



BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.278, 2023

BPOM. Mutu. Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
Pedoman.

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI DAN NASAL

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran produk obat inhalasi dan nasal yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan mutu dalam pelaksanaan registrasi, diperlukan penilaian mutu untuk produk obat inhalasi dan nasal secara lebih spesifik;
b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal;

Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
TENTANG PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT
INHALASI DAN NASAL.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia.
2. Produk Obat Inhalasi dan Nasal adalah Obat yang diberikan melalui saluran nafas.
3. Pendaftar adalah badan usaha yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum negara Indonesia serta memiliki kewenangan membuat Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengajukan permohonan registrasi Obat untuk mendapatkan izin edar.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan dan/atau tim penilai mutu Obat yang berdasarkan surat penunjukan dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.

Pasal 2

- (1) Pedoman penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal menjadi acuan bagi:
 - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal; dan
 - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat dan/atau penilaian kembali oleh Evaluator terhadap Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang telah beredar di wilayah Indonesia.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. produk Obat inhalasi;
 - b. produk Obat nasal;
 - c. excipien untuk Produk Obat Inhalasi dan Nasal; dan
 - d. kemasan untuk Produk Obat Inhalasi dan Nasal.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Dalam hal standar dan/atau persyaratan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal tidak tercantum dalam pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2, Evaluator dan Pendaftar dapat mengacu pada standar dan/atau persyaratan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang berlaku secara internasional.

Pasal 4

Pelaksanaan penilaian mutu Produk Obat Inhalasi dan Nasal sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 sesuai dengan

peraturan perundang -undangan yang mengatur mengenai:

- a. standar dan/atau persyaratan mutu Obat dan bahan Obat;
- b. kriteria dan tata laksana registrasi Obat;
- c. tata laksana dan penilaian Obat pengembangan baru;
- d. tata laksana uji bioekivalensi;
- e. tata laksana persetujuan uji klinik; dan/atau
- f. cara pembuatan Obat yang baik.

Pasal 5

Produk Obat Inhalasi dan Nasal yang sedang dan/atau telah dilakukan penilaian mutu sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, wajib menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lama 24 (dua puluh empat) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 13 Maret 2023

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 28 Maret 2023

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG -UNDANGAN KEMENTERIAN
HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

ASEP N. MULYANA

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI
DAN NASAL

PEDOMAN PENILAIAN MUTU PRODUK OBAT INHALASI DAN NASAL

**BAB I
PENDAHULUAN**

A. Latar Belakang

Produk Obat Inhalasi dan Nasal adalah Obat yang diberikan melalui saluran pernafasan. Pemberian terapi inhalasi dan nasal bertujuan untuk menyalurkan Obat langsung ke target organ pada sistem pernafasan bagian atas dan bagian bawah. Terapi inhalasi telah lama dikembangkan dan umumnya digunakan sebagai salah satu terapi yang berhubungan dengan penyakit saluran nafas kronik seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Selain digunakan untuk mengatasi penyakit saluran pernafasan, Produk Obat Inhalasi dan Nasal juga digunakan untuk pengobatan penyakit lain yang diberikan secara inhalasi seperti Obat antidiabetes. Obat yang diberikan secara inhalasi diharapkan dapat bekerja lebih cepat dan untuk tujuan sistemik dosis yang digunakan menghasilkan konsentrasi yang setara dengan sediaan sistemik dengan penghantaran yang lain. Terapi inhalasi harus dapat memberikan dosis yang konsisten dan menggunakan *device* yang baik dan mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam pengobatan yang diberikan.

Saat ini, penggunaan teknologi inhalasi dan nasal dalam penghantaran Obat semakin meningkat. Hal ini akan berdampak pada meningkatnya jumlah dan jenis produk inhalasi dan nasal yang beredar di masyarakat. Berdasarkan data produk yang terdaftar saat ini, sebagian besar produk inhalasi dan nasal merupakan produk impor yang mengacu kepada pedoman yang berlaku secara internasional.

Produk inhalasi dan nasal harus dipastikan keamanan, khasiat, dan mutu sebelum diedarkan di masyarakat. Sejalan dengan hal tersebut, dibutuhkan suatu pedoman yang dapat digunakan baik oleh evaluator maupun oleh industri farmasi dalam pemastian mutu sediaan inhalasi dan nasal untuk memberikan konsistensi mutu produk sehingga berdampak pada meningkatnya daya saing produk. Pedoman ini juga dibuat dalam rangka mendukung kemandirian industri farmasi di Indonesia untuk memenuhi kebutuhan Obat dalam bentuk sediaan inhalasi dan nasal.

