQ  
125 ng/mL untuk dosis 400 mg<sup>195</sup>

## **10. Minocycline (Kapsul)**

### **a. Farmakodinamika**

Minocycline umumnya bersifat bakteriostatik terhadap sebagian besar organisme. Mekanisme kerja sebagai bakteriostatik merupakan hasil pengikatan reversibel ke unit ribosom organisme yang rentan dan penghambatan sintesis protein. Minocycline, karena kelarutannya dalam lemak, juga dapat melewati lapisan ganda lipid secara langsung. Proses transpor aktif juga ada dalam sel bakteri. Tetrasiklin berikatan dengan subunit ribosom 30S yang mencegah pengikatan tRNA ke kompleks mRNA-ribosom, sehingga mengganggu sintesis protein.<sup>199</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Setelah pemberian oral, minosiklin diabsorpsi 95-100%. Pada pemberian oral minocycline 200 mg kapsul pada 18 subjek sehat, diperoleh  $t_{\max}$  1-4 jam (rata-rata 2,1 jam) dengan rentang 2,1-5,1 jam (rata-rata: 3,5 µg/ml).

Studi lainnya:

- 1) Minosiklin 200 mg pada 10 subjek sebagai berikut, diperoleh kadar

serum minocycline pada sbb: 1 jam setelah pemberian obat yaitu rentang 0,74 – 4,45  $\mu\text{g/mL}$  (rata-rata 2,24  $\mu\text{g/mL}$ ); dan pada 12 jam setelah pemberian obat yaitu 0,34-2,36  $\mu\text{g/mL}$  (rata-rata 1,25  $\mu\text{g/mL}$ ).

- 2) Setelah pemberian dosis tunggal minosiklin 100 mg tablet ( $n=28$ ), diperoleh  $t_{\text{max}}$  serum 1 - 3 jam (rata-rata 1,71 jam) dengan  $C_{\text{max}}$  491,71 - 1.292,7 ng/mL (rata-rata 758,29 ng/mL). Dalam studi pada subjek sehat,  $t_{\text{max}}$  minocycline *extended-release tablet* 3,5 - 4 jam sedangkan tablet 2,25 - 3 jam dan tablet *extended-release* lainnya 1 - 4,5 jam (rata-rata 2 jam).<sup>199</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>10</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 20 subjek<sup>10</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>10</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48; dan 60 setelah pemberian obat uji (14 titik)<sup>10</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>10</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk minocycline<sup>10</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>10</sup>

## **11. Moxifloxacin (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Mekanisme kerja kuinolon, termasuk moxifloxacin, adalah menghambat *topoisomerase II* (*DNA gyrase*) dan *topoisomerase IV* yang berperan terhadap replikasi, transkripsi, repair, dan rekombinasi DNA bakteri. *C8-methoxy* berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas dan pemilihan mutan resisten dari bakteri Gram-positif dibandingkan dengan C8-H. Adanya substituen *bicycloamine* pada 7 C mencegah *efflux* aktif, terkait dengan gen Nor A atau pmrA terlihat di beberapa bakteri Gram-positif.<sup>195</sup>

b. Farmakokinetika

Moxifloxacin diabsorpsi dengan baik melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas absolut 91%.  $t_{1/2}$  eliminasi:  $12 \pm 1,3$  jam. Studi pada 372 subjek sehat, diperoleh  $C_{\max}$  sebesar  $3,1 \pm 1,0$  mg/L, AUC  $36,1 \pm 9,1$  mg jam/L, dan  $t_{1/2}$  11,5 – 15,6 jam. Moxifloxacin berikatan dengan protein serum sebanyak 50%, tidak tergantung dari kadar obat.

Setelah pemberian 400 mg, diperoleh  $t_{\max}$  1-3 jam. Makanan tidak berpengaruh terhadap penyerapan pada pemberian oral tetapi akan memperpanjang waktu pencapaian kadar puncak dalam serum.

Bioavailabilitilas >50%.

Moxifloxacin dimetabolisme terutama oleh hati dan tidak boleh digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi hati.<sup>195</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>

d. Jumlah subjek

Minimal 12 subjek<sup>195</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>195</sup>



- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>195</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>195</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk moxifloxacin<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
73,5 ng/ml untuk dosis 400 mg.<sup>12</sup>

### **Antimikotik Sistemik**

#### **12. Fluconazole (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Fluconazole merupakan *inhibitor cytochrome P-450 lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* jamur yang sangat selektif. Enzim lanosterol 14- $\alpha$  *demethylase* ini mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Hilangnya sterol normal berkorelasi dengan akumulasi 14- $\alpha$ -metil sterol pada fungi yang berperan sebagai aktivitas fungistatik dari fluconazole. Seperti antijamur azole lainnya, fluconazole memiliki efek dengan mengubah membran sel jamur.<sup>27,200</sup>

b. Farmakokinetika

Fluconazole hampir seluruhnya diabsorbsi dari saluran pencernaan. Kadar obat dalam plasma pada dasarnya sama baik dengan pemberian secara oral ataupun secara intravena, dan bioavailabilitasnya tidak berubah oleh makanan atau asam lambung.

Setelah pemberian fluconazole dosis berulang 100 mg diperoleh  $C_{\max}$  4 - 8  $\mu\text{g/ml}$ . Eliminasi melalui ekskresi ginjal lebih dari 90%, dan  $t_{1/2}$  eliminasi 25-30 jam.

Fluconazole mudah berdifusi ke dalam cairan tubuh, termasuk air susu, sputum dan saliva; kadar dalam CSF dapat mencapai 50%–90% dari nilai simultan dalam plasma.

Pada subjek normal puasa diperoleh  $t_{\max}$  1–2 jam dengan  $t_{1/2}$  sekitar 30 jam (sekitar 20-50 jam). Pada studi dengan subjek puasa, pemberian fluconazole oral dosis tunggal 400 mg, diperoleh rata-rata  $C_{\max}$  6,72  $\mu\text{g/mL}$  (4,12–8,08  $\mu\text{g/mL}$ ) dan setelah pemberian oral dosis tunggal 50–400 mg, kadar plasma flukonazol dan AUC adalah proporsional sesuai dosis.<sup>27,200</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence*,

*single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27,201</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat.<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk fluconazole<sup>27,201,202</sup>
- i. LLoQ
  - 1) 75 ng/ml untuk dosis 150 mg
  - 2) 200 ng/ml untuk dosis 400 mg<sup>27</sup>

### **13. Itraconazole (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Itraconazole digunakan untuk pengobatan infeksi jamur, mekanisme kerja menghambat pembentukan *P450-dependent sitokrom ergosterol*, yang merupakan komponen penting dari

membran sel jamur.<sup>27</sup> Penghambatan sintesis ergosterol mengakibatkan peningkatan permeabilitas seluler, yang menyebabkan kebocoran sel.<sup>203</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral Itraconazole, diperoleh  $t_{\max}$  2-6 jam dan  $t_{1/2}$  16-28 jam. Pemberian oral Itraconazole 100 mg kapsul dalam keadaan perut kosong, diperoleh bioavailabilitas 40-55%. Pemberian bersama makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas secara signifikan.

Berbeda dengan Itraconazole 100 mg kapsul, pemberian Itraconazole 65 mg kapsul bersama makanan tinggi lemak menurunkan  $C_{\max}$  dan AUC.<sup>203</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fed condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 16 subjek<sup>27</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>27</sup>

- f. Waktu *Sampling*  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 9; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat<sup>27</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk itraconazole<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
2 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>27</sup>

#### **14. Ketoconazole (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Mekanisme kerja Ketoconazole adalah menghambat enzim 14- $\alpha$ -sterol demethylase, enzim sitokrom P450(CYP) mikrosomal. Methylsetrol ini mengganggu kepadatan rantai *acyl fosfolipid*, merusak fungsi sistem pengikatan enzim seperti *ATPase* dan enzim pada sistem transpor elektron sehingga hal tersebut menghambat pertumbuhan jamur.<sup>27</sup>
- b. Farmakokinetika  
Ketoconazole diabsorpsi tidak lengkap setelah pemberian oral dan dimetabolisme menjadi metabolit inaktif. Setelah pemberian oral 200 mg tablet bersama makanan diperoleh:

$C_{\max}$ : sekitar 3,5  $\mu\text{g/ml}$

$t_{\max}$ : 1 – 2 jam.

Ikatan pada protein plasma: 99%

$t_{1/2}$  eliminasi: 2 jam selama 10 jam pertama dan setelah 8 jam.<sup>204</sup>

Setelah pemberian dosis oral, diperoleh  $t_{\max}$  1-4 jam. Setelah pemberian dosis 200 mg pada orang dewasa sehat, diperoleh  $C_{\max}$  4,2—6,2  $\mu\text{g/mL}$  pada kondisi puasa dan 1,5—4,5  $\mu\text{g/mL}$  pada kondisi diberikan bersama makanan.<sup>205</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 16 subjek<sup>27</sup>

e. Jenis Sampel Biologi

Plasma<sup>27</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36 dan 48 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>27</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ketoconazole<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
0,2 µg/mL untuk dosis 200 mg<sup>27</sup>

## **15. Voriconazole (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Vorikonazol adalah antijamur golongan triazol. Kerja utama vorikonazol adalah dengan menghambat sitokrom P-450 pada jamur yang dimediasi 14 alfa-lanosterol demetilasi, langkah penting dalam biosintesis ergosterol pada jamur. Akumulasi 14 sterol alfa-metil berkorelasi dengan hilangnya ergosterol di dinding sel jamur. Vorikonazol telah terbukti lebih selektif untuk enzim sitokrom P-450 pada jamur dibanding pada mamalia.<sup>206</sup>
- b. Farmakokinetika  
Sifat Farmakokinetika vorikonazol serupa setelah pemberian melalui rute intravena dan oral. Farmakokinetika voriconazole bersifat non-linier, dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) tergantung dosis yaitu pada pemberian oral tunggal 200 mg  $t_{1/2}$  sekitar 6 jam, tetapi meningkat hingga 12 jam setelah 400 mg. Bioavailabilitas

voriconazole adalah 96%<sup>206</sup> dan  $t_{\max}$  1-2 jam<sup>206,207</sup> setelah pemberian obat.

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>208</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>208</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>209</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>208</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>208</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk voriconazole<sup>208</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>208</sup>



## **Obat Tuberculosis**

### **16. Ethambutol (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Ethambutol merupakan zat bakteriostatik, walaupun dalam dosis lebih tinggi menunjukkan efek bakteriosidal. Bekerja dengan menghambat sintesis RNA yang menyebabkan kerusakan metabolisme dan replikasi sel bakteri. Ethambutol hanya efektif melawan sel basil yang aktif membelah diri.<sup>210</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral, diperoleh  $t_{\max}$ : 2-4 jam.<sup>210</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>211</sup>
- d. Jumlah Subyek  
Minimal 32 subjek<sup>211</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>211</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20, 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; dan 36 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>211</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>211</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ethambutol<sup>211</sup>
- i. LLoQ  
30 ng/ml untuk dosis 400 mg<sup>211</sup>

## **17. Pyrazinamide (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Pyrazinamide (PZA) bersifat bakteriostatik atau bakterisida terhadap *Mycobacterium tuberculosis* tergantung pada kadar obat yang dicapai di tempat infeksi dan kerentanan bakteri. Mekanisme kerja pyrazinamide tidak diketahui. Pirazinamida memberikan efek paling signifikan di situs intraseluler di mana *M. tuberculosis* berkembang lambat, seperti dalam makrofag. Studi menunjukkan bahwa PZA paling efektif pada tahap awal pengobatan, yang mungkin disebabkan oleh penurunan populasi organisme dalam makrofag pada awal terapi. Berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo*, obat ini hanya aktif pada pH sedikit asam.<sup>212</sup>
- b. Farmakokinetika  
Pyrazinamide diabsorbsi secara cepat dari saluran cerna dengan  $t_{\max}$  2 dan metabolit aktif 4-8 jam setelah pemberian obat.  $t_{1/2}$  9-10 jam.<sup>213</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>214</sup>
- d. Jumlah Subyek  
Minimal 14 subjek<sup>214</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>214</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat, pada menit ke-10, 20, 30, 45, 60, dan pada jam ke-1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48 setelah pemberian obat(18 titik) <sup>214</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>214</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pyrazinamide<sup>214</sup>
- i. LLoQ  
300 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>214</sup>

## **18. Rifampisin (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Rifampicin menghambat polimerisasi DNA- dependent-RNA dari mikrobakteri dan mikro organisme dengan membentuk enzim obat kompleks yang stabil.

Penekanan awal dari formasi cincin (tetapi tidak perpanjangan cincin) lebih utama dalam sintesis RNA. Lebih spesifik subunit dari kompleks enzim ini adalah lokasi kerja obat meskipun ikatan rifampicin hanya terhadap holoenzym. Polimerisasi RNA nuklear dari variasi sel *eukaryotic* tidak mengikat rifampicin, dan sintesis RNA berpengaruh terhadap ketidakefektifan dalam sel *eukaryotic*. Rifampicin adalah anti bakteri terhadap mikro organisme intraseluler dan ekstraseluler.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

$C_{\max}$ : 7 g/ml;  $t_{\max}$ : 2 – 4 jam;  $t_{1/2}$ : 1,5– 5 jam. Rifampisin diserap melalui saluran pencernaan.  $C_{\max}$  2-4 jam setelah pemberian dosis tunggal dalam kondisi puasa. Penyerapan Rifampisin berkurang 30% jika diberikan bersama makanan. Asam aminosalisilat dapat memperlama penyerapan rifampicin dan menyebabkan kegagalan untuk mencapai kadar plasma yang memadai. Jika aminosalisilat dan rifampicin digunakan secara bersamaan, harus diberikan secara terpisah pada interval 8 – 12 jam.

Rifampicin dieliminasi dengan cepat dalam empedu, dan terjadi sirkulasi enterohepatik. Selama sirkulasi ini, obat diasetilasi, setelah 6 jam, hampir semua

antibiotik dalam empedu dalam bentuk deasetilasi yang mempertahankan aktivitas antibakteri secara penuh. Reabsorpsi dalam usus berkurang dengan proses deasetilasi (sama dengan makanan) dan metabolisme ini mengelminasi obat.  $t_{1/2}$  rifampicin bervariasi dan bertambah dengan disfungsi hepatitis;  $t_{1/2}$  dapat berkurang pada pasien yang menerima isoniazid bersamaan yang memperlambat inaktivator isoniazid. Pada subjek normal,  $t_{1/2}$  Rifampisin berkisar 3 jam (dosis 300 mg) dan meningkat menjadi 5,1 jam (dosis 900 mg).  $t_{1/2}$  rifampicin diperpendek sekitar 40% selama 14 hari pengobatan pertama, karena induksi enzim microsomal hepatic yang mempercepat pembentukan deasetilasi rifampicin. Hingga 30% dari dosis obat diekskresi dalam urin dan 60%–65% dalam feses; kurang dari setengahnya dapat sebagai antibiotik yang tidak berubah. Perubahan dosis diperlukan pada pasien kerusakan fungsi ginjal.<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>23</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (20 titik)<sup>12</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk rifampisin<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,09 µg/mL untuk dosis 600 mg<sup>23</sup>

## **19. Rifampicin + Isoniazid (*Fixed-Dose Combination-2* Antituberkulosa (FDC-2 TB)) Untuk Dewasa**

- a. Farmakodinamika  
Rifampisin menghambat sintesis *mycobacterium* dan bakteri lainnya melalui ikatan pada subunit beta *DNA-dependent RNA polimerase* yang menyebabkan terhambatnya ikatan enzim dengan DNA dan transkripsi RNA. Isoniazid menghambat sintesis asam

mikolat dan menyebabkan kerusakan dinding sel bakteri.<sup>215</sup>

b. Farmakokinetika

Pemberian obat bersama makanan dapat menurunkan absorpsi dari saluran pencernaan sehingga direkomendasikan pemberiannya pada saat perut kosong.<sup>216</sup>

Parameter	Rifampisin	Isoniazid
$t_{\max}$	2 – 4 jam <sup>216</sup>	1 – 2 jam <sup>216</sup>
$t_{1/2}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 jam (600 mg)<sup>216</sup></li> <li>- 5,1 jam (900 mg)<sup>216</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Fast acetylators:</i> 0,5–1,6 jam<sup>216</sup></li> <li>- <i>Slow acetylators:</i> 2–5 jam<sup>216</sup></li> </ul>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195,216</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>195</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>195,216</sup>

f. Waktu Sampling

Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (20 titik)<sup>8</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk rifampisin dan isoniazid<sup>195</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Rifampicin: 90 ng/mL untuk dosis 600 mg<sup>195</sup>
  - 2) Isoniazid: 100 ng/mL untuk dosis 300 mg<sup>195</sup>

## **20. FDC-2 TB Untuk Anak (*Dispersible Tablet, Kapsul*)**

- a. Farmakodinamika  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- b. Farmakokinetika  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- c. Desain  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik



Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>

- f. Waktu Sampling  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- g. *Washout Period*  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- h. Analit  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
Mengacu FDC-2 TB Dewasa<sup>195</sup>

## **21. Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide (FDC-3 TB) Untuk Dewasa (Tablet, Kapsul)**

### a. Farmakodinamika

Rifampicin dan isoniazid mengacu FDC-2 TB Dewasa. Pyrazinamide diaktivasi pada kondisi asam oleh enzim pyrazinamidase *Mycobacterium tuberculosis* (*M. Tb*). Bentuk aktif pyrazinimide menimbulkan asidifikasi intraseluler sehingga menghambat fungsi enzim serta menyebabkan kerusakan transmembran bakteri.<sup>217</sup>

### b. Farmakokinetika

Farmakokinetika Rifampicin dan isoniazid mengacu FDC-2 TB Dewasa.

Pyrazinamide diabsorpsi baik pada saluran pencernaan dengan  $t_{\max}$  2 jam dan

$t_{1/2}$  sekitar 9-10 jam<sup>195,213</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195,213</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>195</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>195,213</sup>

f. Waktu Sampling

Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (22 titik)<sup>8</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 3 hari<sup>8,195</sup>

h. Analit

Senyawa induk rifampicin, isoniazid dan pyrazinamide<sup>195</sup>

i. LLoQ

1) LLoQ Rifampicin dan isoniazid

- mengacu pada FDC-2 TB Untuk Dewasa
- 2) Pyrazinamide: 300 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>8</sup>

## **22. FDC-3 TB Untuk Anak**

- a. Farmakodinamika  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>195</sup>
- b. Farmakokinetika  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>195</sup>
- c. Desain  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa <sup>195,213</sup>
- f. Waktu Sampling  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>8</sup>
- g. *Washout Period*  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>8</sup>
- h. Analit  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
Mengacu FDC-3 TB Dewasa<sup>195</sup>

### **23. Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol (FDC-4 TB) Untuk Dewasa**

#### **a. Farmakodinamika**

Farmakodinamika rifampicin, isoniazid, dan pyrazinamide mengacu pada bentuk sediaan tunggal. Ethambutol menghambat *arabinosyl transferase III*, sehingga menyebabkan transfer *arabinose* untuk biosintesis *arabinogalactan* dan pembentukan dinding sel *M. Tb* terganggu.<sup>217</sup> Ethambutol berdifusi ke dalam mikobakteri dan menekan multiplikasi dengan mengganggu sintesis RNA. Ethambutol hanya efektif melawan mikobakteri yang aktif membelah.<sup>218</sup> Ethambutol menghambat sintesis satu atau lebih metabolit, sehingga menyebabkan gangguan metabolisme sel, terhentinya penggandaan, dan kematian sel.<sup>219</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

Farmakokinetika rifampicin, isoniazid, dan pyrazinamide mengacu pada FDC-3 TB Dewasa.

Absorpsi ethambutol dari saluran cerna tidak dipengaruhi oleh pemberian bersama makanan. Setelah pemberian dosis tunggal, median  $t_{\max}$  dicapai dalam waktu sekitar 3 jam dan  $t_{1/2}$  sekitar 3 – 5 jam.<sup>220</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 subjek<sup>195</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>195,220</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (22 titik) <sup>8</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>195</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk rifampicin, isoniazid, pyrazinamid dan ethambutol<sup>195</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Rifampicin, isoniazid, dan pyrazinamide mengacu pada FDC-3 dewasa.
  - 2) Ethambutol 30 ng/ml untuk dosis 400 mg<sup>195</sup>

## **24. FDC-4 TB Untuk Anak**

- a. Farmakodinamika  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- b. Farmakokinetika  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- c. Desain  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195,220</sup>
- f. Waktu Sampling  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>8</sup>
- g. *Washout Period*  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- h. Analit  
Mengacu FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
Mengacu pada FDC-4 TB Dewasa<sup>195</sup>

## **Antiviral Sistemik**

### **25. Acyclovir (Tablet)**

#### a. Farmakodinamika

Acyclovir merupakan analog nukleosida purin sintetis dengan aktivitas penghambatan *in vitro* dan *in vivo* terhadap virus herpes manusia, termasuk virus herpes simplex (HSV) tipe I dan II dan virus *varicella zoster* (VZV). Aktivitas penghambatan Acyclovir untuk HSV I dan HSV II dan VZV sangat selektif. Acyclovir trifosfat mengganggu polimerase DNA virus dan menghambat replikasi DNA virus dengan memutuskan rantai setelah penggabungan ke dalam DNA virus.<sup>221</sup>

#### b. Farmakokinetika

Acyclovir hanya sebagian diserap dari usus. Bioavailabilitas oral rata-rata bervariasi antara 10 dan 20%. Setelah pemberian dosis 200 mg sebagai suspensi oral pada kondisi puasa, diperoleh rata-rata  $C_{\max}$  0,4  $\mu\text{g}$  /ml dan  $t_{\max}$  1,6 jam. Setelah pemberian dosis oral 200 mg pada orang dewasa rata-rata, diperoleh paparan sistemik ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) antara 1,9 - 2,2  $\mu\text{g.h/mL}$ , rata-rata  $t_{1/2}$  plasma terminal 2,8 - 4,1 jam.<sup>221</sup>

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis

tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>222</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 subjek<sup>99</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>222,223</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>222</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>222</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk acyclovir<sup>222,223</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 400 mg<sup>99</sup>

## **26. Efavirenz (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Efavirenz termasuk golongan *Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNTRI) yang menghambat enzim reverse transcriptase pada lokasi yang berbeda



dengan golongan obat *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NTRI). Ikatan tersebut menyebabkan kerusakan *active site* pada enzim sehingga menghambat aktivitas *RNA-dependent* dan *DNA-dependent DNA polymerase*.<sup>224</sup>

b. Farmakokinetika

Efavirenz diabsorpsi baik dari saluran cerna, namun absorpsinya menurun dengan peningkatan dosis (Farmakokinetika non-linear oleh karena kelarutan yang rendah).<sup>77,225</sup> Bioavailabilitas absolut efavirenz sekitar 50% pada kondisi puasa dan 22% dengan makanan tinggi lemak. Ikatan protein plasma Efavirenz lebih dari 99%, terutama dengan albumin.<sup>77</sup>

$t_{\max}$ : 5 jam setelah dosis<sup>225</sup>

$t_{1/2}$ : 52-76 jam setelah dosis tunggal<sup>225</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>225,226</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 26 subjek<sup>226</sup>

- e. Jenis Sampel Biologiik  
Plasma<sup>226</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 9; 12; 16; 24; 48; 72  
setelah pemberian obat (16 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 minggu<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk efavirenz<sup>225,226</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 600 mg<sup>226</sup>

## **27. Entecavir (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Entecavir adalah analog nukleosida deoksiguanosin dengan aktivitas selektif dan kuat melawan virus hepatitis B (HBV), termasuk HBV yang resistan terhadap lamivudine. Entecavir difosforilasi menjadi bentuk trifosfat aktif dan bersaing dengan substrat alami deoksiguanosin trifosfat sehingga menekan replikasi HBV; penekanan replikasi terjadi pada semua 3 aktivitas polimerase HBV (*reverse transcriptase*): (1) *base priming*, (2) transkripsi balik rantai negatif dari RNA pembawa pesan pregenomik, dan (3)

sintesis rantai positif DNA HBV.<sup>227</sup>

b. Farmakokinetika

Entecavir diserap cepat dengan  $t_{\max}$  0,5 - 1,5 jam. Terdapat peningkatan  $C_{\max}$  dan AUC yang proporsional terhadap dosis setelah pemberian beberapa dosis mulai dari 0,1 - 1 mg.

Pemberian entecavir 0,5 mg oral bersama makanan standar tinggi lemak atau makanan ringan, menyebabkan penundaan waktu absorpsi 1-1,5 jam dibanding pada kondisi puasa 0,75 jam, penurunan  $C_{\max}$  44-46%, dan penurunan AUC 18-20%. Oleh karena itu, entecavir harus diberikan dalam kondisi perut kosong (minimal 2 jam sebelum makan dan minimal 2 jam setelah makan). Ikatan protein dengan protein serum manusia in vitro sekitar 13%.  $T_{1/2}$  eliminasi terminal 128-149 jam.<sup>228</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>229,230</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek<sup>229,230</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>229</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>229</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 bulan<sup>230</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk entecavir<sup>230</sup>
- i. LLoQ  
0,4 ng/mL untuk dosis 1 mg<sup>230</sup>

## **28. Lamivudine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Lamivudine merupakan inhibitor poten *reverse transcriptase* (RT) HIV tipe 1 dan 2. Lamivudine juga dapat menghambat replikasi hepatitis B virus (HBV) karena replikasi virus ini bergantung pada proses *reverse transcription* dari *RNA intermediate* menjadi *minus-stranded DNA* yang merupakan template untuk sintesis DNA virus.<sup>231</sup>

b. Farmakokinetika

Lamivudin diabsorpsi cepat dengan BA 86% untuk tablet dan 87% untuk larutan oral. Pemberian bersama makanan tidak berefek signifikan terhadap bioavailabilitas. AUC dan Cmax meningkat proporsional pada dosis 0,25 – 10 mg/kg. Ikatan lamivudine dengan protein plasma <36%.

$t_{\max}$ : 0,5 – 3 jam (median 1 – 1,5 jam)<sup>232,233</sup>

$t_{1/2}$ : 5 – 7 jam.<sup>232,233</sup> Literatur lain menyatakan hingga 13 – 19 jam setelah pemberian dosis tunggal dengan waktu sampling hingga 48 atau 72 jam.<sup>231</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226,233,234</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek, untuk PQ WHO menggunakan 24 subjek<sup>226</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>226,233</sup>

f. Waktu Sampling:

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 5;

8; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>226</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk lamivudin<sup>226,233</sup>
- i. LLoQ  
40 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>226</sup>

## **29. Nevirapin (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Nevirapin merupakan inhibitor *non nukleoside reverse transcriptase* (NNRTI) HIV-1. Nevirapin berikatan dengan enzim reverse transcriptase (RT) dan memblokir aktivitas *RNA-dependent* dan *DNA-dependent* DNA *polymerase* yang menyebabkan gangguan katalitik enzim.<sup>226</sup>
- b. Farmakokinetika  
Nevirapin diabsorpsi baik dalam saluran cerna (>90%) setelah pemberian oral. Absorpsi nevirapin dari saluran cerna tidak dipengaruhi oleh makanan.<sup>226</sup>  
Ikatan pada protein plasma: sekitar 60%<sup>226</sup>  
 $t_{\max}$  : 4 jam<sup>226</sup>;  $t_{1/2}$  : sekitar 45 jam<sup>226</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>226</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>235</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 minggu<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk nevirapin<sup>226</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>226</sup>

### **30. Oseltamivir (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Oseltamivir adalah *prodrug* etil ester yang terhidrolisis menjadi metabolit aktif,

oseltamivir karboksilat. Oseltamivir karboksilat pada ekstraseluler berikatan secara selektif ke area kosong *neuraminidase* virus (glikoprotein permukaan pada influenza A dan B yang mengkatalisis pembelahan antara asam sialat terminal dan residu gula yang berdekatan), menghasilkan penghambatan kompetitif enzim. Dengan menghambat aksi neuraminidase virus, oseltamivir pada akhirnya dapat mencegah penyebaran virus di saluran pernapasan.<sup>236</sup>

b. Farmakokinetika

Oseltamivir mudah diabsorpsi dari saluran cerna setelah pemberian oral oseltamivir fosfat (*prodrug*) dan secara ekstensif diubah oleh esterase hati menjadi metabolit aktif (oseltamivir karboksilat). Setidaknya 75% dari dosis oral mencapai sirkulasi sistemik sebagai metabolit aktif. Kadar plasma dari *prodrug* dan metabolit aktif sebanding dengan dosis dan tidak terpengaruh oleh pemberian bersama makanan.

Oseltamivir diubah menjadi oseltamivir karboksilat dengan  $t_{1/2}$  1,5 jam.  $C_{max}$  oseltamivir karboksilat dalam plasma menurun dengan  $t_{1/2}$  6 sampai 10 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi oseltamivir 1 - 3 jam.<sup>237</sup>



- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18,238</sup>
- f. Waktu Sampling:  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10 dan 12 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
2 hari<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk oseltamivir<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 75 mg<sup>18</sup>

### **31. Ribavirin (Kapsul)**

- a. Farmakodinamika  
Ribavirin difosforilasi intraseluler menjadi metabolit mono, di, dan trifosfat. Setelah

terfosforilasi, ribavirin mengganggu metabolisme purin seluler dengan menghambat inosin monofosfat dehidrogenase, yang menyebabkan penurunan guanosin trifosfat. Ribavirin bertindak sebagai mutagen virus RNA yang kuat dan meningkatkan laju mutasi virus RNA yang menyebabkan '*error catastrophe*'.<sup>239</sup>

b. Farmakokinetika

Ribavirin tidak berikatan dengan protein plasma. Ribavirin memiliki volume distribusi yang besar (2825 L).

- 1) Setelah pemberian ribavirin 600 mg dosis oral tunggal, diperoleh:

$t_{1/2}$ : 43,6 jam;  $t_{\max}$  1 jam untuk larutan, 1,7 jam untuk kapsul dan 3 jam.

Parameter Farmakokinetika untuk larutan oral ribavirin sedikit lebih besar dibanding kapsul, dengan  $C_{\max} \pm 870$  ng/ml untuk larutan oral dan 780 ng/ml untuk kapsul;  $AUC \pm 14.100$  ng.jam/ml untuk larutan oral dan 13.400 ng.jam/ml untuk kapsul.

- 2) Setelah pemberian ribavirin 600 mg dosis berulang, diperoleh:

$t_{1/2}$ : 298 jam;  $t_{\max}$  3 jam untuk pemberian kapsul. Dalam studi Farmakokinetika dosis tunggal,  $AUC$  dan  $C_{\max}$  ribavirin meningkat sebesar

70% ketika kapsul ribavirin diberikan dengan makanan tinggi lemak. Ribavirin mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif dengan bioavailabilitas absolut sebesar 64%.<sup>239</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>240</sup>

Catatan:

Jika obat ditujukan untuk ekspor maka studi pada kondisi puasa dan bersama makanan *high fat*.<sup>240</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 28 subjek<sup>240</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>240</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 14; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>240</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 3 minggu<sup>240</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk ribavirin<sup>240</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 400 mg<sup>240</sup>

### 32. Ritonavir (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Ritonavir merupakan penghambat *HIV protease*, suatu enzim yang terlibat dalam replikasi HIV.<sup>241</sup> Ritonavir utamanya digunakan sebagai *pharmacokinetic enhancer (inhibitor CYP3A4)*.<sup>77</sup>
- b. Farmakokinetika  
Ritonavir memiliki variabilitas antar-individual yang tinggi, dengan variabilitas melebihi 6 kali pada kadar *trough* antara pasien yang diberikan dosis 600 mg kapsul dua kali sehari.<sup>77</sup> Bioavailabilitas absolut ritonavir belum diketahui, diperkirakan memiliki bioavailabilitas oral sekitar 75%. Pemberian bersama makanan dapat menurunkan AUC dan  $C_{max}$  21 – 23% (dosis 100 mg tablet). Ritonavir merupakan substrat dan inhibitor poten CYP3A4.<sup>241</sup>  
 $t_{max}$  : 2 jam dan 4 jam berturut – turut pada kondisi puasa dan non-puasa<sup>241</sup>  
 $t_{1/2}$ : 3 – 5 jam<sup>226,241</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>226</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; dan 36 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ritonavir<sup>226</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>226</sup>

### **33. Lopinavir + Ritonavir (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Informasi Ritonavir mengacu pada bentuk sediaan tunggal.  
Lopinavir menghambat *HIV-1 protease* secara kompetitif sehingga menyebabkan

terganggunya pembentukan protein struktural virus, yang mengakibatkan virus *immature* serta tidak menular.<sup>226,242</sup>

b. Farmakokinetika

Ritonavir menghambat metabolisme lopinavir sehingga pemberian bersamaan meningkatkan kadar lopinavir dalam plasma. Pemberian tablet kombinasi bersama makanan tidak mempengaruhi AUC dan  $C_{\max}$  lopinavir. Namun, pemberian kombinasi dalam bentuk larutan bersama makanan tinggi lemak dapat mempengaruhi AUC dan  $C_{\max}$  lopinavir berturut-turut sebanyak 130% dan 56%.<sup>243</sup>

Parameter	Lopinavir	Ritonavir
$t_{\max}$	3 – 4 jam <sup>243</sup>	3 – 4 jam <sup>243</sup>
$t_{1/2}$	4 – 6 jam <sup>243</sup>	5 – 6 jam <sup>243</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 32 subjek<sup>226</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>226</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; dan 36  
setelah pemberian obat (14 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk lopinavir dan ritonavir<sup>226</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Lopinavir: 50 ng/mL untuk dosis 200 mg
  - 2) Ritonavir: 5 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>226</sup>

#### **34. Sofosbuvir + Velpatasvir (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Sofosbuvir; velpatasvir aktif melawan infeksi kronis yang disebabkan oleh genotipe 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 virus hepatitis C (HCV). Sofosbuvir adalah penghambat NS5B polimerase analog nukleotida HCV. Velpatasvir adalah penghambat protein HCV NS5A.<sup>244,245</sup>

b. Farmakokinetika

Tabel Farmakokinetika kombinasi  
Sofosbuvir; velpatasvir

	Sofosbuvir	Velpatasvir
$t_{\max}$ (jam)	0,5-1	3
$t_{1/2}$ (jam)	0,5	15
$C_{\max}$ (ng/ml) Rata-rata (%CV)	567 (30.7)	259 (54.3)

c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>18</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 33 subjek<sup>36</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>18</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (21 titik)<sup>18</sup>

g. *Washout Period*

6 hari<sup>18</sup>

h. Analit

Senyawa induk sofosbuvir dan  
217



velpatasvir<sup>18</sup>

- i. LLoQ
  - 1) Sofosbuvir: 12 ng/mL untuk dosis 400 mg
  - 2) Velpatasvir: 7 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>18,36</sup>

### **35. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)**

- a. Farmakodinamika

Tenofovir merupakan inhibitor kompetitif *reverse transcriptase human immunodeficiency virus* (HIV) sehingga menyebabkan pemutusan rantai DNA virus. Meskipun memiliki aktivitas spektrum luas terhadap polimerase DNA virus, tenofovir difosfat memiliki afinitas yang rendah terhadap enzim DNA polimerase manusia.<sup>246</sup>
- b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas oral sebesar 25% dan makanan tinggi lemak meningkatkan AUC sekitar 40% dan  $C_{\max}$  sekitar 14%.<sup>246,247</sup> Kadar plasma puncak tenofovir dicapai dalam 1 jam setelah diberikan pada kondisi puasa dan dalam 2 jam setelah mendapat makanan standar tinggi lemak.<sup>247</sup> Ikatan protein plasma 7,2%. Tenofovir dieliminasi melalui ginjal dalam bentuk utuh (70-80%).<sup>246</sup>  
 $t_{1/2}$ : 17 jam<sup>246</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226,247</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 orang<sup>248</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>248</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48 dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>248</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>36</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk tenofovir<sup>247-249</sup>
- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 300 mg<sup>247,248</sup>

### 36. Tenofovir Disoproxil Fumarate + Emtricitabine (Tablet Salut Selaput)

#### a. Farmakodinamika

Emtricitabine merupakan analog nukleosida sintetik dari cytidine, terfosforilasi oleh enzim seluler untuk membentuk *emtricitabine 5'-triphosphate* yang menghambat aktivitas *HIV-1 reverse transcriptase* (RT).

Tenofovir Disoproxil Fumarate merupakan analog diester nukleosida fosfonat asiklik dari adenosin monofosfat. Tenofovir diphosphate menghambat aktivitas HIV-1 RT.<sup>250</sup>

#### b. Farmakokinetika

Setelah pemberian emtricitabine/tenofovir secara oral, diperoleh sebagai berikut:<sup>250</sup>

	Emtricitabine	Tenofovir
$t_{1/2}$ terminal (jam)	10 (7,4-18)	17 (12-25,7)
$t_{max}$ (jam)	1-2	1±0,4
$C_{max}$ (µg/mL) (Mean (±SD)	1,8 ± 0,72 (pada keadaan tunak)	0,30 ± 0,09

#### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa/segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting/fed condition*)<sup>18</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling
  - 1) Pada kondisi *fasting*:  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>18</sup>
  - 2) Pada kondisi *fed*:  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7; 9; 12; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk tenofovir dan emtricitabine<sup>18</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Tenofovir: 5 ng/mL untuk dosis 300 mg<sup>18</sup>
  - 2) Emtricitabine: 40 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>18</sup>

### 37. Zidovudine

a. Farmakodinamika

Zidovudine merupakan analog timidin sintetik dengan aktivitas spektrum luas kuat melawan retrovirus, termasuk HIV-1, HIV-2, dan HTLV I dan II.<sup>77</sup> Mekanisme kerja utamanya adalah menghambat enzim *reverse transcriptase* (RT) melalui rantai DNA terminal setelah terpisah dengan analog nukleosida. ZDP-TP merupakan inhibitor lemah terhadap  $\alpha$ -DNA polimerase dan mitokondrial  $\gamma$ -polimerase.<sup>226</sup>

b. Farmakokinetika

Zidovudine diabsorpsi cepat dengan BA 64%, dengan pemberian makanan menurunkan AUC sebanyak 24%. Sebanyak 20 – 38% zidovudine berikatan dengan protein plasma.<sup>77,226</sup>

$t_{\max}$ : 0,5 – 1,5 jam<sup>251</sup>

$t_{1/2}$  plasma: 1,1 jam<sup>77,226,251</sup>

$t_{1/2}$  intraseluler: 3 - 4 jam<sup>226</sup>

c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 27 subjek<sup>36</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226,251</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8 setelah pemberian obat (13 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>226,251</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk zidovudine<sup>226,251</sup>
- i. LLoQ  
15 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>36</sup>

### 38. Zidovudine + Lamivudine (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Mengacu pada Farmakodinamika zidovudine dan lamivudine bentuk tunggal
- b. Farmakokinetika

Parameter	Lamivudine	Zidovudine
t <sub>max</sub>	0,5 – 3 jam (median 1 – 1,5 jam) <sup>232,233</sup>	0,5 – 1,5 jam <sup>251</sup>
t <sub>1/2</sub>	5 – 7 jam <sup>232,233</sup> . Literatur lain menyatakan hingga 13 – 19 jam setelah	1,1 jam <sup>77,226,251</sup> (plasma), 3 – 4 jam <sup>226</sup> (intraseluler)

Parameter	Lamivudine	Zidovudine
	pemberian dosis tunggal dengan waktu sampling hingga 48 atau 72 jam. <sup>231</sup>	

- c. Desain  
*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 27 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 16 dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk zidovudine dan lamivudine<sup>226</sup>

- i. LLoQ
  - 1) Zidovudine: 45 ng/mL untuk dosis 300 mg
  - 2) Lamivudine: 25 ng/mL untuk dosis 150 mg<sup>226</sup>

## **AntiMalaria**

### **39. Artemether (Tablet)**

- a. Farmakodinamika
 

Mekanisme kerja artemisinin terdiri atas 2 tahap. Pertama *heme iron* dalam parasit mengkatalisis pemecahan *endoperoxide bridge*, diikuti oleh pembentukan radikal *carbon-centered* yang meng-alkilasi dan merusak makromolekul pada parasit, melibatkan *ortholog* dari *sarco/endoplasmic reticulum*  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. Artemisinin dan derivatnya menghambat aktivitas anti parasit in vitro melawan protozoa lain termasuk *Leishmania major* dan *Toxoplasma gondii* dan telah digunakan secara tunggal atau kombinasi pada pasien penderita *schistosomiasis*.<sup>252</sup>
- b. Farmakokinetika
 

Setelah pemberian obat secara oral, diperoleh  $t_{\max}$  2-3 jam. Setelah pemberian secara injeksi intramuskuler, absorpsi artemether sangat bervariasi, terutama pada anak dengan perfusi perifer yang



rendah, umumnya diperlukan waktu 6 jam untuk mencapai kadar plasma puncak, namun absorpsi berlangsung lambat dan dicapai dalam waktu 18 jam atau lebih pada kasus tertentu, serta dalam waktu 11 jam setelah pemberian artemisinin secara rektal. Artemeter dimetabolisme menjadi metabolit aktif dihidroartemisinin. Aktivitas artemether lebih baik setelah pemberian secara *intramuscular*, sedangkan dihidroartemisinin lebih baik setelah pemberian secara oral. Biotransformasi artemeter dimediasi melalui *cytochrome* P450 oleh enzim CYP3A4. Artemeter terikat 95% pada protein plasma. Waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ ) sekitar 1 jam.<sup>252</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fed condition*)<sup>252</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 54 subjek<sup>252</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>252</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; dan 16 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk artemether<sup>252</sup>
- i. LLoQ  
2,5 ng/mL untuk dosis 300 mg<sup>252</sup>

#### **40. Artemether + Lumefantrine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Artemether:  
Mengacu pada informasi artemether sediaan tunggal.<sup>252</sup>  
Lumefantrine:  
Lumefantrine menghambat pembentukan  $\beta$ -hematin melalui pembentukan kompleks dengan hemin. Artemether dan lumefantrine menghambat sintesis asam nukleat dan sintesis protein.<sup>252</sup>
- b. Farmakokinetika  
Artemether:  
Mengacu pada informasi artemether sediaan tunggal<sup>252</sup>  
Lumefantrine:

Setelah pemberian oral, kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 6-8 jam. Pemberian bersama makanan tinggi lemak meningkatkan absorpsi lumefantrine, sehingga terjadi peningkatan bioavailabilitas relatif lebih dari 16 kali.

Lumefantrine dimetabolisme menjadi bentuk aktif desbutil-lumefantrin, namun kadar sistemiknya rendah. Eliminasi Lumefantrine terjadi sangat lambat dengan waktu paruh 2 – 3 hari pada subjek sehat dan 4 – 6 hari pada pasien malaria falciparum.

Sebagian besar lumefantrine berikatan dengan protein plasma. Metabolisme terutama di hati dan diekskresikan melalui feses.

Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 10 jam setelah pemberian oral, serta waktu paruh eliminasi sekitar 3 hari.<sup>252</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fed condition*)<sup>252,253</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 54 subjek<sup>252</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (19 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 5 minggu<sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk artemether dan lumefantrine<sup>252</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Artemether: 1 ng/mL untuk dosis 80 mg<sup>252</sup>
  - 2) Lumefantrine: 250 ng/mL untuk dosis 480 mg<sup>252</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Subjek wanita menggunakan kontrasepsi selama uji bioekivalensi<sup>254</sup>

#### **41. Artesunate**

- a. Farmakodinamika  
Artesunate *endoperoxide bridge* dipecah oleh haeme pada eritrosit yang terinfeksi, menghasilkan *singlet oxygen*. Protein parasit terutama dalam struktur membran

dialkilasi menyebabkan kematian parasit. Dalam uji *in vitro*, *P. falciparum* menunjukkan bahwa turunan rtemisinin aktif melawan spektrum luas dari siklus hidup parasit dari tahap cincin yang tidak aktif hingga *schizonts* akhir. Aktivitas *schizontisidal* dan *gametocytocidal* dari artesunate yang diberikan oral, secara *in vivo* terjadi pada *Plasmodium* strain yang sensitif terhadap klorokuin (*P. Berghei* pada mencit dan *P. knowlesi* pada kera) dan pada strain yang resisten terhadap klorokuin (*P. berghei* pada mencit).

Pemberian artesunate secara oral, menunjukkan aktivitas anti malaria yang konsisten lebih cepat dibandingkan dengan klorokuin secara oral dan kina secara intravena (studi pada hewan), tanpa mempertimbangkan *strain* dan dosis.<sup>252</sup>

b. Farmakokinetika

Artemisinin semi sintetik telah diformulasi untuk beberapa dosis termasuk pemberian oral (dihydroartemisinin, artesunate dan artemeter), intramuskular (artesunate and artemeter), intravena (artesunate) dan rektal (artesunate). Absorpsi setelah pemberian oral  $\leq 30\%$ . Kadar puncak dalam plasma dicapai setelah beberapa menit pemberian

artesunate dan 2 – 6 jam setelah pemberian artemeter. Artesunate dan artemeter dikonversi menjadi dihydroartemisinin, yang memiliki aktivitas anti malaria dengan  $t_{1/2}$  plasma 1– 2 jam. Metabolit utama dalam urin adalah glukuronida.<sup>252</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>252</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>252</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252</sup>
- f. *Waktu Sampling*  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk artesunate<sup>252</sup>

- i. LLoQ  
3 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>252</sup>

## 42. Amodiaquine (Tablet)

- a. Farmakodinamika

Amodiaquine adalah 4-aminoquinoline dengan mekanisme kerja serupa dengan chloroquine (efektif pada fase eritrositik). Amodiaquine efektif melawan strain *P. Falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, meskipun terjadi resistensi silang.<sup>252</sup>

- b. Farmakokinetika

Amodiaquine diabsorbsi secara cepat dan dikonversi menjadi bentuk aktif desethylamodiaquine. Median  $t_{\max}$  amodiaquine 0,91 jam;  $t_{1/2}$  24-48 jam. Pemberian amodiaquine bersama dengan makanan berlemak tinggi pada subjek sehat, diperoleh peningkatan  $C_{\max}$  23% dan  $AUC_{0-t}$  58%, dibandingkan pada kondisi puasa. Sedangkan pada metabolit aktif demethylamodiaquine terjadi peningkatan  $C_{\max}$  18% dan  $AUC_{0-t}$  12%.<sup>256</sup>

- c. Desain

*Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>36</sup>

- d. Jumlah Subjek

Minimal 27 subjek<sup>36</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252,257</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10, 20, 30, 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>252,257</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 15 hari<sup>252,257</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk amodiaquine<sup>252,257</sup>
- i. LLoQ  
1,5 ng/mL untuk dosis 600 mg dan 1 ng/mL untuk dosis 400 mg<sup>252</sup>

#### **43. Artesunate + Amodiaquine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Artesunate dan amodiaquine tablet merupakan terapi kombinasi *artemisinin-based* yang terdiri dari *blood schizonticides*, dengan kerja independent dan target biokimia intraparasitik yang berbeda.<sup>252</sup>  
Mengacu pada informasi Farmakodinamika artesunate dan amodiaquine sediaan tunggal.<sup>252</sup>



b. Farmakokinetika

Artemisinin semi sintesis telah diformulasi untuk beberapa rute pemberian yaitu oral (dihydroartemisinin, artesunate dan arthemether), i.m. (artesunate dan arthemether), i.v (artesunate) dan rectal (artesunate).

Setelah pemberian oral, absorpsi  $\leq 30\%$ .  $t_{\max}$  terjadi pada saat pemberian artesunate. Artesunate dikonversikan menjadi dihydroartemisinin sebagai antimalaria dan waktu paruh plasma dicapai dalam waktu 1–2 jam. Metabolit utama adalah glukuronida. Amodiaquine hidroklorida mudah diserap dari saluran pencernaan. Di dalam liver amodiaquine diubah dengan cepat menjadi metabolit aktif desethylamodiaquine, yang berperan pada hampir semua efek antimalaria. Baik amodiaquine dan desethylamodiaquine dideteksi pada urin beberapa bulan setelah pemberian obat.  $t_{1/2}$  eliminasi desethylamodiaquine bervariasi dari 1 - 10 hari atau lebih.<sup>252</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>252</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek (berdasarkan data artesunate)<sup>252</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10, 20, 30, 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 5; 8; 12; 24; 36; 48; 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 15 hari<sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk artesunate dan amodiaquine<sup>252</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Amodiaquine: 1 ng/mL untuk dosis 600 mg<sup>252</sup>
  - 2) Artesunate: 4 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>252</sup>

#### **44. Dihydroartemisinin (DHA) + Piperakuin (PQP) (Tablet Kombinasi Dosis Tetap)**

- a. Farmakodinamika  
Dihydroartemisinin  
Secara umum artemisinin tidak digunakan tunggal karena efikasi yang

tidak mampu untuk mencegah parasit yang resisten. Pengobatan dengan kombinasi artemisinin (ACT) diberlakukan karena penambahan efek endoperoksida dengan penurunan yang cepat dan substansial dari parasit, mengurangi kemungkinan resistensi, dan dapat menurunkan penularan penyakit dengan mengurangi *gametocyte carriage*. Artemisinin tidak dapat digunakan untuk profilaksis karena waktu paruh plasma yang pendek, informasi keamanan pada subjek sehat tidak lengkap, dan tidak dapat digunakan dalam bentuk tunggal. DHA mampu mencapai kadar tinggi dalam eritrosit parasitoid. *Endoperoxide bridge* pada DHA penting untuk aktivitas antimalaria, menghasilkan radikal bebas yang merusak sistem membran parasit meliputi:

- 1) Menghambat *falciparum sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium ATPase*.
- 2) Gangguan pada transportasi *electron mitochondrial*.
- 3) Gangguan pada perpindahan protein parasit.
- 4) Gangguan pada fungsi mitokondria parasit.

Mekanisme kerja piperakuin tidak diketahui, tetapi kemungkinan mirip dengan klorokuin, yang merupakan analog strukturnya. Ikatan klorokuin

terhadap *toxic haeme* (diperoleh dari hemoglobin pasien) dalam parasit malaria, mencegah detoksifikasi melalui proses polimerisasi.<sup>252</sup>

#### Piperakuin

Piperaquine merupakan bisquinoline, yang efektif sebagai antimalarial untuk *strain Plasmodium* yang resisten terhadap klorokuin secara *in vitro*. Struktur bisquinolone efektif terhadap strain yang resisten klorokuin melalui mekanisme kerja yaitu penghambatan transporter yang menembus klorokuin dari vakuola makanan parasit dan penghambatan pencernaan *haem* dalam vakuola makanan parasit.<sup>252</sup>

#### b. Farmakokinetika

##### Dihydroartemisinin:

Artemisinin semi sintesis telah diformulasi untuk beberapa dosis termasuk oral (dihydroartemisinin, artesunate, and artemeter). Absorpsi setelah pemberian oral adalah  $\leq 30\%$ .

Artesunate dan artemeter diubah menjadi dihydroartemisinin, yang memiliki aktivitas anti malaria lebih tinggi dengan  $t_{1/2}$  plasma 1 - 2 jam.

##### Piperakuin

Farmakokinetika Piperakuin (PQP) ditandai dengan absorpsi yang lambat (dipengaruhi makanan) dan  $t_{1/2}$  yang lama

sekitar 22 hari.  $t_{1/2}$  yang panjang disebabkan oleh volume distribusi yang sangat besar. PQP sedikit dan lambat dimetabolisme oleh tubuh manusia.<sup>252</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>252</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>252</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>252</sup>

f. Waktu Sampling

DHA:

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; dan 8 setelah pemberian obat (13 titik)<sup>252</sup>

Piperakuin:

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (19 titik)<sup>252</sup>

g. *Washout Period*

Jika digunakan *crossover design*

diperlukan *washout period* minimal 4 bulan. Skrining ulang harus dilakukan pada periode 2.<sup>252</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk dihydroartemisinin (DHA) dan piperaquine (PQP) <sup>252</sup>
- i. LLoQ
  - 1) DHA: 2,5 ng/ml untuk dosis 120 mg<sup>252</sup>
  - 2) PQP: 4 ng/ml untuk dosis 960 mg<sup>252</sup>

#### **45. Mefloquine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Mefloquine terdapat sebagai campuran rasemat empat isomer yang memiliki potensi anti malaria yang sama. Mefloquine merupakan skizontisida darah yang sangat efektif. Mefloquine tidak memiliki aktivitas pada tahap hepatic awal dan mature gametocytes dari *P. falciparum* atau bentuk jaringan laten dari *P. vivax*. Obat ini memiliki aktivitas sporontosidal tetapi tidak digunakan untuk penggunaan klinik.<sup>252</sup>
- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas bentuk tablet lebih dari 85% dibandingkan bentuk larutan. Adanya makanan meningkatkan kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi sekitar 40%. Pada subjek sehat,

$t_{\max}$  dicapai dalam 6- 24 jam (median 17 jam) setelah pemberian dosis tunggal. Pada subjek sehat yang diberikan dosis tunggal 250 mg tablet/minggu, dengan kadar plasma tunak 1000 – 2000 ng/mL yang dicapai dalam waktu 7 – 10 minggu. Volume distribusi Mefloquine sekitar 20 L/kg yang menunjukkan secara luas terdistribusi ke jaringan.

Mefloquine diakumulasi pada eritrosit yang terinfeksi parasit. Eksperimen in vitro pada darah manusia menggunakan konsentrasi antara 50 dan 1000 mg/ml menunjukkan rasio relatif yang konstan pada eritrosit dibandingkan konsentrasi pada plasma yaitu 2:1. Ikatan protein plasma sekitar 98%.

Mefloquine melewati sawar darah plasenta, dan ekskresi minimal dalam air susu.

Terdapat 2 metabolit yang teridentifikasi yaitu metabolit utama asam karboksilat 2,8-bis- triflourometil-4-quinoline, yang tidak aktif dalam *P. falciparum*. Studi pada subjek sehat menunjukkan bahwa metabolit asam karboksilat terdapat dalam plasma 2 - 4 jam setelah pemberian dosis tunggal. Kadar puncak metabolit asam karboksilat dalam plasma (50% lebih tinggi kadarnya dibandingkan mefloquine) dicapai dalam waktu 2 minggu, sedangkan kadar metabolit utama dan mefloquine

dalam plasma menurun pada kecepatan yang sama. Nilai area dibawah kurva kadar terhadap waktu (AUC) metabolit utama adalah 3-5 lebih besar dibandingkan senyawa induk. Metabolit lain, turunan alkohol, hanya terdapat dalam beberapa menit.

$t_{1/2}$  eliminasi mefloquine 2 – 4 minggu dengan rata-rata 3 minggu dan klirens plasma sebesar 30 mL/menit.<sup>252</sup>

- c. Desain  
Dosis tunggal, paralel, dalam kondisi puasa (*single dose, parallel design, under fasting condition*)<sup>12,118</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Sesuai dengan nilai variabilitas inter-subjek 35-44%<sup>118</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 30; 36; 42; 48; 60; dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Tidak ada



- h. Analit  
Senyawa induk mefloquine<sup>252</sup>
- i. LLoQ  
25 ng/ml untuk dosis 750 mg<sup>252</sup>

#### **46. Primaquine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Primaquine merusak tahap hepatic primer dan laten dari *P. vivax* dan *P. ovale* sehingga memiliki nilai klinis untuk pencegahan kambuhnya malaria *P. vivax* dan *P. ovale*. Primaquine tidak dapat mengatasi serangan malaria berkelanjutan, meskipun primaquine menunjukkan beberapa aktivitas terhadap tahap *erithrocytic*. Beberapa strain *P. vivax* menunjukkan resistensi parsial terhadap primaquine, sehingga perlu mempertahankan kepatuhan terhadap regimen dosis dan antimalaria lain.<sup>252</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian secara injeksi primaquine menyebabkan hipotensi, oleh karena itu primaquine diberikan hanya melalui rute oral. Absorpsi dari saluran pencernaan hampir sempurna.<sup>252</sup>  
 $t_{\max}$  dicapai 1-3 jam setelah pemberian obat, kemudian menurun dengan cepat dengan  $t_{1/2}$  7 jam (3,7-9,6 jam).<sup>258</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>252</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 18 subjek<sup>252</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>252</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk primaquine<sup>252</sup>
- i. LLoQ  
3,5 ng/mL untuk dosis 30 mg<sup>252</sup>

#### 47. Sulfadoxine + Pyrimethamine (Tablet)

##### a. Farmakodinamika

Sulfadoxine dan Pyrimethamine merupakan antagonis asam folat yang aktif melawan *P. falcifarum* pada tahap eritrositik aseksual. Pyrimethamine berperan sebagai schizontisidal darah dan jaringan dalam melawan parasit malaria pada manusia. Pyrimethamine diberikan bersamaan dengan sulfonamida atau sulfon untuk meningkatkan aktivitas anti folat, tetapi bekerja relatif lambat terhadap *schizontocides* darah quinoline, dan lamanya eliminasi menyebabkan resistensi parasit. Penggunaan pyrimethamine harus dibatasi untuk pengobatan malari *P. falciparum* yang resisten klorokuin di daerah di mana resistensi terhadap antifolate belum diketahui.<sup>252</sup>

##### b. Farmakokinetika

Setelah pemberian dosis tunggal oral sulfadoxine 500 mg dan pyrimethamine 25 mg tablet, diperoleh sebagai berikut:

- 1)  $t_{\max}$  sulfadoxine: 4-5,5 jam (kisaran 1,5-8 jam).  $t_{1/2}$  eliminasi sulfadoxine 200 jam (100-250 jam).
- 2)  $t_{\max}$  pyrimethamine: 2,1-7,7 jam (median 5,5 jam).  $t_{1/2}$  eliminasi sulfadoxine 100 jam (54-148 jam).<sup>259</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>252</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek <sup>252</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma <sup>252</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>252</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 45 hari <sup>252</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk sulfadoxine dan pyrimethamine <sup>252</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Sulfadoxine: 5 µg/ml untuk dosis 500 mg <sup>252</sup>
  - 2) Pyrimethamine: 0,025 ng/ml untuk dosis 75 mg <sup>252</sup>

## **J. OBAT OSTEOPOROSIS**

### **Semua turunan Bifosfonat, antara lain:**

#### **1. Alendronate (Tablet)**

##### **a. Farmakodinamika**

Alendronate adalah bifosfonat generasi kedua yang berikatan dengan hidroksiapatit tulang dan secara spesifik menghambat aktivitas osteoklas, sel penyerap tulang. Alendronate mengurangi resorpsi tulang tanpa efek langsung pada pembentukan tulang. Alendronate tidak mengganggu perlekatan osteoklas, namun menghambat aktivitas osteoklas.<sup>260</sup>

##### **a. Farmakokinetika**

Sukar diabsorpsi setelah pemberian dosis oral. Absorpsi menurun dengan adanya makanan. Untuk mencapai bioavailabilitas yang semaksimal mungkin, alendronate harus diminum dalam keadaan puasa dan minimal 2 jam sebelum makan.

Alendronate tidak dimetabolisme Setelah alendronat terikat pada tulang, waktu paruhnya lebih dari 10 tahun. Ikatan pada protein plasma: 78%.<sup>260</sup>

##### **b. Desain**

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence*,

*single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23,261</sup>

- c. Jumlah Subjek  
Minimal 40 subjek<sup>23,261</sup>
- d. Jenis Sampel Biologik  
Urin<sup>23,108,261</sup>
- e. Waktu Sampling  
Pada jam ke-0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 12-24, 24-48, 48-72 setelah pemberian obat (untuk sampel urin)<sup>23</sup>
- f. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>23</sup>
- g. Analit  
Senyawa induk alendronate<sup>23,261,262</sup>
- h. LLoQ  
0,5 µg/ml untuk dosis 70 mg<sup>23,108</sup>

## **2. Risedronate Sodium (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Risedronate adalah suatu pyridinil biphosphate dengan cincin nitrogen yang terletak pada sisi rantai gugus amino pada alendronate dan sisi rantai alkil pendek pada etidronat. Bekerja menghambat osteoclast yang terkait dengan resorpsi

tulang serta mengatur metabolisme tulang. *Osteoclast* mempengaruhi permukaan tulang secara normal, tetapi menunjukkan adanya penurunan resorpsi aktif. Risedronate diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis pada wanita *postmenopause*. Juga diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan *glucocorticoid* yang diinduksi oleh osteoporosis pada laki-laki dan perempuan yang menerima pengobatan *glucocorticoid* sistemik untuk penyakit-penyakit kronis.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas (puasa): 0.63%

$T_{\max}$  : 0,58 – 2,14 jam.

$T_{1/2}$  : 1,5 jam (awal) dan 480 jam.

(terminal eksponensial)

Ikatan dengan protein plasma:  $\pm 24\%$

Absorpsi setelah pemberian oral relatif cepat dan tergantung dosis. Tidak ada metabolisme sistemik dari Risedronate. Kurang lebih  $1/2$  dari obat yang terabsorpsi diekskresi melalui urin dalam waktu 24 jam. Keadaan *steady state* (tunak) dalam serum dicapai dalam waktu 57 hari dari pemberian dosis. Bioavailabilitas akan berkurang 30% bila diberikan 1 jam sebelum sarapan pagi dan 55% bila diberikan setengah jam sebelum sarapan pagi. Profil konsentrasi serum-

plasma adalah *multi-phasic*. Waktu paruh terminal menunjukkan disosiasi risedronate dari permukaan tulang.<sup>23</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 48 subjek<sup>23</sup>
  - a. Jenis Sampel Biologik  
Urin<sup>23</sup>
  - b. Waktu Sampling  
Jam ke-0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-24, 24-48, 48- 72<sup>23</sup>
  - c. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>23</sup>
  - d. Analit  
Senyawa induk risedronate<sup>23</sup>
  - e. LLoQ  
20 ng/ml untuk dosis 35 mg<sup>12</sup>
  - f. Catatan Tambahan  
Berhubung Risendronate memiliki waktu paruh eliminasi yang relative lama,



disarankan menggunakan desain studi parallel. Baik penggunaan desain studi crossover dan parallel dapat dilakukan pemutusan pengukuran AUC pada 72 jam.<sup>263</sup>

## **K. OBAT SISTEM SARAF PUSAT**

### **Antiepilepsi**

#### **1. Carbamazepine (Tablet)**

##### **a. Farmakodinamika**

Carbamazepine mengurangi potensiasi post-tetanik dari transmisi sinaptik di sumsum tulang belakang. Carbamazepin adalah obat kompleks yang memiliki efek antikolinergik, antidiuretik sentral (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH), antiaritmia, relaksasi otot, antidepresan (melalui blokade pelepasan norepinefrin), obat penenang, dan sifat penghambat neuromuskuler. Karbamazepin adalah penginduksi enzim yang kuat dan dapat menginduksi metabolismenya sendiri.<sup>264</sup>

##### **b. Farmakokinetika**

Carbamazepin diberikan secara oral dan dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif, karbamazepin 10,11-epoksida. Setelah pemberian dosis awal carbamazepin diperoleh  $t_{1/2}$  plasma 25 - 65 jam dan setelah pemberian dosis berulang

$t_{1/2}$  plasma 12 - 17 jam.

Bioavailabilitas sekitar 85%. Setelah pemberian tablet lepas cepat diperoleh nilai  $t_{max}$  4 - 5 jam dan setelah pemberian suspensi  $t_{max}$  1,5 jam. Setelah pemberian kapsul *extended-release* dosis kronis (800 mg tiap 12 jam), diperoleh nilai  $C_{max}$  11 +/- 2,5 µg/mL dan perkiraan  $t_{max}$  6 jam. Sebagai perbandingan, setelah pemberian dosis tunggal 200 mg, diperoleh nilai  $C_{max}$  1,9 +/- 0,3 µg/mL dicapai dalam 19 +/- 7 jam. Carbamazepine kapsul atau tablet *extended-release* yang diminum setiap 12 jam menunjukkan kadar plasma yang stabil serupa dengan tablet lepas cepat yang diberikan setiap 6 jam<sup>264</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>265</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 20 subjek<sup>265</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>265</sup>

f. Waktu Sampling

Pada sebelum pemberian obat; pada jam

ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>265</sup>

g. *Washout Period*

Disarankan 3 minggu untuk mengurangi faktor risiko *carry over*<sup>265</sup>

h. Analit

Senyawa induk carbamazepine<sup>265</sup>

i. LLoQ

50 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>265</sup>

j. Catatan Tambahan

Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>266</sup>

## 2. Divalproex Sodium / Asam Valproat

a. Farmakodinamika

Valproat efektif digunakan untuk pengobatan kejang tipe *absence*, *myoclonic*, *partial*, dan *tonic-clonic*. Mekanisme kerja obat melalui penghambatan sustained repetitive firing yang diinduksi oleh depolarisasi neuron kortikal dan spinal, serta penurunan nilai ambang  $\text{Ca}^{2+}$  pada nodus ganglion. Sebagian kecil aktivitas asam valproat berhubungan dengan neurotransmitter GABA. Asam valproat meningkatkan konsentrasi asam gamma-aminobutirat

(GABA) otak, suatu neurotransmitter penghambat di SSP. Ini dapat menghambat enzim yang mengkatabolisme GABA atau memblokir pengambilan kembali GABA ke glia dan ujung saraf.<sup>267</sup>

b. Farmakokinetika

Asam valproat diabsorpsi secara cepat dari saluran pencernaan setelah pemberian oral. Pemberian bersama makanan dan bentuk sediaan tablet salut enterik dapat memperlambat  $t_{\max}$  selama beberapa jam.

Penyerapan natrium valproat dari sediaan cair berlangsung cepat. Natrium valproat yang diberikan secara oral dengan cepat diubah menjadi asam valproat di lambung. Bioavailabilitas sama untuk asam valproat dan natrium divalproex.

Depakote ER tidak bioekuivalen dengan tablet *delayed release*

$t_{\max}$ : 1 – 4 jam: untuk *sodium salt atau immediate-release valproic acid*; 3-5 jam untuk sediaan *delayed release* dan 4-17 jam untuk sediaan ER.

Klirens plasma: 0,56 L/jam/1,73 m<sup>2</sup>

Volume distribusi: 11 L/1,73 m<sup>2</sup>

$t_{1/2}$ : 9 – 16 jam setelah pemberian dosis tunggal 250 – 1000 mg<sup>267</sup>

Ikatan protein plasma sebesar 90%, yang berkurang dengan meningkatnya konsentrasi valproat dalam rentang

pengobatan. Farmakokinetika valproat nonlinear pada fraksi yang terikat protein dimana peningkatan konsentrasi tidak sebanding dengan dosis, sedangkan linear pada fraksi bebas.

Sebagian besar Valproat dimetabolisme oleh hati. Valproat diekskresi melalui mekanisme oksidatif lainnya (15 – 20%) dan <3% sebagai bentuk utuh dalam urin.<sup>27</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>

d. Jumlah Subjek

- 1) Tablet salut enterik  
Minimal 28 subjek<sup>8</sup>
- 2) Tablet lepas lambat  
Minimal 30 subjek<sup>268</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>27</sup>

f. Waktu Sampling

- 1) Tablet salut enterik  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48 dan 72 setelah

pemberian obat (17 titik)<sup>27</sup>

2) Tablet lepas lambat

Sebelum pemberian obat; jam ke-1; 2;  
3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 24; 36; 48;  
dan 72 setelah pemberian obat (16  
titik)<sup>268</sup>

g. *Washout Period*

Minimal 1 minggu<sup>27</sup>

h. Analit

Senyawa induk asam valproat<sup>27,268-271</sup>

i. LLoQ

1) Tablet salut enterik

0,4 µg/mL untuk dosis 250 mg<sup>27</sup>

2) Tablet lepas lambat

0,5 µg/mL untuk dosis 500 mg<sup>268</sup>

j. Catatan Tambahan

Obat termasuk dalam kategori *Narrow  
Therapeutic Index* (NTI) <sup>269,270</sup>

### 3. Gabapentin (Kapsul)

a. Farmakodinamika

Gabapentin adalah antikonvulsan yang digunakan sebagai terapi penunjang pada pengobatan kejang partial dengan atau tanpa generalisasi kedua pada penderita epilepsi dewasa. Mekanisme kerja Gabapentin belum diketahui. Gabapentin juga digunakan pada pengobatan nyeri

neuropatik.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: sekitar 60%;  $C_{\max}$ : 2.7  $\mu\text{g/ml}$  (dosis 300 mg);  $t_{\max}$ : 2 – 3 jam;  $t_{1/2}$ : 5 – 7 jam.

Vd:  $58 \pm 6$  L (setelah pemberian 150 mg iv)  
Ikatan pada protein plasma: kurang dari 3%.

Bioavailabilitas tidak sebanding dengan dosis, yaitu jika dosis meningkat maka bioavailabilitas akan turun.

Makanan tidak mempengaruhi laju dan luas absorpsi gabapentin<sup>23,272</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 16 subjek<sup>23</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23,273</sup>

f. Waktu Sampling

Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 15; dan 24 setelah

pemberian obat<sup>23</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 3 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk gabapentin<sup>23,273</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 300 mg<sup>23</sup>

#### **4. Levetiracetam**

- a. Farmakodinamika  
Levetiracetam tidak menghambat kejang yang diinduksi oleh rangsangan maksimal yang menggunakan arus listrik atau konvulsan kimiawi lainnya dan hanya menunjukkan aktivitas minimal pada stimulasi submaximal dan tes ambang rangsang. Efek proteksi diamati terhadap aktivitas umum sekunder dari kejang fokal yang diinduksi oleh pilocarpine dan asam kainat, dua konvulsan kimiawi yang menginduksi kejang yang menyerupai kejang parsial kompleks dengan generalisasi sekunder yang terjadi pada manusia. Levetiracetam pada kadar hingga 10  $\mu$ M tidak menunjukkan kemampuan untuk berikatan pada beberapa reseptor, seperti benzodiazepin, GABA (*gamma-aminobutyric acid*), *glycine*, dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA).<sup>23</sup>



b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas 100%,  $t_{1/2}$  6 – 8 jam dan ikatan pada protein plasma kurang dari 10%.

Formulasi lepas cepat (IR)

Setelah pemberian oral dalam kondisi puasa pada pasien anak dan dewasa, diperoleh  $t_{max}$  1 jam. Bioavailabilitas oral dari tablet IR adalah 100%. Makanan tidak mempengaruhi tingkat penyerapan, tetapi menurunkan  $C_{max}$  sebesar 20%-36% dan menunda  $t_{max}$  1,5-3,4 jam. Farmakokinetika bersifat linier dan proporsional dengan dosis pada rentang dosis 500 hingga 5.000 mg/hari pada pasien dewasa.<sup>274</sup>

Formulasi lepas lambat (ER)

Penyerapan tablet ER lebih lambat, dengan  $t_{max}$  4 jam setelah pemberian secara oral. Bioavailabilitas tablet ER oral hampir 100%. Pemberian tunggal dosis yang setara dosis harian pada kondisi puasa (misalnya, dua tablet ER 500 mg sekali sehari dibandingkan dengan satu tablet IR 500 mg dua kali sehari), diperoleh  $C_{max}$  dan AUC yang sebanding dengan tablet IR. Asupan makanan tinggi lemak, tinggi kalori sebelum pemberian tablet ER menghasilkan  $C_{max}$  yang lebih tinggi dan  $t_{max}$  rata-rata yang lebih lama;  $t_{max}$  menjadi 2 jam lebih lama bila diberikan bersama

makanan. Farmakokinetika ER levetiracetam bersifat linier dan proporsional dengan dosis pada kisaran dosis 1.000-3.000 mg/hari pada pasien dewasa.<sup>274</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

1) Tablet

Minimal 12 subjek<sup>23</sup>

2) *Extended-release* tablet

Minimal 14 subjek<sup>275</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23</sup>

f. Waktu Sampling

1) Tablet

Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>23</sup>

2) *Extended-release* tablet

Pada sebelum pemberian obat; jam ke-0,5; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12;

16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>275</sup>

g. *Washout Period*

1) Tablet

Minimal 3 hari<sup>8</sup>

2) *Extended-release* tablet

1 minggu<sup>275</sup>

h. Analit

Senyawa induk levetiracetam<sup>23</sup>

i. LLoQ

1) Tablet: 430 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>8</sup>

2) *Extended-release* tablet: 100 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>275</sup>

## 5. Phenytoin (Kapsul)

a. Farmakodinamika

Efek antikonvulsan phenytoin yaitu dengan membatasi dan mengurangi penyebaran aktivitas kejang namun tidak meningkatkan ambang kejang. Phenytoin kurang efektif terhadap kejang yang diinduksi oleh obat atau yang diinduksi oleh elektrokonvulsif. Efek antikonvulsan fenitoin dimediasi melalui efek pada saluran natrium pada membran sel saraf. Efek antikonvulsan phenytoin dengan sedasi SSP yang lebih sedikit daripada fenobarbital.<sup>276</sup>

- b. Farmakokinetika  
 $C_{\max}$ : 7,5 – 20  $\mu\text{g/ml}$   
 $t_{\max}$ : 4 – 12 jam (bentuk sediaan kapsul, *Extended Release*); 1,5 – 3 jam (tablet, *chewable/suspensi*). Kecepatan absorpsi juga tergantung dari dosis yang diberikan, misal pada pemberian 200 mg diperoleh  $t_{\max}$  1-2 jam.<sup>27,276</sup>  
Urin  $t_{1/2}$ : 22 jam (bentuk sediaan tablet) dan 14 jam (bentuk sediaan *chewable*).  
Ikatan pada protein plasma tinggi.  
Phenytoin dieliminasi melalui empedu sebagian besar dalam bentuk metabolit tidak aktif.<sup>27</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>27</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>27</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>27</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9;10; 12; 16; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat (18

titik)<sup>27</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>27</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk phenytoin<sup>27</sup>
- i. LLoQ  
40 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>27</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>277</sup>

## 6. Pregabalin (Kapsul)

- a. Farmakodinamika  
Pregabalin adalah analog struktural asam *gamma-aminobutyric* (GABA) dan memiliki sifat ansiolitik, analgesik, dan antiepilepsi. Pregabalin secara struktural terkait dengan gabapentin, tetapi pregabalin menunjukkan potensi yang lebih besar daripada gabapentin pada gangguan nyeri dan kejang (3 hingga 10 kali lebih kuat dalam penelitian pada hewan).<sup>278</sup>
- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas oral pregabalin adalah 90% dan tidak tergantung pada dosis. Pregabalin menunjukkan Farmakokinetika linier. Median  $t_{\max}$  untuk

formulasi lepas cepat adalah 0,7 jam (0,7-1,5 jam), dan untuk tablet lepas lambat adalah 8 jam (5-12 jam). Setelah pemberian berulang secara oral, kadar tunak tercapai 1 - 2 hari untuk sediaan lepas cepat dan 2 hingga 3 hari untuk formulasi pelepasan yang diperpanjang (*extended-release*). Makanan menunda kecepatan namun bukan jumlah absorpsi.  $t_{1/2}$  eliminasi: 6 jam. Vd: 0,5 L/kg<sup>278</sup>  
Ikatan dengan protein plasma: tidak terikat pada protein plasma<sup>278</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>279,280</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 20 subjek<sup>280</sup>

e. Jenis Sampel Biologi

Plasma<sup>280</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; dan 36 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>280</sup>

- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>280,281</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pregabalin<sup>281</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/mL untuk dosis 150 mg<sup>280</sup>

## 7. Topiramate (Tablet Salut Selaput)

- a. Farmakodinamika  
Topiramate memiliki beberapa mekanisme aksi. Pertama, topiramate mengurangi durasi kelainan lepas muatan (*discharge*) pada sistem saraf pusat dan jumlah potensial aksi dalam setiap *discharge*, hal ini disebabkan karena terhambatnya saluran natrium yang sensitif terhadap tegangan. Kedua, topiramate meningkatkan aktivitas neurotransmitter penghambat *gamma-aminobutyrate* (GABA) pada reseptor GABA-A. Ketiga, topiramate menghambat transmisi rangsang dengan melawan kemampuan kainate untuk mengaktifkan kainate/AMPA (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid*; *non-NMDA*) subtype reseptor asam amino (glutamat).<sup>282</sup>

- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian Topiramat 400 mg

secara oral, diperoleh  $t_{\max}$  2 jam,  $t_{1/2}$  21 jam (setelah pemberian tunggal atau berulang). Farmakokinetika topiramate linier proporsional dengan peningkatan dosis (200 – 800 mg/hari).<sup>283</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>284</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>284</sup>  
Catatan:  
Mengingat terdapat risiko teratogenik, disarankan uji bioekivalensi dilakukan pada subjek laki-laki sehat.<sup>285</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>285</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7; 9; 12; 16, 24; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>284</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>284</sup>



- h. Analit  
Senyawa induk topiramate<sup>284</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 50 mg<sup>284</sup>

### **AntiParkinson**

#### **8. Levodopa/Benserazide (Tablet)**

##### a. Farmakodinamika

Levodopa merupakan prekursor metabolik dopamin. Pada penyakit Parkinson, dopamin banyak berkurang di striatum, pallidum, dan substansia nigra di sistem saraf pusat (SSP). Pemberian levodopa untuk memfasilitasi peningkatan kadar dopamin di area tersebut. Metabolisme levodopa menjadi dopamin terjadi melalui enzim dopa dekarboksilase, meskipun metabolisme tersebut juga dapat terjadi pada jaringan ekstraserebral. Benserazide dihidroksilasi menjadi trihidroksibenzilhidrazin di mukosa usus dan hati dan sebagai inhibitor kuat asam amino aromatik dekarboksilase, metabolit trihidroksibenzilhidrazin dari benserazid inilah yang terutama melindungi levodopa melawan dekarboksilasi menjadi dopamin di usus dan juga di seluruh tubuh di luar sawar darah-otak.<sup>286</sup>

- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian obat diperoleh  $t_{\max}$  1 jam dan  $t_{1/2}$  benserazid: 1,5 jam. Ikatan protein Benserazide: 0%. Benserazid diekresikan secara cepat dalam bentuk metabolit dalam waktu 6 jam setelah pemberian obat.<sup>286</sup>
- c. Desain  
Dua arah, menyilang, acak, dalam kondisi Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 32 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; dan 10 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>18</sup>
- h. Analit

Senyawa induk levodopa<sup>8</sup>

- i. LLoQ  
25 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>18</sup>

## 9. Pramipexole

### a. Farmakodinamika

Pramipexole adalah agonis dopamin nonergot dengan spesifisitas in vitro relatif tinggi dan aktivitas intrinsik penuh pada subfamili D2 dari reseptor dopamin, berikatan dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap D3 daripada sub tipe reseptor D2 atau D4.<sup>287</sup>

### b. Farmakokinetika

#### 1) *Extended-Release (ER) Tablet*

Pramipexole memiliki Farmakokinetika linier pada rentang dosis klinis. Pramipexole ER,  $t_{\max}$ : 6 jam, pemberian bersama makanan tidak berpengaruh pada nilai AUC namun meningkatkan  $C_{\max}$  sebanyak 20% dan penundaan  $t_{\max}$  hingga 2 jam dibandingkan jika diberikan pada kondisi puasa.<sup>287</sup>

#### 2) Tablet

Waktu paruh terminal ( $t_{1/2}$ ) sekitar 8 jam pada subjek muda yang sehat dan sekitar 12 jam pada subjek lanjut usia. *Steady-state* dicapai dalam 2 hari pemberian dosis.<sup>288</sup>

$t_{\max}$  pramipexole sekitar 2 jam.  
Pemberian obat bersama makanan  
dapat meningkatkan  $t_{\max}$  hingga 1 jam.

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>289</sup>

d. Jumlah Subjek

1) *Extended-Release (ER) Tablet*  
Minimal 16 subjek<sup>289</sup>

2) Tablet  
Minimal 14 subjek<sup>290</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>291,292</sup>

f. Waktu Sampling

1) *Extended-Release (ER) Tablet*  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 14; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>289</sup>

2) Tablet  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>290</sup>

- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>289,290</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pramipexole<sup>289,291,292</sup>
- i. LLoQ
  - 1) *Extended-Release (ER) Tablet*  
25 pg/mL untuk dosis 0,75 mg<sup>289</sup>
  - 2) Tablet  
18,8 pg/mL untuk dosis 0,25 mg<sup>12</sup>

## **Antipsikotik**

### **10. Aripiprazole**

- a. Farmakodinamika  
Efektivitas aripiprazole pada skizofrenia dan gangguan bipolar I dimediasi melalui kombinasi agonis parsial pada dopamin D2 dan reseptor serotonin 5-HT1A dan antagonisme reseptor serotonin 5-HT2A. Aripiprazole menunjukkan afinitas pengikatan sedang pada *site reuptake* serotonin.<sup>293</sup>
- b. Farmakokinetika  
Aripiprazole diabsorbsi dengan baik, dengan  $t_{\max}$  3-5 jam. Bioavailabilitas oral absolut aripiprazole tablet adalah 87%.  
volume distribusi 4,9 L/kg  
 $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata aripiprazole adalah

75 jam pada orang dengan metabolisme ekstensif CYP2D6 dan 146 jam pada orang dengan metabolisme CYP2D6 yang buruk.<sup>293</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>294,295</sup>

d. Jumlah Subjek

1) Tablet

Minimal 20 subjek<sup>294</sup>

2) *Orodispersible tablet*

Minimal 26 subjek<sup>295</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>294,295</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>295</sup>

g. *Washout Period*

4 minggu<sup>295</sup>

h. Analit

Senyawa induk aripiprazole<sup>294,295</sup>

- i. LLoQ  
1,49 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>295</sup>
- j. Catatan Tambahan
  - 1) Berdasarkan data literatur, uji bioekivalensi aripiprazole 30 mg pada subjek sehat dapat menimbulkan efek samping yang mengancam jiwa (*acute laryngeal dystonia*) dan sulit ditoleransi terutama pada dosis 15-30 mg sehingga meningkatkan subjek *dropout* karena efek samping yang timbul.
  - 2) Subjek dengan usia dibawah 35 tahun dilaporkan berisiko 15 kali lebih tinggi mengalami *neuroleptic-induced dystonia* dibandingkan kelompok usia 60-80 tahun. Tingkat kejadian *dystonia* jarang terjadi pada usia  $\geq 45$  tahun.
  - 3) Untuk meminimalkan risiko kejadian efek samping pada uji bioekivalensi aripiprazole, direkomendasikan untuk menerapkan prosedur keamanan bagi subjek sebagai bentuk pencegahan.<sup>296</sup>

## 11. Clozapine (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Clozapine merupakan senyawa antipsikotik yang berbeda dari antipsikotik klasik. Pada studi farmakologi, clozapine tidak menginduksi katalepsi atau menghambat perilaku stereotip yang diinduksi apomorphine atau

amphetamine. Aktivitas Clozapine menunjukkan penghambatan lemah terhadap reseptor dopamin pada reseptor D1, D2, D3 dan D5, namun menunjukkan potensi tinggi pada reseptor D4, selain efek anti-alfa-adrenergik, antikolinergik, antihistaminik, dan penghambat reaksi gairah yang kuat. Clozapine juga telah terbukti memiliki sifat antiserotoninerjik.<sup>297</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian secara oral, clozapine diabsorbsi 90% sampai 95%. Tingkat absorpsi clozapine tidak dipengaruhi oleh makanan. Clozapine sekitar 95% terikat pada protein plasma. Metabolit desmethyl yang diketahui aktif dengan aktivitas farmakologis mirip clozapine, tetapi jauh lebih lemah dan durasi yang singkat.

$t_{1/2}$  terminal rata-rata 12 jam (kisaran: 6-26 jam). Setelah pemberian clozapine 75 mg dosis tunggal, diperoleh  $t_{1/2}$  terminal rata-rata 7,9 jam; meningkat menjadi 14,2 jam ketika tercapai kondisi tunak pada pemberian dosis harian 75 mg selama minimal 7 hari.<sup>297</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence,*



*single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>298,299</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 26 subjek<sup>298,299</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>298,299</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 48 setelah pemberian obat (16 titik) <sup>298,299</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 minggu<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk clozapine<sup>298,299</sup>
- i. LLoQ  
2 ng/mL untuk dosis 25 mg<sup>8,300</sup>

## **12. Olanzapine (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Olanzapine adalah *antipsychotic agents* turunan thienobenzodiazepine. Obat ini secara kimia dan farmakologi sama dengan clozapine, tetapi berbeda secara farmakologi dengan *antipsychotic agents* lainnya (phenothiazines, butyrophenones),

sehingga dipertimbangkan sebagai *antipsychotic agents atypical* atau generasi kedua. Olanzapine merupakan antagonis monoaminergik selektif yang mempunyai afinitas tinggi, berikatan dengan reseptor: serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>6</sub>, (K<sub>i</sub>:4, 11 dan 5nM), dopamin D<sub>1-4</sub> (K<sub>i</sub>:11–31nM), histamin H<sub>1</sub>(K<sub>i</sub>: 7nM) dan reseptor adrenergik  $\alpha$ <sub>1</sub> (K<sub>i</sub>: 19 nM). Olanzapine merupakan antagonis dengan afinitas sedang untuk berikatan dengan reseptor serotonin 5HT<sub>3</sub> (K<sub>i</sub>:57 nM) dan muskarinik M<sub>1-5</sub> (K<sub>i</sub>:73, 96, 132, 32, dan 48 nM). Olanzapine terikat lemah dengan GABA, BZD, dan reseptor  $\beta$  adrenergik (K<sub>i</sub>>10  $\mu$ M).<sup>301</sup>

b. Farmakokinetika

$t_{\max}$ : 5 - 8 jam<sup>302</sup>

$t_{1/2}$  olanzapine tablet: 30 jam (21 - 54 jam).<sup>301</sup> Makanan tidak mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi olanzapine.<sup>301,302</sup> Setelah pemberian olanzapine secara oral pada subjek sehat, diperoleh rata-rata  $t_{1/2}$  eliminasi terminal yang bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin. Perbandingan  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata yaitu 51,8 jam pada lansia sehat (65 tahun ke atas) versus 33,8 jam subjek non-lansia, dan 36,7 jam subjek wanita versus 32,3 jam pada subjek pria.<sup>302</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>23</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>23</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; jam ke-1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 14; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>23</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 13 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk olanzapine<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,2 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>12</sup>

### **13. Quetiapine Fumarate**

- a. Farmakodinamika  
Quetiapine merupakan antipsikotik atipikal, sebagai antagonis untuk

beberapa reseptor dalam otak yaitu serotonin 5HT<sub>1A</sub> dan 5HT<sub>2</sub>, Dopamin D<sub>1</sub> dan D<sub>2</sub>, Histamin H<sub>1</sub>, adrenergik reseptor alpha 1 dan alpha 2. Mekanisme kerja pada kasus schizopherenia dimediasi oleh reseptor Dopamin D<sub>2</sub> dan 5HT<sub>2</sub>.<sup>303</sup>

b. Farmakokinetika

1) Tablet Salut Selaput

Quetiapine diabsorpsi dengan baik secara oral dan terdistribusi secara luas dalam tubuh dan sekitar 83% obat terikat pada protein plasma.  $t_{1/2}$  eliminasi quetiapine 6 - 7 jam dan norquetiapine 12 jam dengan  $t_{max}$  1,5 jam.<sup>303</sup>

2) *Extended-Release Tablet*

$t_{max}$  6 jam. Peningkatan  $C_{max}$  dan AUC yang signifikan secara statistik terjadi pada quetiapine *extended release* pada pemberian bersama makanan tinggi lemak (800 hingga 1.000 kalori), namun tidak demikian pada pemberian bersama makanan ringan (300 kalori). Oleh karena itu, quetiapine *extended-release* harus diberikan tanpa makanan atau hanya dengan makanan ringan.<sup>303</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa

(*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>304,305</sup>

- d. Jumlah Subjek
  - 1) Tablet salut selaput  
Minimal 26 subjek<sup>304</sup>
  - 2) *Extended-Release Tablet*  
Minimal 18 subjek<sup>305</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>304,305</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>304,305</sup>
- g. Washout Period  
1 minggu<sup>304,305</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk quetiapine<sup>304,305</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Tablet salut Selaput  
0,25 ng/mL untuk dosis 25 mg<sup>304</sup>
  - 2) *Extended-Release Tablet*  
4 ng/mL untuk dosis 200 mg<sup>305</sup>

j. Catatan Tambahan

- 1) Karena terdapat bukti tingginya tingkat kejadian penurunan kesadaran (*syncope*) pada subjek sehat yang diberikan quetiapine, direkomendasikan untuk melakukan tindakan keselamatan sebagai berikut:
  - a) Subjek harus tetap dalam posisi berbaring atau setengah terlentang dalam rentang waktu 15-30 menit setelah pemberian obat dan setidaknya selama 10 jam setelah pemberian obat.
  - b) Subjek hanya boleh bangun dengan bantuan selama periode ini, dan pada saat bangun pertama ketika periode ini berakhir. Ortostatis harus dinilai pada akhir periode 10 jam sebelum membiarkan subjek bangun tanpa bantuan.
- 2) Subjek lanjut usia sebaiknya dikecualikan dari uji bioekivalensi<sup>306</sup>

#### **14. Risperidone (Tablet)**

a. Farmakodinamika

Risperidone ialah antipsikotik derivat benzisoksazol. Risperidone termasuk dalam antipsikotik atipikal atau generasi kedua, karena efek pada sistem saraf pusatnya berbeda dari antipsikotik generasi pertama. Mekanisme kerja

risperidon belum diketahui dengan pasti, namun diperkirakan lebih kompleks dibandingkan antipsikotik lainnya dan kemungkinan melibatkan antagonis reseptor serotonergik pusat tipe 2 (5-HT<sub>2A</sub>) dan reseptor dopamin D<sub>2</sub> pusat.<sup>23</sup>

b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: 66% (*extensive metabolisers*), 82% (*slow metabolisers*).

$t_{\max}$ : 1–2 jam;  $t_{1/2}$ : 19 jam (*extensive metabolisers*), 16 jam (*poor metabolisers*), 24 jam (total). Metabolisme sebagian besar di hati menjadi metabolit 9-hidroksirisperidon yang merupakan bentuk aktif.<sup>23</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 20 subjek<sup>36</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-

10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 16, 24, 48, dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>23</sup>

- g. *Washout Period*  
Minimal 5 hari<sup>23</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk risperidone<sup>23</sup>
- i. LLoQ  
0,3 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>36</sup>

### **Antiansietas**

#### **15. Alprazolam**

- a. Farmakodinamika

Alprazolam adalah analog triazolo dari kelas 1,4-Benzodiazepine.<sup>1</sup> Benzodiazepin bekerja pada tingkat limbik, talamus, dan daerah hipotalamus dari SSP, dan dapat menghasilkan level depresi SSP yang diperlukan termasuk sedasi, hipnosis, relaksasi otot rangka, aktivitas antikonvulsan, dan koma. Tindakan obat ini dimediasi melalui *inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid* (GABA).<sup>307</sup>

- b. Farmakokinetika

Alprazolam mudah diserap setelah pemberian oral. Alprazolam didistribusikan secara luas dan 80%



terikat pada protein plasma, terutama pada serum albumin.  $t_{1/2}$  tablet lepas cepat alprazolam adalah 11,2 jam (kisaran: 6,3 hingga 26,9 jam).  $t_{1/2}$  tablet lepas lambat berkisar antara 11 hingga 16 jam.

Setelah pemberian tablet lepas cepat diperoleh  $t_{\max}$  1-2 jam.

Farmakokinetika tablet lepas lambat alprazolam mirip dengan tablet lepas cepat, kecuali bahwa tablet lepas lambat memiliki tingkat penyerapan yang lebih lambat dengan kadar konstan yang bertahan antara 5 dan 11 jam setelah pemberian dosis. Pemberian bersama makanan tidak berpengaruh pada nilai AUC dan  $t_{1/2}$ .<sup>307</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>23,308,309</sup>

d. Jumlah Subjek

12 subjek<sup>23</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>23</sup>

- f. Waktu Sampling
  - 1) Tablet lepas cepat  
Sebelum pemberian obat; menit ke-15, 30, 45 dan jam ke-1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 setelah pemberian obat.<sup>23</sup>
  - 2) Tablet lepas lambat  
Pada sebelum pemberian obat, pada 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>310</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 9 hari<sup>99</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk alprazolam<sup>23</sup>
- i. LLoQ
  - 1) Tablet lepas cepat: 0,4 ng/mL untuk dosis 1 mg<sup>23</sup>
  - 2) Tablet lepas lambat: 0,2 ng/mL untuk dosis 1 mg<sup>310</sup>

## 16. Clobazam (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Clobazam mempotensiasi neurotransmisi yang dimediasi *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA) dengan cara yang sama seperti golongan benzodiazepin lain pada reseptor GABA<sub>A</sub> yaitu dengan meningkatkan hambatan sinaptik yang dimediasi oleh

GABA.<sup>77</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral, Clobazam diserap dengan cepat dengan  $t_{\max}$  0,5 – 4,0 jam.

Pemberian tablet clobazam bersama makanan dapat memperlambat kecepatan absorpsi sekitar 1 jam namun Clobazam dapat diberikan dengan atau tanpa makanan.

Setelah pemberian dosis tunggal clobazam 20 mg, diperoleh  $C_{\max}$  222 – 709 ng/ml dan  $t_{\max}$  0,25 – 4 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi Clobazam 36 jam dan N-CLB 79 jam. Sekitar 80 – 90% dari clobazam terikat dengan protein plasma.<sup>311</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>312</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 24 subjek<sup>312</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>312</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-

15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48 dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>312</sup>

g. *Washout Period*  
Minimal 2 minggu<sup>312</sup>

h. Analit  
Senyawa induk clobazam<sup>312</sup>

i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>312</sup>

### **Hipnotik dan Sedatif**

#### **17. Clonazepam (Orodispersible Tablet)**

a. Farmakodinamika

Clonazepam memiliki sifat farmakologis yang khas dari obat golongan benzodiazepin. Clonazepam memiliki sifat sedatif, hipnotis, dan antikonvulsan. Sebagai antikonvulsan, obat ini digunakan untuk penatalaksanaan kejang motorik minor (kejang mioklonik) dan pada pasien tertentu dengan serangan kejang absan (*petit mal*) yang gagal terhadap terapi succinimides. Clonazepam mampu menekan lonjakan dan pelepasan gelombang pada kejang absan dan mengurangi frekuensi, amplitudo, durasi, dan penyebaran pelepasan pada kejang motorik minor.<sup>313</sup>

- b. Farmakokinetika  
Clonazepam dengan cepat dan hampir sepenuhnya diserap setelah pemberian oral dengan  $t_{\max}$  1-4 jam,  $t_{1/2}$  absorpsi 25 menit,  $t_{1/2}$  distribusi 0,5-1 jam dan  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata 30-40 jam dan tidak bergantung pada dosis.  
Bioavailabilitas absolut sekitar 90% dengan perbedaan besar antar individu. Ikatan protein plasma adalah 82-86%.<sup>313</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>314</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>314</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>314</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>314</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>314</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk clonazepam<sup>314</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>314</sup>

## **18. Estazolam (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Estazolam bekerja pada pusat tidur di otak yang mengatur fungsi fisiologi waktu tidur. Serupa dengan benzodiazepin lainnya, estazolam meningkatkan efek *inhibitor neurotransmitter*, asam gamma-aminobutyric (GABA) dengan mengikat reseptor benzodiazepine (BNZ) secara non-selektif di Sistem Saraf Pusat (SSP). Benzodiazepin berikatan dengan subunit gamma-2 pada saluran reseptor saluran ion GABA-klorida dan meningkatkan afinitas GABA untuk *site* tersebut. Pengikatan GABA ke *site* membuka saluran klorida yang menimbulkan hiperpolarisasi membran sel yang mencegah eksitasi sel lebih lanjut. Benzodiazepin menurunkan insomnia dengan mengurangi latensi tidur dan meningkatkan kontinuitas tidur dan total waktu tidur.<sup>315</sup>
- b. Farmakokinetika  
Estazolam mengalami metabolisme oksidatif ekstensif pada liver. Setelah

pemberian estazolam secara oral, diperoleh  $t_{1/2}$  eliminasi 10-24 jam (rata-rata 15 jam),  $t_{\max}$  2 jam (0,5-6 jam).<sup>315</sup>

- c. Desain studi  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>316</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>316</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>316</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>316</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>316</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk estazolam<sup>316</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>316</sup>

## 19. Zolpidem (Tablet Salut Selaput)

### a. Farmakodinamika

Zolpidem diindikasikan untuk pengobatan insomnia jangka pendek. Pengujian polisomnographi menunjukkan bahwa zolpidem menginduksi pola tidur yang sama dengan tidur fisiologis, yang menghasilkan tidak adanya atau sedikit efek pada pola tidur apabila dilakukan pemberhentian obat secara langsung/tiba-tiba. Zolpidem selektif kepada reseptor GABA  $\alpha 1$  dikarenakan afinitas yang tinggi untuk sub tipe ini.

Sub tipe  $\alpha 1$  berhubungan dengan sedasi. Senyawa ini diabsorpsi dengan cepat yang sangat cocok untuk menginduksi kantuk dengan cepat. Zolpidem dapat ditoleransi dengan baik pada dewasa dan lansia, ketika diberikan sesuai dengan dosis anjuran. Data yang ada menunjukkan, resiko penyalahgunaan atau ketergantungan adalah minimal.<sup>226</sup>

### b. Farmakokinetika

Bioavailabilitas: 70%;  $t_{max}$ : 0,5 – 3 jam;  $t_{1/2}$  1,7 – 2,5 jam. Ikatan dengan protein plasma 92%. Vd: 0,54 – 0,68 L/kg. Klirens plasma 0,26 L/jam/Kg.

Zolpidem diabsorpsi dengan cepat dari saluran pencernaan setelah pemberian oral. Obat ini menunjukkan Farmakokinetika yang linear dalam



rentang dosis terapeutik. Zolpidem dimetabolisme utamanya dengan sitokrom P450 isoenzim CYP3A4. Metabolit inaktif zolpidem diekskresi melalui urin 56% dan feses 37%, dan kurang dari 1% dibuang sebagai bentuk yang tidak berubah. Obat ini terdistribusi pada air susu ibu dan dapat melalui plasenta.<sup>226</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>36</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; dan 12 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>226</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk zolpidem<sup>226</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>226</sup>

## **Antidepresan**

### **20. Amitriptyline (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika

Amitriptyline adalah antidepresan trisiklik dan analgesik yang memiliki sifat antikolinergik dan obat penenang dengan mencegah *re-uptake* dan inaktivasi noradrenalin dan serotonin di terminal saraf. Mekanisme kerja lainnya juga mencakup pemblokiran saluran ion natrium, kalium, dan NMDA pada sumsum tulang belakang dan pusat.<sup>317</sup>

- b. Farmakokinetika

Setelah pemberian amitriptyline secara oral, diperoleh  $t_{maks}$  serum 4 jam ( $3,89 \pm 1,87$  jam; kisaran 1,93-7,98 jam). Pada pemberian dosis 50 mg secara oral, diperoleh rata-rata  $C_{max}$   $30,95 \pm 9,61$  ng/ml; kisaran 10,85 - 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; kisaran 39,06-164,52 nmol/l). Rata-rata bioavailabilitas oral absolut adalah 53% (dosis 10 mg). Setelah pemberian secara oral, amitriptyline diabsorpsi perlahan sehingga

kadar plasma maksimum tercapai setelah 1 sampai 5 (-8) jam. Waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2\beta}$ ) setelah pemberian peroral adalah sekitar 25 jam ( $24,65 \pm 6,31$  jam; kisaran 16,49-40,36 jam). Ikatan protein plasma sekitar 95%.<sup>317</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>318</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>318</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>318</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke- 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 14; 24; 36; 48 dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>318</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>318</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk amitriptyline<sup>318</sup>

- i. LLoQ  
0,3 ng/mL untuk dosis 25 mg<sup>99</sup>

## **21. Duloxetine (Tablet Salut Enterik)**

- a. Farmakodinamika  
Duloxetine menghambat *reuptake* serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE) dengan potensi penghambatan lebih besar terhadap 5-HT daripada NE. Serupa dengan inhibitor *reuptake* serotonin selektif (SSRI), duloxetine tidak memiliki aktivitas yang signifikan pada reseptor dopaminergik, histaminergik, muskarinik, alfa-1 adrenergik, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, atau reseptor opioid *in vivo* atau *in vitro*.<sup>319</sup>
- b. Farmakokinetika  
Duloxetine diberikan secara oral, didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. Duloxetine sangat terikat protein (lebih dari 90%). Duloxetine dimetabolisme oleh CYP2D6 dan CYP1A2 dengan  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata adalah 12 jam (kisaran: 8 - 17 jam) dan  $t_{max}$  6 jam setelah pemberian dosis. Makanan menunda  $t_{max}$  selama 6 - 10 jam dan dapat menurunkan AUC sebesar 10%.<sup>319</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa

(*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>320</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 28 subjek<sup>320</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>320</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48 dan 72 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>320</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>320</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk duloxetine<sup>320</sup>
- i. LLoQ  
1 ng/ml untuk dosis 30 mg<sup>320</sup>

## **22. Escitalopram (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Escitalopram adalah inhibitor selektif *re-uptake* serotonin (5-HT) dengan afinitas tinggi sebagai tempat berikatan primer. Escitalopram juga berikatan dengan *site* alosterik pada transporter serotonin, dengan afinitas 1000 kali lipat lebih

rendah. Modulasi alosterik dari transporter serotonin meningkatkan ikatan escitalopram pada tempat ikatan primer, menghasilkan penghambatan *re-uptake* serotonin yang lebih lengkap.<sup>321</sup>

b. Farmakokinetika

Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. *Mean t<sub>max</sub>* adalah 4 jam setelah pemberian berulang obat. Bioavailabilitas absolut rasemat citalopram adalah 80%. Volume distribusi setelah pemberian oral adalah 12-26 L/Kg. Ikatan protein plasma <80% untuk escitalopram dan metabolitnya. Setelah pemberian obat oral berulang diperoleh  $t_{1/2}$  30 jam dan klirens 0,6 L/min.<sup>321</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>322</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek<sup>322</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>322</sup>

- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 9; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>322</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>322</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk escitalopram<sup>322</sup>
- i. LLoQ  
0,1 ng/ml untuk dosis 10 mg<sup>322</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Subjek wanita tidak boleh dalam keadaan hamil atau menyusui, dan menerapkan *abstention* atau penggunaan kontrasepsi selama uji BE.<sup>323</sup>

## 23. Fluoxetine (Kapsul)

- a. Farmakodinamika  
Fluoxetine secara selektif menghambat pengambilan kembali serotonin di neuron SSP dengan efek minimal atau tanpa efek pada pengambilan kembali norepinefrin atau dopamin. Itu juga tidak secara signifikan mengikat reseptor  $\alpha$ -adrenergik, kolinergik, atau histamin.<sup>324</sup>
- b. Farmakokinetika

Fluoxetine diabsorbsi dengan baik dari saluran pencernaan dengan  $t_{\max}$  6-8 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi fluoxetine 1-3 hari (penggunaan akut); 4-6 hari (penggunaan kronis); norfluoxetine 9,3 (kisaran: 4-16) hari.<sup>324</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>325</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>325</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>325</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>325</sup>
- g. *Washout Period*  
3 minggu<sup>325</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk fluoxetine<sup>325</sup>



- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 20 mg<sup>325</sup>

## **24. Mirtazapine (Tablet Salut Selaput)**

### **a. Farmakodinamika**

Mirtazapine adalah antagonis  $\alpha_2$  presinaptik aktif sentral, yang meningkatkan neurotransmisi noradrenergik dan serotonergik sentral. Peningkatan neurotransmisi serotonergik secara khusus dimediasi melalui reseptor 5-HT<sub>1</sub>, karena reseptor 5-HT<sub>2</sub> dan 5-HT<sub>3</sub> diblokir oleh mirtazapine. Kedua enansiomer mirtazapine diperkirakan berkontribusi pada aktivitas antidepresan, enansiomer S(+) dengan memblokir reseptor  $\alpha_2$  dan 5-HT<sub>2</sub> dan enansiomer R(-) dengan memblokir reseptor 5-HT<sub>3</sub>.<sup>326</sup>

### **b. Farmakokinetika**

Mirtazapine memiliki Farmakokinetika yang linier sesuai rentang dosis yang direkomendasikan. Setelah pemberian obat secara oral, mirtazapine diabsorpsi secara cepat dengan bioavailabilitas sebesar 50%, dengan  $t_{\max}$  sekitar 2 jam. Ikatan dengan protein plasma sebesar 85%. Rata-rata  $t_{1/2}$  eliminasi 20-40 jam dengan  $t_{1/2}$  lebih lebih panjang hingga 65 jam.<sup>326</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>327</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 26 subjek<sup>327</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>327</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>327</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>327</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk mirtazapine<sup>327</sup>
- i. LLoQ  
0,2 ng/mL untuk dosis 30 mg<sup>327</sup>

## **Anti Demensia**

### **25. Donepezil (Tablet)**

#### **a. Farmakodinamika**

Donepezil merupakan penghambat asetilkolinesterase spesifik dan reversibel, yang merupakan kolinesterase utama di otak. Donepezil HCl secara *in vitro* lebih dari 1000 kali lebih poten sebagai penghambat enzim asetilkolinesterase dibandingkan dengan *butyrylcholinesterase*, enzim yang ada di luar sistem saraf pusat.<sup>328</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

Setelah pemberian oral donepezil, diperoleh  $t_{\max}$  3 - 4 jam.  $t_{1/2}$  terminal 70 jam.

Kadar donepezil dalam plasma dan area di bawah kurva meningkat sebanding dengan dosis. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi donepezil. Ikatan pada protein plasma manusia (95%).<sup>328</sup>

#### **c. Desain**

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>329</sup>

- d. Jumlah Subjek
  - 1) Tablet  
Minimal 14 subjek<sup>329</sup>
  - 2) *Orodispersible tablet*  
Minimal 20 subjek<sup>330</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>329</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20; 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>8</sup>
- g. *Washout Period*  
3 minggu<sup>8,329-331</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk donepezil<sup>115-117</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>8</sup>

## **26. Memantine (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Memantine adalah antagonis reseptor NMDA tidak kompetitif yang bergantung pada tegangan dan afinitas sedang. Memantine memodulasi efek peningkatan kadar tonik glutamat secara patologis

yang dapat menyebabkan disfungsi neuron.<sup>332</sup>

- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas absolut Memantine 100%.  $t_{\max}$  3-8 jam. Absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Memantine terikat dengan protein plasma sekitar 45%.  $t_{1/2}$  akhir 60-100 jam. Linearitas: Farmakokinetika linear pada rentang dosis 10-40 mg.<sup>332</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>333</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>333</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>333</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48 dan 72 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>333</sup>
- g. *Washout Period*  
5 minggu<sup>333</sup>

- h. Analit  
Senyawa induk memantine<sup>333</sup>
- i. LLoQ  
0,25 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>333</sup>

## **Psikostimulan**

### **27. Methylphenidate (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Methylphenidate adalah rasemat yang terdiri dari campuran 1:1 d-methylphenidate (d-MPH) dan l-methylphenidate (l-MPH). Methylphenidate adalah stimulan SSP ringan dengan efek yang lebih menonjol pada aktivitas mental daripada aktivitas motorik. Efek stimulant dari Methylphenidate diduga karena penghambatan *reuptake* dopamin di striatum, tanpa memicu pelepasan dopamin.<sup>334</sup>
- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian obat secara oral, diperoleh bioavailabilitas absolut  $22 \pm 8\%$  untuk d-enantiomer dan  $5 \pm 3$  untuk l-enantiomer. Pemberian bersama makanan tidak berpengaruh pada absorpsi.  $C_{\max}$  40 nmol/L (11 ng/ml) dengan  $t_{\max}$  1-2 jam setelah pemberian obat. Nilai AUC dan  $C_{\max}$  proporsional terhadap dosis. Ikatan

dengan protein plasma rendah (10-33%).  
Rata-rata  $t_{1/2}$  eliminasi 2 jam.<sup>334</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>335</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 26 subjek<sup>335</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma <sup>335</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-20, 40; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; dan 12 setelah pemberian obat (15 titik)<sup>335</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>335</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk methylphenidate<sup>335</sup>
- i. LLoQ  
0,05 ng/mL untuk dosis 10 mg<sup>335</sup>

## **Terapi lainnya**

### **28. Pyridostigmine (Tablet Salut Selaput)**

#### **a. Farmakodinamika**

Pyridostigmine adalah penghambat kolinesterase reversibel, mencegah penghancuran asetilkolin oleh kolinesterase sehingga memungkinkan transmisi impuls saraf yang lebih bebas melintasi sambungan neuromuskuler. Pyridostigmine dapat menghasilkan blok depolarisasi bila diberikan di atas kisaran terapeutik yang direkomendasikan.<sup>336</sup>

#### **b. Farmakokinetika**

Absorpsi pyridostigmine buruk pada saluran pencernaan dengan bioavailabilitas absolut 10%-20%. Farmakokinetika pyridostigmine bersifat linier pada rentang dosis 30-60 mg. Setelah pemberian oral dosis tunggal pyridostigmine 30 mg dalam keadaan puasa, diperoleh nilai  $t_{max}$  adalah  $2,2 \pm 1$  jam. Setelah pemberian dosis berulang pyridostigmine (30 mg setiap 8 jam selama 21 hari), rata-rata kadar pyridostigmine pada keadaan tunak adalah sekitar seperempat dari kadar puncak setelah pemberian dosis tunggal.  $t_{1/2}$  eliminasi: 3 jam. Vd:  $19 \pm 12$  L.<sup>336</sup>



- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; dan 12 jam setelah pemberian obat (18 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk pyridostigmine<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
2 ng/ml untuk dosis 60 mg<sup>18</sup>

## **L. OBAT REUMATIK DAN GOUT**

### **1. Colchicine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika

Colchicine menurunkan proses produksi dan jumlah komponen sel (*downregulates*) pada beberapa jalur *pro*-inflamasi dan meningkatkan kadar mediator antiinflamasi yang terkait dengan artritis gout. Colchicine mencegah pembentukan mikrotubulus sehingga mengganggu aktivasi inflamasi, kemotaksis sel inflamasi berbasis mikrotubulus, pembentukan leukotrien dan sitokin, dan fagositosis. Aktivitas colchicine dapat mencegah aktivasi, degranulasi, dan migrasi neutrofil, sehingga mengganggu respon inflamasi terhadap deposisi kristal urat.<sup>337</sup>

b. Farmakokinetika

Colchicine diberikan secara oral dengan  $t_{1/2}$  distribusi dalam plasma 3 - 5 menit dan  $t_{1/2}$  eliminasi berkisar antara 1,7 - 31,2 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Setelah pemberian Colchicine pada orang dewasa sehat dalam keadaan puasa, diperoleh  $t_{max}$  serum 0,5-3 jam. Absorpsi pada usus atau resirkulasi bilier dapat menyebabkan terjadinya puncak konsentrasi serum kedua pada 3 - 36 jam setelah pemberian obat. Bioavailabilitas absolut dari colchicine oral adalah sekitar 45% dan ikatan protein plasma yang rendah (34% - 44%).<sup>337</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>8,338</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 20 subjek<sup>8</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>338</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2, 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>338</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 4 hari<sup>8,338</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk colchicine<sup>338</sup>
- i. LLoQ  
45 pg/mL untuk dosis 0,5 mg<sup>8,338</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>8,338</sup>

## 2. Febuxostat (Tablet Salut Selaput)

### a. Farmakodinamika

Febuxostat adalah turunan 2-arylthiazole dengan efek terapi menurunkan serum asam urat dengan menghambat bentuk teroksidasi dan tereduksi dari *xanthine oxidase* (XO). Pada kadar terapeutik, febuxostat tidak menghambat enzim lain yang terlibat dalam metabolisme purin atau pirimidin.<sup>339</sup>

### b. Farmakokinetika

Febuxostat terabsorpsi secara cepat (sekitar 84%) dengan  $t_{\max}$  1,0-1,5 jam. Setelah pemberian oral tunggal atau berulang pada dosis 80 dan 120 mg sekali sehari diperoleh nilai  $C_{\max}$  2,8-3,2  $\mu\text{g/mL}$ , and 5,0-5,3  $\mu\text{g/mL}$ . Setelah pemberian oral berulang dosis 80 mg sekali sehari atau dosis tunggal 120 mg dengan makanan tinggi lemak, terjadi penurunan  $C_{\max}$  sebesar 49% dan 38% dan penurunan AUC sebesar 18% dan 16%.<sup>339</sup>

### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>340</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 26 subjek<sup>340</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>340</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>340</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 2 hari<sup>340</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk febuxostat<sup>340</sup>
- i. LLoQ  
100 ng/mL untuk dosis 80 mg<sup>340</sup>

## **M. OBAT ANEMIA DAN GANGGUAN DARAH LAIN**

### **1. Deferasirox (*Dispersible Tablet*)**

- a. Farmakodinamika  
Deferasirox adalah *chelator* oral aktif yang sangat selektif untuk besi (III). Deferasirox adalah ligan tridentat yang mengikat besi dengan afinitas tinggi dengan rasio 2:1. Deferasirox meningkatkan ekskresi besi, terutama di feses. Deferasirox memiliki afinitas yang rendah terhadap seng dan

tembaga, dan tidak menyebabkan kadar serum yang rendah secara konstan dari logam tersebut.<sup>341</sup>

b. Farmakokinetika

Deferasirox sangat terikat pada protein plasma (99%) dengan bioavailabilitas absolut (AUC) deferasirox (formulasi tablet terdispersi) adalah sekitar 70% dibanding intravena. Nilai paparan total (AUC) dua kali lipat lebih tinggi saat dikonsumsi bersama dengan sarapan tinggi lemak (kandungan lemak >50% kalori) dan sekitar 50% saat dikonsumsi bersamaan dengan sarapan standar. Bioavailabilitas (AUC) deferasirox cukup meningkat (sekitar 13 sampai 25%) bila diminum 30 menit sebelum makan dengan kandungan lemak normal atau tinggi.

Setelah pemberian oral Deferasirox (formulasi tablet terdispersi), diperoleh  $t_{max}$  sekitar 1,5 - 4 jam.  $t_{1/2}$  eliminasi rata-rata 8 - 16 jam.<sup>341</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>342</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>342</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>342</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5;  
1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36;  
48 dan 60 setelah pemberian obat (17  
titik)<sup>342</sup>
- g. *Washout Period*  
8 hari<sup>8</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk deferasirox<sup>342</sup>
- i. LLoQ  
100 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>342</sup>

## **2. Deferiprone (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Deferiprone adalah agen pengkhelat (*chelating agent*) dengan afinitas terhadap ion besi (besi III). Deferiprone berikatan dengan ion besi untuk membentuk kompleks netral 3:1 (deferiprone:besi) yang stabil pada kisaran nilai pH yang luas. Deferiprone memiliki afinitas pengikatan yang lebih rendah untuk logam lain seperti tembaga, aluminium dan seng dibanding

besi.<sup>343</sup>

b. Farmakokinetika

Deferiprone dengan cepat diserap dari saluran pencernaan bagian atas. Setelah pemberian deferiprone dosis tunggal pada kondisi puasa, diperoleh  $t_{\max}$  1 jam dan  $t_{1/2}$  eliminasi 1,8 jam untuk deferiprone dan 2,5 jam untuk metabolit glucuronide. Setelah pemberian deferiprone dosis tunggal yang diberikan bersama makanan, diperoleh  $t_{\max}$  2 jam.<sup>343</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>344</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 26 subjek<sup>344</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>344</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; dan 12 setelah pemberian obat (16 titik).<sup>344</sup>



- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>344</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk deferiprone<sup>344</sup>
- i. LLoQ  
100 ng/mL untuk dosis 500 mg<sup>344</sup>

## **N. ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS**

### **1. Capecitabine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Capecitabine diubah menjadi fluorouracil melalui serangkaian reaksi enzimatik. Sel normal dan sel tumor memetabolisme fluorouracil menjadi 5-fluoro-2-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) dan 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). FdUMP dan kofaktor folat, 5,10-methylenetetrahydrofolate, berikatan dengan thymidylate synthase (TS) untuk membentuk kompleks terner yang terikat secara kovalen. Pengikatan ini menghambat pembentukan timidilat dari urasil sehingga menyebabkan penurunan dTTP, dan menghambat pembelahan sel. Selama sintesis RNA, enzim transkripsi nukleat dapat menggabungkan FUTP sebagai pengganti uridin trifosfat (UTP) sehingga mengganggu proses

pembentukan RNA dan sintesis protein.<sup>345</sup>

b. Farmakokinetika

$t_{1/2}$  eliminasi capecitabine dan fluorouracil sekitar 0,75 jam, berbeda dengan senyawa induknya, nukleotida intraseluler FdUMP dan FUTP memiliki waktu paruh yang lebih Panjang.  $t_{max}$  capecitabine sekitar 1,5 jam, dengan  $t_{max}$  fluorouracil sekitar 2 jam. Makanan menurunkan tingkat absorpsi capecitabine, dengan rata-rata penurunan 60%  $C_{max}$  dan 35% AUC. Sama halnya fluorouracil dengan penurunan rata-rata 43%  $C_{max}$  dan 21% AUC. Variabilitas antar pasien dalam  $C_{max}$  dan AUC fluorouracil lebih besar dari 85%.<sup>345</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>346</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 60 subjek<sup>346</sup>

e. Jenis Sampel Biologik

Plasma<sup>346</sup>

f. Waktu Sampling

Sebelum pemberian obat; pada menit ke-

10; 20; 30; 40; 50; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; dan 6 jam setelah pemberian obat (16 titik)<sup>346</sup>

- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>346</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk capecitabine<sup>346</sup>
- i. LLoQ  
Capecitabine 5 ng/mL dan untuk 5-FU 100 ng/ml (jika metabolit akan diperiksa)<sup>346</sup>
- j. Catatan Tambahan  
Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index (NTI)*<sup>108</sup>

## **2. Imatinib (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Imatinib adalah penghambat protein-tirosin kinase, yang secara potensial menghambat wilayah gugus *breakpoint-Abelson (Ber-Ab))* tirosin kinase pada tingkat in vitro, seluler, *in-vivo*. Senyawa ini secara selektif menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada garis sel positif Bcr-Abl serta sel leukemia dari CML positif kromosom Philadelphia dan pasien leukemia limfoblastik akut (ALL).<sup>347</sup>

- b. Farmakokinetika  
Bioavailabilitas absolut 98%. Koefisien variasi plasma AUC imatinib berkisar 40-60%. Pemberian bersama makanan tinggi lemak, menurunkan 11%  $C_{\max}$  dan perpanjangan  $t_{\max}$  sebanyak 1,5 jam dengan penurunan AUC sebesar 7,4% dibanding dengan pemberian obat pada kondisi puasa. Ikatan dengan protein plasma 99%.  
Setelah pemberian imatinib oral pada subjek sehat diperoleh,  $t_{1/2}$  18 jam. Peningkatan mean AUC linier dengan peningkatan dosis dan proporsional pada kisaran 25-1000 mg.<sup>347</sup>
- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>348</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 14 subjek<sup>348</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>348</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5;

6; 9; 12; 16; 24; 48; dan 72 jam setelah pemberian obat (17 titik)<sup>348</sup>

- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>348</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk imatinib<sup>348</sup>
- i. LLoQ  
10 ng/mL untuk dosis 100 mg<sup>348</sup>
- j. Catatan tambahan
  - 1) Agar dicantumkan dalam protokol, setelah uji BE perlu dilakukan pemeriksaan *Carsino embrionic antigen* (CEA)<sup>348</sup>
  - 2) Agar dicantumkan pada *informed consent* bahwa obat uji merupakan obat untuk kanker dan bersifat toksik terhadap sel.<sup>8</sup>

## **O. OBAT GANGGUAN NEUROMUSKULER**

### **1. Tizanidine (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Tizanidine adalah agonis reseptor alfa-adrenergik di dalam sistem saraf pusat pada supra-spinal dan tulang belakang. Aktivitas antispasmodik tizanidine dihasilkan dari agonisme pada reseptor alfa<sub>2</sub> pra-sinaptik sentral. Respon terhadap agonisme pada reseptor ini

adalah penurunan pelepasan asam amino yang menyebabkan penghambatan neuron motorik tulang belakang.<sup>349-351</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral tizanidine 4 mg kapsul/tablet pada subjek sehat dalam keadaan puasa diperoleh bioavailabilitas sebesar 40%<sup>349,350</sup>,  $t_{\max}$  1 jam<sup>349,350</sup>,  $t_{1/2}$  2 jam (untuk dosis 4 mg<sup>349</sup>; 2-4 jam untuk dosis 2 mg<sup>350</sup>). Ikatan dengan protein plasma 30%.<sup>349,350</sup>

c. Desain

- 1) Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>352</sup>
- 2) *Single dose, partial replicate design, under fasting condition*<sup>352</sup>
- 3) *Single dose, full replicate design, under fasting condition*<sup>352</sup>

d. Jumlah Subjek

- 1) Jika menggunakan desain *studi two ways, cross over* dibutuhkan 52 subjek;<sup>352</sup>
- 2) Jika menggunakan desain studi *partial replicate* dibutuhkan 27 subjek; atau<sup>352</sup>
- 3) Jika menggunakan desain studi *full replicate* 18 subjek.<sup>352</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>352</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-15; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16, dan 24 setelah pemberian obat (16 titik)<sup>352</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>352</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk tizanidine<sup>352</sup>
- i. LLoQ  
0,025 ng/mL untuk dosis 2 mg<sup>352</sup>

## **P. Terapi lainnya**

### **1. Ivermectin (Tablet)**

- a. Farmakodinamika  
Ivermectin secara selektif dan afinitas tinggi terhadap kanal ion *glutamate-gated chloride* yang ada di dalam sel saraf dan otot invertebrata. Pengikatan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel terhadap ion klorida dengan hiperpolarisasi sel saraf atau otot, mengakibatkan kelumpuhan dan kematian parasit.<sup>353</sup>

- b. Farmakokinetika  
Setelah pemberian oral, ivermectin diserap dengan baik dengan kadar plasma sebanding dengan dosis dan diperoleh  $t_{1/2}$  16 - 28 jam.<sup>353</sup>
- c. Desain  
*Single dose, full replicate design, under fasting condition*<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 19 subjek (*full replicate*) atau 27 subjek (*partial replicate*)<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologi  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48; dan 72 setelah pemberian obat (18 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
2 minggu<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ivermectin B1a<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
0,5 ng/mL untuk dosis 12 mg<sup>18</sup>



## 2. Cycloserine (Kapsul)

### a. Farmakodinamika

Cycloserine berkerja dengan menghambat reaksi yang melibatkan D-alanin pada sintesis dinding sel bakteri. Penggunaan media bebas D- alanin menunjukkan bahwa antibiotik ini menghambat pertumbuhan *enterococci*, *E. coli*, *S. aureus*, *Nocardia species*, dan *Chlamydia* *secara invitro*.<sup>195</sup>

### b. Farmakokinetika

Cycloserine diserap dengan cepat dari saluran pencernaan setelah pemberian oral. Setelah pemberian oral 250 mg dua kali sehari diperoleh:

$t_{\max}$  : 4 - 8 jam,

$C_{\max}$  : 25- 30  $\mu\text{g/mL}$ .

Korelasi level plasma dengan dosis tidak selalu konsisten. Kadar dalam larutan *cerebrospinal*, *pleural*, *fetal blood*, dan ASI ditemukan dalam serum. Jumlah yang dapat dideteksi ditemukan dalam cairan *ascitic*, *bile*, *sputum*, *lung* dan *lymph tissues*. Sekitar 65% dosis tunggal cycloserine dapat dideteksi dalam urin dalam 72 jam setelah pemberian oral. 35% sisanya merupakan metabolit. Laju ekskresi maksimum terjadi 2 - 6 jam setelah pemberian, dengan sebanyak 50% obat dieliminasi dalam 12 jam ( $t_{1/2}$  eliminasi).

Informasi pustaka lain:

Pada pemberian secara oral 70% - 90% cycloserine diserap dengan cepat. Setelah pemberian obat 20 mg/kg pada anak-anak menunjukkan:

$C_{\max}$ : 20 - 35  $\mu\text{g/ml}$ ,

$t_{\max}$ : 3 - 4 jam.

Hanya jumlah kecil yang dapat terukur setelah 12 jam. Cycloserine didistribusi ke dalam cairan tubuh dan jaringan. Tidak terdapat blood-brain barrier terhadap obat, dan kadar CSF hampir sama dengan plasma. Cycloserine dengan cepat dan hampir seluruhnya diserap dari saluran pencernaan. Setelah pemberian obat 250 mg diperoleh:

$C_{\max}$  : 10  $\mu\text{g/ml}$ , meningkat 20 - 30  $\mu\text{g/ml}$  pada pengulangan dosis setiap 12 jam.

$t_{\max}$  : 3-4 jam,

$t_{1/2}$  : 10 jam, semakin panjang pada pasien gangguan ginjal

Cycloserine didistribusi secara luas di dalam jaringan tubuh dan cairan serebrospinal, plasenta dan air susu, menghasilkan kadar darah janin mendekati maternal serum. Sekitar 50% dari dosis 250 mg tunggal diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin dalam waktu 12 jam dan sekitar 70% diekskresikan dalam waktu 72 jam. Dalam jumlah kecil diekskresikan melalui feses, diasumsikan sisa dosis dimetabolisme

menjadi metabolit tak dikenal. Metabolit tersebut hilang melalui hemodialisis.

$t_{\max}$  Cycloserine 4 – 8 jam setelah pemberian obat. Sedangkan informasi pada PQT/MED  $t_{\max}$  3 jam setelah pemberian obat dalam kondisi puasa.  $t_{1/2}$  10 – 12 jam dan berdasarkan informasi PQT/MED  $t_{1/2}$  berkisar 18 jam<sup>195</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 24 subjek<sup>8,354</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>195</sup>
- f. *Waktu Sampling*  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-1; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36 setelah pemberian obat (17 titik)<sup>8,195</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 10 hari<sup>8,354</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk cycloserine<sup>195</sup>

- i. LLoQ  
5 ng/mL untuk dosis 250 mg<sup>354</sup>

### 3. Didanosin

- a. Farmakodinamika

Didanosin merupakan analog nukleosida purin untuk pengobatan infeksi HIV tipe 1 dan 2, retrovirus lainnya dan *Human T-cell Lymphotropic Virus*. Didanosin memasuki sel diperantarai transporter nukleosida dan mengalami fosforilasi oleh enzim seluler menjadi trifosfat, yaitu anabolit aktif yang berfungsi sebagai adenosin antivirus.<sup>77</sup>

- b. Farmakokinetika

Didanosin tidak tahan asam, terdegradasi pada pH lambung yang rendah. Buffer antasida digunakan dalam formulasi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.<sup>77,226</sup> Makanan dapat menurunkan bioavailabilitasnya sehingga didanosin harus diberikan minimal 30 menit sebelum atau 2 jam setelah makan.<sup>77,226</sup> Ikatan didanosin dengan protein plasma rendah (<5%), dan peningkatan kadarnya dalam plasma proporsional pada rentang dosis 50 – 400 mg.<sup>226</sup>

$t_{\max}$ : 1 jam (tablet kunyah atau serbuk); 2 jam (kapsul lepas tunda)<sup>226</sup>;  $t_{1/2}$  plasma:

1,5 jam<sup>226</sup>;  $t_{1/2}$  intraselular: 25 – 40 jam<sup>226</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>226</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226,355</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10 dan 12 setelah pemberian obat (13 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk didanosin<sup>226,355</sup>
- i. LLoQ  
20 ng/mL untuk dosis 400 mg<sup>226</sup>

#### **4. Eplerenone (Tablet Salut Selaput)**

- a. Farmakodinamika  
Eplerenone adalah antagonis reseptor

mineralokortikoid yang relatif selektif yang berikatan lemah pada reseptor androgen, glukokortikoid dan progesteron. Eplerenone mencegah pengikatan aldosteron, hormon kunci dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah dan patofisiologi penyakit kardiovaskular.<sup>356</sup>

b. Farmakokinetika

Setelah pemberian oral, diperoleh  $t_{\max}$  1,5 jam. Bioavailabilitas absolut tablet eplerenone 100 mg adalah 69%. Nilai  $C_{\max}$  dan AUC, proporsional terhadap dosis untuk dosis 25 - 100 mg dan kurang proporsional pada dosis di atas 100 mg. Ikatan protein plasma eplerenone adalah sekitar 50% dan terutama terikat pada glikoprotein asam alfa-1.  $t_{1/2}$  eliminasi eplerenone 3 - 6 jam.<sup>356</sup>

c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>357</sup>

d. Jumlah Subjek

Minimal 12 subjek<sup>357</sup>

- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>357</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10, 20, 30, 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; dan 16 setelah pemberian obat (16 titik).<sup>357</sup>
- g. *Washout Period*  
1 minggu<sup>357</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk eplerenone<sup>357</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/ml untuk dosis 50 mg<sup>357</sup>

## 5. Ethionamide (Tablet)

- a. Farmakodinamika  
Ethionamide dapat bekerja sebagai bakteriostatik atau bakteriosidal tergantung pada kadar obat dalam lokasi infeksi dan sensitivitas bakteri. Mekanisme kerja Ethionamide yaitu dengan menghambat sintesis peptida pada bakteri penyebab.<sup>195</sup>
- b. Farmakokinetika  
Ethionamide secara lengkap diabsorpsi setelah pemberian oral dan tidak mengalami *first pass metabolism*. Setelah

pemberian oral 250 mg pada subjek sehat diperoleh:

$C_{\max}$ : 2  $\mu\text{g/ml}$ ;  $t_{\max}$ : 2 jam. Kadar serum normal 1 – 5  $\mu\text{g/ml}$  umumnya tercapai 2 jam setelah pemberian obat dosis 250 – 500 mg. Kadar tersebut memperkirakan rentang terapetik obat ini yang memberikan probabilitas keberhasilan yang tinggi dan probabilitas toksisitas yang rendah.

Sekitar 30% obat ini berikatan dengan protein plasma. Terdistribusi luas dan cepat ke dalam jaringan dan cairan tubuh dengan kadar yang sama dengan dalam plasma dan organ. Kadar yang signifikan juga ditemukan pada cairan cerebrospinal.

Ethionamide dimetabolisme menjadi metabolit aktif dan inaktif, dimana 1% dari kadar diekskresikan sebagai bentuk bebas dalam urin. Metabolisme terjadi dalam liver menghasilkan 6 metabolit utama yaitu: 2-etilisonikoninamide, carbamoyl-dihidropiridin, thiocarbamoyl-dihidro-din, S-oxocarbamoyl dihidropiridin, 2-ethyl-thioisonicotinamide, dan ethionamide sulphoxide. Metabolit sulphoxide diketahui memiliki aktivitas *antimicrobial* untuk *Mycobacterium tuberculosis*.  $t_{1/2}$  plasma 2 jam.<sup>195</sup>

$C_{\max}$  ethionamide dicapai dalam waktu 1 jam setelah pemberian secara oral.  $C_{\max}$



berkisar 2,16 µg/ml (dosis tunggal 25 mg). Setelah pemberian oral 250 mg ethionamide diperoleh rata-rata  $t_{1/2}$  eliminasi adalah 1,92 jam (SD 0,27 jam)<sup>358</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>195</sup>
- d. JumlahSubjek  
Minimal 28 subjek<sup>195</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>195</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; dan pada jam ke-0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; dan 10 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>8</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>195</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk ethionamide<sup>195</sup>
- i. LLoQ  
50 ng/ml untuk dosis 250 mg<sup>195</sup>

## 6. Hydroxyurea (Kapsul)

### a. Farmakodinamika

Hydroxyurea menghalangi enzim reduktase ribonukleotida yang merupakan enzim pembatas kecepatan sintesis DNA. Enzim ini berperan mengubah ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP), yang sangat penting untuk sintesis dan perbaikan DNA. Ribonucleotide reductase terdiri dari dua subunit, M1 dan M2. Protein M2 adalah subunit katalitik dan mengandung kompleks besi nonheme. Konsentrasi seluler M2 bervariasi sepanjang siklus sel tetapi meningkat selama fase-S. Hidroksiurea menghambat reduktase ribonukleotida dengan mengikat subunit M2 dan mengganggu kompleks besi. Mengingat efek hidroksiurea dapat dibalik sebagian secara in vitro oleh *ferrous iron* dan agen pengkelat besi sehingga dapat meningkatkan sitotoksitas, kofaktor besi nonheme diperlukan untuk proses ini.<sup>359</sup>

### b. Farmakokinetika

Setelah pemberian obat secara oral diperoleh bioavailabilitas oral 85%-100%,  $t_{1/2}$  2-4 jam,  $t_{\max}$  1-4 jam. Nilai  $C_{\max}$  dan AUC meningkat dengan meningkatnya dosis.<sup>359</sup>

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>18</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,25; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 16; dan 24 setelah pemberian obat (16 titik).<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
2 hari<sup>18</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk hydroxyurea<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
0,25 µg/mL untuk dosis 500 mg<sup>18</sup>
- j. Catatan Tambahan
  - 1) Obat termasuk dalam kategori *Narrow Therapeutic Index* (NTI)<sup>360</sup>
  - 2) Pada kriteria inklusi ditambahkan

sebagai berikut: subjek wanita postmenopausal (*follicle-stimulating hormone* (FSH) dengan kadar 30 mIU/mL atau lebih tinggi, sekurang-kurangnya 12 bulan *amenorrhea*), usia tidak lebih dari 65 tahun.

- 3) Prosedur tindak lanjut dimulai setelah aktivitas uji terakhir dan diselesaikan dalam waktu 7 hari setelah pengambilan sampel darah terakhir. Prosedur ini mencakup pemeriksaan fisik, pemeriksaan tanda-tanda vital (tekanan darah, laju detak jantung, laju pernapasan, dan suhu tubuh), pengukuran tubuh (berat dan tinggi), EKG, dan uji laboratorium klinis (fungsi hati, fungsi ginjal, hematologi rutin, glukosa darah rutin, analisis urin rutin), serta evaluasi terhadap kejadian yang tidak diinginkan.<sup>18</sup>

## **7. Morphine Sulfate (*Extended Release Tablet*)**

### **a. Farmakodinamika**

Morfin adalah agonis reseptor mu-opiat yang kuat. Reseptor opiat termasuk OP1 (delta), OP2 (kappa), dan OP3 (mu). Secara klinis, stimulasi reseptor-mu menghasilkan analgesia, euforia, depresi pernapasan, miosis, penurunan motilitas gastrointestinal, sedasi, somnolen, dan ketergantungan fisik. Morfin

meningkatkan tonus pada segmen panjang otot longitudinal dan menghambat kontraksi propulsi otot sirkular dan longitudinal untuk menurunkan motilitas saluran cerna. Stimulasi reseptor Kappa juga menghasilkan analgesia, miosis, depresi pernafasan, serta, disforia dan beberapa efek psikomimetik (yaitu disorientasi dan/atau depersonalisasi).<sup>361</sup>

b. Farmakokinetika

Morfin oral lepas lambat memiliki onset kerja yang lebih lambat. Pada kondisi tunak (*steady state*), kadar serum maksimum lebih rendah dan kadar serum minimum lebih tinggi dibandingkan dengan morfin oral lepas cepat. Setelah pemberian obat lepas lambat tiap 24 jam diperoleh  $t_{\max}$  8 jam.

Studi menyilang, keadaan tunak, pada 2 produk morfin lepas lambat 30 mg yang diberikan setiap 12 jam selama 3 hari dengan *washout* 14 hari diperoleh:

- Rata-rata  $t_{\max}$  Morfin SR adalah 3,75+/- 1,21 jam dan obat komparator adalah 3,48+/-1,25 jam.
- Rata-rata  $C_{\max}$  adalah 22,61+/-5,83 ng/mL untuk Morfin SR dan 24,28+/-5,28 ng/mL untuk obat komparator
- Rata-rata  $C_{\min}$  adalah 11,06 +/-3,64 ng/mL untuk Morfin SR dan 9,23+/-

2,94 ng/mL untuk obat komparator.  
 $t_{1/2}$ : 1,5-2 jam. Pada beberapa studi dengan waktu sampling yang lebih Panjang,  $t_{1/2}$  mencapai 15 jam.

- c. Desain  
Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa/segera setelah makan (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting/fed condition*)<sup>18,362</sup>
- d. Jumlah Subjek  
Minimal 16 subjek<sup>18</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>18</sup>
- f. Waktu Sampling  
Pada sebelum pemberian obat; pada menit ke-15, 30, 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 36; dan 48 setelah pemberian obat (20 titik)<sup>18</sup>
- g. *Washout Period*  
5 hari<sup>12</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk morphine<sup>18</sup>
- i. LLoQ  
100 pg/mL untuk dosis 15 mg<sup>18</sup>

## 8. Stavudin (Kapsul)

### a. Farmakodinamika

Stavudin adalah suatu nukleosida timidin sintetik untuk melawan HIV-1 dan HIV-2. Setelah mengalami fosforilasi oleh enzim kinase selular menjadi stavudin trifosfat, terjadi penghambatan enzim reverse transcriptase virus HIV melalui kompetisi dengan substrat alami timidin trifosfat dan menyebabkan terputusnya rantai DNA terminal. Stavudin trifosfat juga menghambat  $\beta$ -DNA polimerase dan  $\gamma$ -DNA polimerase, yang secara bermakna mengurangi jumlah DNA mitokondria virus.<sup>77,226</sup>

### b. Farmakokinetika

Stavudin diabsorpsi dengan baik dari saluran pencernaan dengan BA 86%, serta tidak dipengaruhi oleh makanan. Ikatan stavudin dengan protein plasma rendah (<5%).<sup>77</sup>

$t_{\max}$ : 1 jam;  $t_{1/2}$  plasma: 1,1 – 1,4 jam;  $t_{1/2}$  intraseluler: 3,5 jam<sup>77,226</sup>

### c. Desain

Acak, dua arah, dua perlakuan, dosis tunggal, menyilang, dalam kondisi puasa (*randomized, two ways, two-sequence, single dose, cross over, under fasting condition*)<sup>226</sup>

- d. Jumlah Subjek  
Minimal 12 Subjek<sup>226</sup>
- e. Jenis Sampel Biologik  
Plasma<sup>226</sup>
- f. Waktu Sampling  
Sebelum pemberian obat; pada menit ke-10; 20; 30; 45; pada jam ke-1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; dan 10 setelah pemberian obat (14 titik)<sup>226</sup>
- g. *Washout Period*  
Minimal 1 hari<sup>226</sup>
- h. Analit  
Senyawa induk stavudin<sup>23,226</sup>
- i. LLoQ  
15 ng/mL untuk dosis 30 mg<sup>226</sup>



## GLOSSARIUM

### **Desain**

Studi biasanya dilakukan pada subjek yang sama (dengan desain menyilang) untuk menghilangkan variasi biologis antar subjek yaitu studi menyilang *2-way (2-periode* untuk pemberian 2 obat pada setiap subjek). Untuk obat dengan waktu paruh eliminasi yang sangat panjang, dapat dipertimbangkan penggunaan desain 2 kelompok paralel. Pada uji desain paralel, kedua kelompok uji harus sebanding dalam semua karakteristik yang diketahui dapat mempengaruhi Farmakokinetika zat aktif <sup>2</sup>

### **Jumlah subjek**

Jumlah subjek minimal 12 orang. Jumlah subjek yang dibutuhkan dalam uji BE 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 ke dalam peredaran darah sistemik.

Jumlah subjek untuk desain paralel diperlukan lebih dari 4 kali jumlah subjek untuk desain menyilang, antara lain karena varians antar subjek lebih besar daripada varians intra subjek.<sup>2</sup>

### **Jenis Sampel Biologik**

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.<sup>2</sup>

### **Waktu Sampling**

Sampel darah harus diambil pada waktu-waktu tertentu sehingga dapat menggambarkan fase absorpsi, distribusi dan eliminasi obat. Untuk kebanyakan obat diperlukan 12–18 sampel darah, yakni:

1. 1 sampel sebelum pemberian obat: pada waktu nol ( $t_0$ );
2. 2-3 sampel sebelum kadar maksimal ( $C_{max}$ );
3. 4-6 sampel sekitar  $C_{max}$ ;
4. 5-8 sampel setelah  $C_{max}$ , sampai sedikitnya 3 kali atau lebih waktu paruh eliminasi obat dalam plasma ( $\geq 3$  kali  $t_{1/2}$ ).<sup>2</sup>

### **Washout Period**

Periode *washout* harus mencukupi waktu untuk eliminasi obat yang pertama kali diberikan (biasanya lebih dari 5 kali waktu paruh terminal dari obat atau metabolit yang diukur).

Jika obat mempunyai kecepatan eliminasi yang sangat bervariasi antar subjek, periode *washout* yang lebih lama diperlukan untuk memperhitungkan kecepatan eliminasi yang lebih rendah pada beberapa subjek.<sup>2</sup>

### **Analit**

Secara prinsip uji bioekivalensi harus berdasarkan pada kadar senyawa induk karena  $C_{max}$  dari senyawa induk biasanya lebih sensitif untuk mendeteksi

perbedaan laju absorpsi antara kedua formulasi obat daripada kadar maksimal ( $C_{\max}$ ) metabolit.<sup>2</sup>

### ***Lower Limit of Quantification (LLOQ)***

Kadar analit paling rendah dalam sampel yang dapat dikuantifikasi/diukur dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima. LLoQ dipertimbangkan sebagai standar kalibrasi yang paling rendah. Sinyal analit sampel LLoQ harus minimal 5 kali sinyal sampel blanko. LLoQ harus disesuaikan dengan kadar yang diharapkan dan tujuan studi. Sebagai contoh, untuk uji BE LLoQ tidak boleh lebih besar dari 5%  $C_{\max}$ . Sedangkan LLoQ yang demikian rendah mungkin tidak diperlukan untuk meneliti uji Farmakokinetika.<sup>2</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. US FDA. Draft Guidance on Amiodarone Hydrochloride. (2010). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
2. BPOM. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. 11 Tahun 2022 tentang Tata Laksan Uji Bioekivalensi. 2022.
3. EMA. Label Informasi Aeries (Desloratadine). 2006;
4. TEI Protokol DESLORATADINE 5 mg Tablet Salut Selaput. 2011;(3 Juli).
5. TEI Protokol Desloratadine dan Pseudoefedrin. 2020;
6. TEI Protokol Desloratadine 2,5 mg dan Pseudoephedrine Sulfate 120 mg Modified Release Tablets. 2014;(18 September).
7. EMA. Label Informasi AERIUS DOUBLE ACTION 12 HOUR (Desloratadine 2.5 mg / Pseudoephedrine Sulfate 120 mg). 2019; Tersedia pada: [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)
8. BPOM. Rapat Pembahasan 10-12 Oktober 2023. 2023.
9. FDA. Montelukast SPC. 2012;
10. TEI 1 Februari 2011. 2011;(1 Februari).
11. TEI Montelukast Sodium 5 mg Chewable Tablet. 2015;(2 November).
12. BPOM. Rapat Pembahasan 3 November 2023. 2023;
13. EMA. Roflumilast CHMP assessment report. 2010;44(April):1–46.
14. Daliresp (roflumilast) Drug Summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 4 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug->

- summary/Daliresp-roflumilast-157
15. TEI Protokol Roflumiflast 500 mcg Tablet. 2017;(6 Juli).
  16. Label Informasi albuterol sulfate HFA inhalation aerosol (Ventolin® HFA).
  17. Ventolin HFA (albuterol sulfate) -drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Ventolin-HFA-albuterol-sulfate-234>
  18. Daftar TEI Zat Aktif 2020-2023.
  19. New Zealand Data Sheet. Label Informasi Daonil.
  20. TEI Protokol Glibenclamide 5 mg Tablet. Agustus(2015).
  21. TEI Protokol Glibenclamide 5 mg Tab. (2019).
  22. EMC UK. Label Informasi Diamicron 80mg Tablets.
  23. BPOM. Pedoman Metodologi Spesifik Zat Aktif Uji BE. 2011.
  24. TEI Protokol Gliclazide 30 mg MR Tablet. 2011;(13 juli).
  25. PDR.net. Label Informasi Amaryl Tablet. [dikutip 27 Juli 2023]; Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Amaryl-glimepiride-1031>
  26. US FDA. Contains Nonbinding Recommendations Guidance on Glimepiride. (2008). Tersedia pada: <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.
  27. BPOM. Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif. 2015.
  28. MIMS. Label Informasi Glurenorm Tablet.
  29. pdr.net. Glucophage/Glucophage XR (metformin hydrochloride) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 23 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Glucophage-Glucophage-XR->

- metformin-hydrochloride-892.4068
30. Glucophage/Glucophage XR (metformin hydrochloride) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 20 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Glucophage-Glucophage-XR-metformin-hydrochloride-892.4068>
  31. Label informasi Trajenta (linagliptin).
  32. TEI Protokol Linagliptin. 2023;(5 April).
  33. EPDR. Januvia (sitagliptin) [Internet]. [dikutip 7 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Januvia-sitagliptin-362.5870>
  34. TEI Protokol Sitagliptin. 2014;(30 Januari).
  35. US-FDA. FDA Draft Guidance on Sitagliptin Phosphate. 2014;(C):654671.
  36. BPOM. Rapat Pembahasan Pedoman Metodologi Uji BE 9 November 2023. 2023;
  37. Janumet (metformin hydrochloride/sitagliptin)-drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 24 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Janumet-metformin-hydrochloride-sitagliptin-361.5846>
  38. TEI. TEI Sitagliptin & Metformin. 2016;1–23.
  39. FDA. Draft Guidance on Sitagliptin Phosphate; Metformin Hydrochloride\_022044. 2008;2008. Tersedia pada: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Sitagliptin\\_Phosphate;\\_Metformin\\_HCl\\_tab\\_22044\\_RC9-08.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Sitagliptin_Phosphate;_Metformin_HCl_tab_22044_RC9-08.pdf)
  40. Epar. Summary of Product Characteristic Galvus 50 mg tablet (Vildagliptin). 2012;(23 Juli).
  41. TEI Protokol Vildagliptin 50 mg Tablet. 2014;(18 September).
  42. Label Informasi Vildagliptin dan Metformin

- (Galvusmet). 2020;(Juli):1–28.
43. TEI protokol dan laporan uji bioekivalensi 8 Maret 2016. 2016;(8 Maret):1–23.
  44. Repaglinide 2 mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 19 Januari 2024]. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11065/smpc#gref>
  45. Laporan T. Infotek TEI Repaglinide 1 mg. 2015;1637–8.
  46. EMA. Label Informasi Celebrex (Celecoxib) 100 mg Kapsul [Internet]. [dikutip 4 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5533/smpc#gref>
  47. pdr. Celebrex (celecoxib)-drug summary [Internet]. [dikutip 19 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Celebrex-celecoxib-532.5978>
  48. TEI Protokol Celecoxib 200 mg Kapsul. 2010;(29 Oktober).
  49. Arcoxia 30 mg Film-coated Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 7 Maret 2023]. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3302/smpc>
  50. TEI Protokol Etoricoxib 120 mg tablet salut selaput. 2014;(18 September).
  51. Label informasi Profenid Suppository. :8.
  52. Ketoprofen (ketoprofen)-drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Ketoprofen-ketoprofen-1976.4017>
  53. TEI Protokol Ketoprofen 100 mg Suppositoria. 2012;(1 Oktober).
  54. TEI Protokol Ketoprofen Controlled Release capsul. 2017;(29 November).

55. TEI Protokol Ketoprofen 100 mg salut enterik. 2019;(18 Juli).
56. Ketorolac: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00465>
57. Ketorolac Tromethamine Tablets (ketorolac tromethamine) - drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Ketorolac-Tromethamine-Tablets-ketorolac-tromethamine-1793.3935>
58. TEI Ketorolac Tromethamine 100 mg Orally Disintegrating Tablet. 2019;(18 September).
59. Label informasi Movi-Cox.
60. TEI Protokol Meloxicam 15 mg Tablet Orodispersible. 2017;(29 November).
61. TEI 19 Agustus 2010. 2010;(19 Agustus).
62. Feldene (piroxicam) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Feldene-piroxicam-1000.5996>
63. CellCept | Drug Information | PDR.net [Internet]. [dikutip 3 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-information/cellcept?druglabelid=988>
64. Fda, Cder. Draft Guidance on Mycophenolate Mofetil. 2020;(Agustus). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
65. TEI protokol Mycophenolate mofetil 500 mg tablet. 2016;(8 Maret).
66. EMC. Label Informasi Eliquis (Apixaban) 5 mg Film Coated Tablet. 2022;
67. PDR. Label Informasi Eliquis (Apixaban) 2.5 mg, 5 mg Tablet [Internet]. Tersedia pada:



- <https://pdr.net/drug-summary/Eliquis-apixaban-3039>
68. TEI Protokol Apixaban 5 mg Tablet Salut Selaput. 2021 [dikutip 4 Juni 2023];(3 Januari).
  69. Pubchem. Informasi Beraprost . [dikutip 4 Juni 2023]; Tersedia pada: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beraprost\\_sodium](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beraprost_sodium)
  70. Kang HA, Yoon H, Lee YB. Bioequivalence of Samchundang Berastolin tablet to Jeil Berasil tablet (beraprost sodium 20 µg). J Pharm Investig. Juni 2013;43(3):251–7.
  71. TEI Protokol Beraprost 20 µg Tablet Salut Selaput. 2017;(17 Mei).
  72. BPOM. Rapat Pembahasan Metodologi Uji BE 24 November 2023. 2023;(November).
  73. PDR.net. Label Informasi Pletal (Cilostazol) [Internet]. [dikutip 22 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Pletal-cilostazol-2038>
  74. US FDA. Contains Nonbinding Recommendations Guidance on Cilostazol [Internet]. Tersedia pada: <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.
  75. BPOM. Hasil rapat pembahasan 29 September 2023. 2023.
  76. pdr.net. Drug summary of Clopidogrel [Internet]. 2023 [dikutip 9 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Plavix-clopidogrel-bisulfate-525.3952>
  77. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 2018;Ed 13.
  78. US-FDA. Label informasi Ticagrelor Tablet Salut Selaput. 2011;
  79. TEI Protokol Ticagrelor 90 mg Tablet Salut Selaput. 2018;(18 Oktober).
  80. Xarelto (rivaroxaban) - Drug Summary from

- PDR.net [Internet]. [dikutip 4 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Xarelto-rivaroxaban-278>
81. TEI Protokol Rivaroxaban 20 mg tablet salut selaput. 2017;(17 Mei).
  82. U.S. Food and Drug Administration, Office of Generic Drugs; Food and Drug Administration. Draft Guidance on Rivaroxaban. 2020;(Aug). Tersedia pada: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022406.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022406.pdf)
  83. US-FDA. Label Informasi Warfarin (Coumadin). 2011;(Oktober):1–36. Tersedia pada: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf)
  84. Epdr. Coumadin (warfarin sodium) -Drug Summary [Internet]. [dikutip 16 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Coumadin-warfarin-sodium-106>
  85. TEI Protokol Warfarin Sodium 2 mg tablet. 2010;(1-2 Oktober).
  86. US-FDA. Draft Guidance on Warfarin Sodium Tablet/Oral. Cent Drug Eval Res [Internet]. 2012;(ii):1–7. Tersedia pada: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm201283.pdf>
  87. PDR.net. Label Informasi Cordarone Tablet [Internet]. [dikutip 19 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Cordarone-amiodarone-hydrochloride-997>
  88. Label Informasi Digoxin [Internet]. [dikutip 25 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Digoxin-digoxin-724>
  89. US FDA. Draft Guidance on Digoxin. Agustus(2017). Tersedia pada:

- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
90. US FDA. Draft Guidance on Isosorbide Dinitrate Tablet. (2018). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  91. Isosorbide mononitrate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01020>
  92. Corlanor (ivabradine)-drug summary... from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Corlanor-ivabradine-3713>
  93. BPOM. TEI 25 September. 2014;
  94. Lasix (furosemide) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Lasix-furosemide-2594.8405>
  95. TEI Protokol Furosemide 40 mg Tablet. 2014;(18 September).
  96. US-Food and Drug Administration. Draft Guidance on Furosemide. 2010;(September).
  97. PDR. Label Informasi Tenormin (Atenolol) 50 mg Tablet.
  98. TEI Protokol Atenolol 50 mg Tablet. 2013;(22 Januari).
  99. Rapat Pembahasan 25 September 2023.
  100. PDR.net. Drug summary information of Bisoprolol fumarate [Internet]. 2023 [dikutip 22 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Zebeta-bisoprolol-fumarate-632.1651>
  101. Buś-Kwaśnik K, Rudzki PJ, Ksycińska H, Leś A, Serafin-Byczak K, Raszek J, et al. Bioequivalence study of 2.5 mg film-coated bisoprolol tablets in

- healthy volunteers. *Kardiologi Pol.* 24 Januari 2017;75(1):48–54.
102. US FDA. Guidance on Bisoprolol fumarate. 2008.
  103. NIH. Bioequivalence Study of Bisoprolol Fumarate Tablet 10mg Under Fasting Condition [Internet]. 2012. Tersedia pada: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT017416231/7>
  104. TGA. Australian Product Information Metoprolol Tartrate. [dikutip 8 Mei 2023]; Tersedia pada: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04620-3&d=20230504172310101>
  105. PDR. Drug Summary of Lopressor [Internet]. [dikutip 21 September 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/?drugLabelId=3114>
  106. TEI Protokol Metoprolol tartrate 100 mg Tablet. 2016;(21 September).
  107. US FDA. Label Informasi Norvasc (Amlodipine besylate) Tablets. 2011;
  108. Rapat Pembahasan Finalisasi 24 November 2023. 2023;(November).
  109. TEI protokol Amlodipine 10 mg Orodispersible Tablet. 2016;(17 Juni).
  110. TEI Protokol Valsartan/Amlodipin 160/10 mg Tablet Salut Selaput. 2015;(5 Mei).
  111. BPOM. Hasil Rapat 24 Mei 2023. 2023;31–41.
  112. Label Informasi NORMETEC (Amlodipine & Olmesartan) 5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg and 10 mg/40 mg Film-coated Tablets. 2020;
  113. TEI Protokol Amlodipine/ Olmesartan Tablet Salut Selaput. 2021;(7 Juni).
  114. MIMS. Label Informasi Herbesser 30 60 (Diltiazem) Tablet. 2023;
  115. BPOM. TEI Protokol Diltiazem 30 mg Tablet.

- 2022;(23 Desember).
116. PDR. Felodipine (felodipine) [Internet]. [dikutip 8 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Felodipine-felodipine-1398>
  117. BPOM. TEI Protokol Felodipine 5 mg Tablet Pelepasan Lambat. 2023;(10 Mei).
  118. Rapat Pembahasan Finalisasi 30 November 2023. 2023;
  119. TEI. TEI Notulen 20 April 2010. 2010;(20 April).
  120. Adalat CC (nifedipine) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 21 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Adalat-CC-nifedipine-2462>
  121. Food and Drug Administration US. Adalat (Nifedipine) Extended Release Tablets. 2018;Agustus. Tersedia pada: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020198s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020198s023lbl.pdf)
  122. PDR.net. Label Informasi Captopril [Internet]. [dikutip 20 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Captopril-captopril-2348>
  123. HRes CANADA. Label Informasi Vasotec (Enalapril) Tablet. 2021; Tersedia pada: [www.organon.ca](http://www.organon.ca)
  124. Vasotec (enalapril maleate) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 21 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Vasotec-enalapril-maleate-2344>
  125. TEI Protokol Enalapril 10 mg Tablet. 2013;(5 Mei).
  126. Label Informasi Tanapress (Imidapril 10 mg).
  127. TEI. TEI Protokol Imidapril 10 mg Tablet. 2019;(9 April).
  128. Label Informasi Zestril 10 mg Tablet. 2014;

129. Coversyl Arginine 10 mg Film-coated Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 26 Juli 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10546/smpc>
130. Perindopril 2 mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 26 Juli 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/12739/smpc>
131. TEI Protokol Perindopril Arginine 10 mg TSS. 2013;(28 November).
132. US-FDA. Guidance on Perindopril Erbumine. 2008;(May).
133. Rapat Pembahasan Finalisasi 1 Desember 2023. 2023;
134. pdr.net. Drug summary of candesartan cilexetil. 2023.
135. U.S. National Library of Medicine. The Bioequivalence Study of Two Different Formulations of Candesartan Cilexetil After a Single Oral Dose Administration Under Fasting Conditions Go to [Internet]. 2019. Tersedia pada:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04012307>
136. Merck Sharp & Dohme Corp. COZAAR Prescribing Information. 2018;October.
137. Product Information Micardis (Telmisartan 80 mg) [Internet]. 2023. hal. 1–12. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Micardis-telmisartan-1320.3135>
138. TEI Protokol Telmisartan 80 mg tablet. 2013.
139. US-FDA. Label informasi valsartan (DIOVAN®) tablets. 2021;(April).
140. US-FDA. Guidance on Valsartan Tablet/Oral. 2008;(May):2008.

141. TEI Protokol Valsartan 160 mg TSS. 2010;(1-2 Oktober).
142. US-FDA. Label Informasi amlodipine and valsartan Tablet (Exforge). 2007;
143. Mciver LA, Momin ;, Siddique S. Atorvastatin [Internet]. 2023. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>
144. PDR. Drug summary of Atorvastatin [Internet]. 2023 [dikutip 25 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Lipitor-atorvastatin-calcium-2338.3993#14>
145. PDR. Drug summary of Atorvastatin. 2023.
146. FDA. Draft Guidance on Atorvastatin Calcium [Internet]. 2010. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
147. PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk. Leaflet Ezetrol Tablet (Ezetimibe).
148. TEI Protokol Ezetimibe 10 mg Tablet. 2016;(18 November).
149. PT. Combiphar. Lipanthyl (Fenofibrate). 2018;
150. TEI Protokol Fenofibrate 160 mg Tablet Salut Selaput. 2016;(17 Juni).
151. Label informasi Lopid (Gemfibrozil 900 mg) Film Coated Tablet. 2014;1-7.
152. TEI Protokol Gemfibrozil 300 mg Kapsul. 2016;(27 Juli).
153. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Pitavastatin Proprietary Product Name: Livalo Sponsor: Abbott Australasia Pty Ltd. 2013;(September).
154. TEI Protokol Pitavastatin 2 mg Tablet Salut Selaput. 2016;(21 September).
155. US-FDA. FDA Approved label of CRESTOR (rosuvastatin calcium). 2010;(8 Februari).
156. Crestor (rosuvastatin calcium) -drug summary

- [Internet]. [dikutip 5 Juni 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Crestor-rosuvastatin-calcium-2318.6051>
157. TEI Protokol Rosuvastatin 20 mg tablet. 2012;28 Maret.
  158. US-FDA. Label Informasi Simvastatin Ezetimibe. 2015;
  159. ePDR. Label Informasi Vytorin (ezetimibe/simvastatin) [Internet]. [dikutip 7 Juni 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Vytorin-ezetimibe-simvastatin-399.3282>
  160. PDR. Simvastatin & Ezetimibe FDA Approved. 2023;1–15.
  161. TEI Protokol Simvastatin & Ezetimibe. 2015;(2 November).
  162. HPRa. Label Informasi Visanne (Dienogest) 2 mg Tablet. 2018;
  163. TEI Protokol Dienogest 2 mg Tablet. 2019;(18 Juli).
  164. HPRa. Label Informasi Yasminelle TSS. 2023;(Januari).
  165. TEI Protokol Uji BE Kombinasi Drospirinone Ethynil Estradiol Tablet. 2017;(17 Mei).
  166. Label Informasi Implanon NXT (Etonogestrel). 2014;1–61.
  167. Postinor 1500 microgram tablet - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 21 Juli 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5143>
  168. Microgynon 30 tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 20 September 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1130/smpc>
  169. WHO/PQT: medicines. Notes on the Design of



- Bioequivalence Study: Ethinylestradiol / Levonorgestrel. 2022;27 Novembe.
170. Label informasi Exluton (Lynestrenol). :0–3.
  171. Provera (medroxyprogesterone acetate) [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Provera-medroxyprogesterone-acetate-1015.3766>
  172. TEI Protokol Medroxyprogesterone acetate 5 mg Tablet. 2014;(18 September).
  173. Label Informasi Tadalafil (Cialis). :1–32. Tersedia pada: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021368s20s211bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021368s20s211bl.pdf)
  174. TEI protokol Tadalafil. 2012;(29 November).
  175. MIMS. Harnal D Full Prescribing Information , Dosage & Side Effects [Internet]. 2023. hal. 2–7. Tersedia pada: [https://www.mims.com/hongkong/drug/info/harnal\\_d?type=full](https://www.mims.com/hongkong/drug/info/harnal_d?type=full)
  176. Tamsulosin S. Product monograph Tamsulosin 0,4 mg sustained release tablet. 2017;1–31.
  177. TEI protokol tamsulosin 0,4 mg Sustained release tablet. (19 Agustus 2010):4–6.
  178. Terazosin Hydrochloride - Drug Summary [Internet]. [dikutip 13 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Terazosin-Hydrochloride-terazosin-hydrochloride-1457>
  179. TEI Protokol. TEI Protokol Terazosine 2 mg Tablet. 2016;(17 Juni).
  180. PDR.net. Label Informasi Zithromax Tablet dan Suspensi [Internet]. [dikutip 20 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Zithromax-250-mg-and-500-mg-Tablets-and-Oral-Suspension-azithromycin-1012.6120>
  181. WHO/PQT: medicines. Design of Bioequivalence

- Study:Azithromycin. 18 Desember(2022).
182. TEI Protokol Azithromycin 200 mg/5mL Sirup Kering. 11 Juli(2014).
  183. PDR.net. Label Informasi Omnicef (Cefdinir) Kapsul. [dikutip 4 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Cefdinir-Capsules-cefdinir-1661.4591>
  184. US-FDA. Label Informasi Omnicef (Cefdinir) Kapsul dan Sirup Kering. 2007;
  185. TEI Protokol Cefdinir 100 mg Kapsul. 2013;(22 Januari).
  186. TEI protokol dan laporan uji BE. 2015;(25 Februari).
  187. PDR.net. Label Informasi Suprax (Cefixime) [Internet]. [dikutip 22 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Suprax-cefixime-299>
  188. EMC. Label Informasi Zinnat (Cefuroxime) Tablets 250mg [Internet]. 2023. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3810/smpc#gref>
  189. TEI Protokol Cefuroxime 500 mg Kaplet salut selaput. 2012;(28 Maret).
  190. TEI Protokol Ciprofloxacin 1000 mg XR. (2013).
  191. TGA. Label Informasi Clarithromycin Tablet Salut Selaput. 2022;
  192. TEI Protokol Clarithromycin 250 mg Tablet salut selaput. 2013;(12 September).
  193. PDR.net. Label informasi Vibramycin. [dikutip 26 Juli 2023]; Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Vibramycin-Vibra-Tabs-doxycycline-calcium----doxycycline-hyclate----doxycycline-monohydrate-1820>
  194. US FDA. Draft Guidance on Doxycycline. (2014). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.

195. BPOM. Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Anti Retroviral, Tuberkulosis dan Malaria. 2012.
196. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study : Levofloxacin. 2021;
197. TEI. Laporan Levofloxacin Kaplet. 2016;(21 September 2016).
198. PDR. Drug Summary of Ofloxacin [Internet]. [dikutip 21 September 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/?drugLabelId=1678>
199. Solodyn (minocycline hydrochloride) -drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 8 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Solodyn-minocycline-hydrochloride-324.4620>
200. PDR.net. Label Informasi Diflucan.
201. US FDA. Draft Guidance on Fluconazole [Internet]. 2018. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
202. TEI Protokol Fluconazole 150 mg Kapsul. (2013).
203. Sporanox Capsules (itraconazole) -drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 18 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Sporanox-Capsules-itraconazole-930.3596>
204. Janssen Pharmaceuticals. Nizoral (Ketoconazole) 200 mg Tablet.
205. Ketoconazole Tablets (ketoconazole)-drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 20 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Ketoconazole-Tablets-ketoconazole-1975.2908>
206. CDER US-FDA. Label Informasi Voriconazole

- (VFEND). 2004;(21 Desember).
207. pdr.net. Voriconazole - Drug Summary (VFEND) [Internet]. 2023. hal. 1–70. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/VFEND-voriconazole-1815>
  208. TEI Protokol Voriconazole 200 mg Tablet. 2010;(18 Januari).
  209. US-FDA. Guidance on Voriconazole. 2011;(Oktober).
  210. Ethambutol-Drug Summary [Internet]. PDR. [dikutip 29 November 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/?drugLabelId=2739>
  211. BPOM. TEI Ethambutol 400 mg Tablet Salut Selaput. 2023;(10 Mei):4–9.
  212. WHO/PQT. Notes on the Design of Bioequivalence Study : Isoniazid / Pyrazinamide / Rifampicin. 2023;(January):1–2.
  213. WHO/PQT. Notes on the Design of Bioequivalence Study : Isoniazid / Pyrazinamide / Rifampicin. 2023;(25 January):1–2. Tersedia pada: <https://extranet.who.int/pqweb/key-resources/documents/notes-design-bioequivalence-study-isoniazid-pyrazinamide-rifampicin>
  214. TEI Protokol Uji BE Pyrazinamide. 2023;(10 Mei).
  215. PDR. Drug summary of isoniazid and rifampin [Internet]. 2023 [dikutip 17 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Rifamate-isoniazid-rifampin-1914#14>
  216. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Isoniazid / Rifampicin. 2023;(January):1–2.
  217. Goodman and Gilman's. Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2008;
  218. Rimstar 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg Film-coated Tablets - Summary of Product

- Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 19 September 2023]. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2999/smpc>
219. Ethambutol Hydrochloride Tablets, USP [Internet]. 2022 [dikutip 19 September 2023]. Tersedia pada: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b362b3cd-2c26-4af5-baa4-084217729fa5&type=display>
  220. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Ethambutol/Isoniazid/Pyrazinamide/Rifampicin Notes. 2021;(March):1–2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_empteno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_empteno-efa_Jan2018.pdf)
  221. EMC. Label Informasi Acyclovir 800 mg Tablet (Zovirax). 2021 [dikutip 20 Maret 2023]; Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1635/smpc>
  222. TEI Protokol Acyclovir 400 mg Tablet. 2014;(18 September).
  223. US FDA. Draft Guidance on Acyclovir Capsule [Internet]. 2012. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  224. PDR. Drug summary of Efavirenz [Internet]. 2023 [dikutip 24 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Sustiva-efavirenz-116.5845#14>
  225. WHO. Notes on Design of Bioequivalence Study: Efavirenz. 2021;
  226. BPOM. Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Antiretroviral. 2014.
  227. Baraclude (entecavir)-drug summary from

- PDR.net [Internet]. [dikutip 21 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Baraclude-entecavir-105>
228. Australia. Label Informasi Baraclude (Entecavir) Tablet Salut Selaput. 2020;
  229. TEI 17 Mei 2017 (Notulen). 2017;(17 Mei).
  230. TEI Protokol Entecavir 1 mg Tablet. 2019;(18 September).
  231. PDR. Drug summary of Lamivudine [Internet]. 2023 [dikutip 24 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Epivir-lamivudine-601.8195#15>
  232. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Lamifudine/Zidovudine. 2021;1–2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_empt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_empt-teno-efa_Jan2018.pdf)
  233. WHO. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Lamivudine. 2019;
  234. Strauch S, Jantratid E, Dressman JB, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Lamivudine. Vol. 100, Journal of Pharmaceutical Sciences. John Wiley and Sons Inc.; 2011. hal. 2054–63.
  235. FDA. Draft Guidance on Nevirapine [Internet]. 2017. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  236. Tamiflu (oseltamivir phosphate) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Tamiflu-oseltamivir-phosphate-2099.8269>
  237. World Health Organization. Notes on the design

- of bioequivalence study: Oseltamivir. 2021;(26 Juli):1–2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
238. Cder FDA. oseltamivir. 2019;(May):2019.
  239. Rebetol (ribavirin) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 4 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Rebetol-ribavirin-382>
  240. TEI Protokol Ribavirin 200 mg kapsul. 2016;(21 September).
  241. PDR. Drug summary of Ritonavir [Internet]. 2023 [dikutip 24 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Norvir-Capsules-ritonavir-22.8439#15>
  242. PDR. Drug summary of Lopinavir and Ritonavir [Internet]. 2023 [dikutip 17 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Kaletra-lopinavir-ritonavir-13.8423#13>
  243. WHO/PQT. Notes on the Design of Bioequivalence Study Lopinavir / Ritonavir. 2021;(May):1–2.
  244. Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) -drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 24 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Epclusa-sofosbuvir-velpatasvir-3922.8238>
  245. US-FDA. Epclusa (400 mg Sofosbuvir dan 100 mg Velpatasvir) Tablet. 2021;(June).
  246. pdr.net. Drug information of Tenofovir [Internet]. 2023 [dikutip 26 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Viread-tenofovir-disoproxil-fumarate-165.5680>
  247. WHO. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Tenofovir Disoproxil Fumarate. 2023.

248. TEI protokol Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg. 2015;(6 Agustus).
249. US FDA. Guidance on Tenofovir Disoproxil Fumarate [Internet]. 2017. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
250. Food and Drug Administration. Truvada (emtricitabine tenofovir disoproxil fumarate) tablets label. 2013;(Juni). Tersedia pada: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021752s0351bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021752s0351bl.pdf)
251. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: Zidovudine. 2021;(September):1–2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
252. BPOM. Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Anti Malaria. 2013. 52 hal.
253. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Artemether + Lumefantrine. 2021;
254. US-FDA. Draft Guidance on Artemether/Lumefantrine. 2013;
255. Surash Ramanathan PO, Stephanie E Reuter MV. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of Artesunate and Mefloquine Administered Separately or as a Fixed Combination Product to Healthy Volunteers and Patients with Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria. J Bioequiv Availab. 2010;02(03):59–66.
256. WHO/PQT. BE\_Amodiaquin\_May2021. 2021;
257. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study\_Amodiaquin. 2021;
258. WHO/PQT. Notes on the design of



- bioequivalence study : Primaquine. 2021;(March):1-2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
259. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Pyrimethamine and Sulfadoxine. 2021;1-2.
  260. Label Informasi Fosamax Tablet [Internet]. [dikutip 18 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Fosamax-alendronate-sodium-352>
  261. TEI Laporan Alendronate 70 mg Tablet. (18 Februari 2010).
  262. US FDA. Draft Guidance on Alendronate Sodium. (2011). Tersedia pada: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory>
  263. US-FDA. Draft Guidance on Risedronate Sodium. 2012;35:1-6.
  264. PDR. Label Informasi Tegretol (Carbamazepine) Tablet. [dikutip 4 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Tegretol-Tegretol-XR-carbamazepine-2485.4261>
  265. TEI Protokol Carbamazepine 200 mg Tablet. 2017;(1 Maret).
  266. Rudman A, Lesko L, Malinowski H, Roy S, Williams RL, Chiu YY, et al. Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms/ Scale-Up and Postapproval Changes Chemistry, Manufacturing, and Controls in Vitro Dissolution Testing in Vivo Bioequivalence Documentation (SUPAC) NTI. Pharm Technol. 1996;20(3):50-78+233.
  267. PDR.net. Label Informasi Depakote ER (divalproex sodium) [Internet]. [dikutip 26 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-362>

- summary/Depakote-ER-divalproex-sodium-10
268. TEI Protokol Divalproex Sodium ER. 2015;(2 November).
  269. US FDA. Draft Guidance on Divalproex Sodium XR. Desember(2016). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  270. US FDA. Draft Guidance on Divalproex Sodium DR. Desember(2016). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  271. Notulen TEI Protokol Divalproex Sodium Salut Enterik 2012.
  272. PDR.net. Label Informasi Neurontin (Gabapentin) [Internet]. [dikutip 27 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Neurontin-gabapentin-2477>
  273. US FDA. Contains Nonbinding Recommendations Draft Guidance on Gabapentin. (2007). Tersedia pada: <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.
  274. Keppra Oral Solution and Tablets (levetiracetam) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 18 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Keppra-Oral-Solution-and-Tablets-levetiracetam-1054.6058>
  275. TEI Protokol. TEI Protokol Levetiracetam XR FCT 500 mg. 2018;(18 Oktober).
  276. Dilantin Capsules (phenytoin sodium) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 7 Agustus 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Dilantin-Capsules-phenytoin-sodium-1813>
  277. US FDA. Draft Guidance on Phenytoin Sodium. 2014;(May 2007):1-2.

278. Lyrica (pregabalin) [Internet]. [dikutip 3 Juni 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Lyrica-pregabalin-467.8329>
279. US-FDA. Draft Guidance on Pregabalin Capsul. Handb Pharm Manuf Formul Third Ed. 2020;27-35.
280. TEI Protokol Pregabalin 150 mg Kapsul. 2009;(10 Maret).
281. TEI Laporan Pregabalin 300 mg Kapsul. 2010;(20 April).
282. pdr.net. Topamax - Drug Summary [Internet]. [dikutip 14 Juni 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Topamax-topiramate-947.2833>
283. Label informasi Topiramate (Topamax). 2011;(October):1-33. Tersedia pada:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf)
284. TEI Protokol Topiramate 50 mg Tablet Salut Selaput. 2012;(12 Juni).
285. U. S. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Topiramate. 2013;(Juni). Tersedia pada:  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
286. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION Madopar (levodopa and benserazide hydrochloride).
287. Boehringer Ingelheim International GmbH. MIRAPEX ER® (pramipexole dihydrochloride extended-release tablets). 2021;(Juli).
288. Boehringer Ingelheim International GmbH. Mirapex (pramipexole dihydrochloride) 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, and 1.5 mg Tablets. 2007;(May).
289. TEI. Pramipexole ER 0,75 mg. 2023;(27

- Februari).
290. TEI Protokol Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.25 mg Kaplet. 2009;(24-25 November).
  291. Cder FDA. Draft Guidance on Pramipexole Dihydrochloride ER Tablet. 2010;1-2.
  292. FDA/CDER. Draft Guidance on Pramipexole Dihydrochloride Tablet. 2008;1-2.
  293. EMC. Label Informasi Abilify (Aripiprazole) 10 mg Tablets. 2023;
  294. TEI Protokol Aripiprazole 15 mg Tablet. 2012;(1 Oktober).
  295. TEI Protokol Aripiprazole 10 mg ODT. 2013;(12 September).
  296. Osterhout JL. Draft Guidance on Aripiprazole. [dikutip 19 Juni 2023]; Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  297. Medsafe. Label Informasi Clozaril (Clozapine) Tablet.
  298. TEI Protokol Clozapine 25 mg Tablet. 2013;(1 Juli).
  299. TEI Laporan Clozapine 25 mg Tablet. 2014;(18 September).
  300. TEI Protokol Clozapine 12.5 mg Tablet. 2015;(25 Februari).
  301. pdr.net. Zyprexa (olanzapine) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 25 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Zyprexa-olanzapine-2269>
  302. ZYPREXA 15 mg coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [dikutip 26 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7905/smpc>
  303. Seroquel (quetiapine fumarate) - Drug

- Summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 19 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Seroquel-quetiapine-fumarate-2185.6108>
304. TEI Protokol. TEI Protokol Quetiapine 25 mg Tablet Salut Selaput. 2012;(24 Januari).
  305. TEI Protokol. TEI Protokol Quetiapine 300 mg XR Tablet 18 Juli 2019. 2019;(18 Juli).
  306. US FDA. Draft Guidance on Aripiprazole. 2014;(December). Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
  307. Label Informasi Xanax (alprazolam) [Internet]. [dikutip 18 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Xanax-alprazolam-1873>
  308. US FDA. Draft Guidance on Alprazolam Tablet [Internet]. 2008. Tersedia pada: <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.
  309. US FDA. Contains Nonbinding Recommendations Draft Guidance on Alprazolam ER [Internet]. 2007. Tersedia pada: <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.
  310. TEI Protokol Alprazolam 1 mg XR. 30 Januari(2014).
  311. EMC. Label Informasi Frisium (Clobazam) Tablet. Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1574/smpc#gref>
  312. TEI Protokol Clobazam Tablet. 2015;(17 April).
  313. Hoffmann A, Roche L. Label Informasi RIVOTRIL® (Clonazepam) 0.5 mg and 2 mg Tablets. 2021; Tersedia pada: [www.rochecanada.com](http://www.rochecanada.com)
  314. TEI Protokol Clonazepam 2 mg Orodispersibel Tablet. 2021;(25 Juni).
  315. ePDR. Estazolam -Drug summary [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada:

- <https://pdr.net/drug-summary/Estazolam-estazolam-711>
316. TEI Protokol Estazolam 2 mg tablet. 2013;(24 Desember).
  317. EMC. Label Informasi Amitriptyline 10 mg Film Coated Tablets. 2022 [dikutip 24 Maret 2023]; Tersedia pada: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10849/smpc#>
  318. TEI Protokol Amitriptylline 25 mg Tablet Salut Selaput. 2020 [dikutip 4 Juni 2023];(13 Agustus).
  319. PDR.net. Label Informasi Cymbalta (Duloxetine) Delayed Release Capsule [Internet]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Cymbalta-duloxetine-288>
  320. TEI Protokol Duloxetine 30 mg Tablet salut enterik. 2014;(11 juli).
  321. Label informasi Cipralex.
  322. TEI Protokol 25 mg Tablet Salut Selaput. 2012;(24 Januari).
  323. US FDA. Draft Guidance on Escitalopram Oxalate. 2008;2008. Tersedia pada: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Escitalopram\\_Oxalate\\_cap\\_77660\\_RC9-08.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Escitalopram_Oxalate_cap_77660_RC9-08.pdf)
  324. MIMS Indonesia. Fluoxetine: Indication, Dosage, Side Effect, Precaution [Internet]. [dikutip 23 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/fluoxetine>
  325. TEI 28 Maret 2012.
  326. Label informasi Remeron (Mirtazapine) Film-Coated Tablet.
  327. TEI Protokol Mirtazapine 30 mg Kapsul. 2012;(12 Juni).
  328. Label Informasi Aricept (Donepezil) Tablet salut

- selaput. Tersedia pada:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3776/smpc#gref>
329. TEI Protokol Donepezil 5 mg Tablet. 2018;(18 Oktober).
  330. TEI Protokol Donepezil 10 mg ODT. 2014;(14 November).
  331. TEI Protokol Donepezil 5 mg TSS. 2008;(24 September).
  332. Label informasi Abixa 10 & 20 mg.
  333. TEI Protokol Uji BE Memantine HCl 10 mg Tablet Salut Selaput. 2017;(6 Juli).
  334. Label informasi Ritalin 10 mg tablet.
  335. TEI Notulen 17 April 2015. 2015;(17 April).
  336. Mestinon (pyridostigmine bromide) dose, indications, adverse effects, interactions... from PDR.net [Internet]. [dikutip 4 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Mestinon-pyridostigmine-bromide-761.1037>
  337. PDR.net. Label Informasi Colcrys (colchicine) Tablet [Internet]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Colcrys-colchicine-592>
  338. TEI Colchicine 0,5 mg Tablet. 2022;(20 April).
  339. Label informasi Febuxostat (Feburic).
  340. TEI Protokol Febuxostat 80 mg Tablet. 2014;(18 September).
  341. Label Informasi EXJADE (deferasirox) Tablet Dispersible. 2022;
  342. TEI Protokol Deferasirox 500 mg Tablet Dispersibel. 2016;(16 Juni).
  343. Product Monograph Ferriprox Tablet. Label Informasi Ferriprox (Deferiprone) Tablet. 2015;
  344. TEI Protokol Deferiprone 500 mg Tablet Salut Selaput. 2016;(21 September).
  345. PDR. Label Informasi Xeloda (Capecitabine) 500

- mg Tablet. [dikutip 4 Juni 2023]; Tersedia pada:  
<https://pdr.net/drug-summary/Xeloda-capecitabine-2039.3506>
346. TEI protokol Capecitabine 500 mg Tablet Salut Selaput. 2022;(21 Januari).
  347. Label Informasi Glivec (Imatinib Mesilate). 2016;
  348. TEI Protokol Imatinib Mesylate 100 mg Tablet Salut Selaput. 2013;(20 Juni).
  349. US-FDA. Label informasi Tizanidine Hydrochloride. 2013;1-9.
  350. Summary of Product Characteristics of Tizanidine 2mg Tablets. 2016;(September).
  351. tizanidine hydrochloride - Drug Summary [Internet]. [dikutip 13 Juni 2023]. Tersedia pada:  
<https://www.pdr.net/drug-summary/Zanaflex-tizanidine-hydrochloride-811.2963>
  352. TEI protokol tizanidine 2 mg tablet. 2023;(5 April).
  353. Stromectol (ivermectin) - drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada:  
<https://pdr.net/drug-summary/Stromectol-ivermectin-391>
  354. WHO/PQT. Notes on the design of bioequivalence study: Cycloserine. 2021;1-2. Tersedia pada:  
[https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
  355. US FDA. Draft Guidance on Didanosine. 2013;(June). Tersedia pada:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Didanosine\\_29/WC500157752.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Didanosine_29/WC500157752.pdf)
  356. New Zealand Data Sheet. Label Informasi Inspira (Eplerenone) TSS. 2021;
  357. TEI Eplerenone 50 mg TSS. 2022;(18 Oktober).
  358. WHO/PQT. Notes on the design of



- bioequivalence study: Ethionamide. 2021;1–2. Tersedia pada: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
359. Hydrea (hydroxyurea) d-drug summary from PDR.net [Internet]. [dikutip 5 Mei 2023]. Tersedia pada: <https://pdr.net/drug-summary/Hydrea-hydroxyurea-888>
  360. Hydroxyurea: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [dikutip 25 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01005>
  361. Arymo ER (morphine sulfate) [Internet]. [dikutip 3 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.pdr.net/drug-summary/Arymo-ER-morphine-sulfate-24031>
  362. Fda, Cder, Mahadevan, Chitra. Draft Guidance on Morphine Sulfate. 2018;1–3. Tersedia pada: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.