B. Tujuan

Pedoman Penilaian Mutu Produk Inhalasi dan Nasal ini bertujuan untuk memberikan panduan dalam penilaian aspek mutu produk inhalasi dan nasal. Pedoman ini dimaksudkan untuk melengkapi Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kriteria dan tata laksana registrasi Obat, dan farmakope. Prinsip umum yang tidak disebutkan dalam pedoman ini merujuk pada Peraturan Badan Pengawas

BAB II PRODUK INHALASI

A. Aspek Umum

Sistem saluran pernafasan terdiri dari dua bagian, yaitu saluran pernafasan atas dan saluran pernafasan bawah. Saluran pernafasan atas terdiri dari hidung, rongga hidung, dan faring (nasofaring, orofaring, dan laringofaring). Sedangkan, saluran pernafasan bawah terdiri dari laring, trakea, bronkus, bronkiolus, dan alveolus. Peran saluran pernafasan atas, trakea, bronkus, dan bronkiolus adalah untuk mengalirkan udara ke dan dari alveolus, sedangkan peran alveolus adalah sebagai tempat pertukaran gas (oksigen dan karbon dioksida) di paru-paru.

Penghantaran Obat ke saluran pernafasan pada prinsipnya digunakan untuk mengobati penyakit saluran pernafasan, seperti asma, penyakit obstruktif saluran pernafasan (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), dan *cystic fibrosis*. Namun, saat ini banyak dikembangkan sistem penghantaran ke saluran pernafasan untuk tujuan sistemik karena perfusi darah yang baik di organ saluran pernafasan dan permukaan alveolus yang luas sehingga memungkinkan absorpsi Obat lebih cepat tanpa melewati metabolisme lintas pertama di hati. Sebagai contoh, telah dikembangkan secara komersial penghantaran sistemik insulin untuk mengobati diabetes.

Untuk dapat terdeposisi di saluran pernafasan, semua sediaan inhalasi menghantarkan Obat harus dalam bentuk partikel atau droplet. Terdapat beberapa metode suatu Obat dapat dihantarkan dengan baik ke saluran pernafasan, yaitu menggunakan aerosol, *dry-powder inhaler* (DPI), atau nebulizer. Keberhasilan penghantaran Obat ke saluran pernafasan bergantung pada formulasi sediaan dan sifat/karakter sistem penghantaran yang digunakan. Dalam menjamin mutu sediaan inhalasi juga harus dipastikan bahwa partikel/droplet terdeposisi di organ target Obat bekerja, misalnya di bronkiolus untuk pengobatan asma, dan di alveolus untuk tujuan absorpsi sistemik.

B. Kategori Produk

Secara umum, terdapat dua kategori produk penghantaran Obat ke saluran pernafasan, yaitu produk inhalasi dan produk nasal. Produk inhalasi merupakan bentuk sediaan yang menghantarkan Obat ke dalam paru-paru melalui inhalasi oral dengan tujuan pengobatan lokal atau sistemik. Kategori produk inhalasi meliputi aerosol inhalasi, serbuk inhalasi, semprot inhalasi, cairan inhalasi, suspensi inhalasi, cairan untuk inhalasi, dan serbuk untuk inhalasi. Informasi terkait kategori produk inhalasi tercantum pada *Tabel 1*.

Tabel 1. Kategori Produk Inhalasi

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
1.	Aerosol inhalasi (<i>Inhalation aerosols/Metered dose inhaler (MDI)/Pressurised metered dose inhaler</i>)	Bentuk sediaan Obat yang digunakan dengan cara dihisap secara oral, dikemas dalam perangkat bertekanan penghasil aerosol yang memberikan sejumlah dosis Obat tertentu pada saat sistem katup pengukur yang akurat ditekan melalui mekanisme aktuator. Produk aerosol inhalasi/MDI mencakup

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
3.	Semprot inhalasi (<i>Inhalation sprays/non-pressurised metered dose inhaler</i>)	<p>Bentuk sediaan Obat cair, steril (untuk sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet) yang dikemas dalam kemasan yang pada saat diaktivasi dapat menghasilkan aerosol dan melepaskan sejumlah dosis Obat tertentu secara akurat dalam bentuk droplet halus.</p> <p>Semprot inhalasi mencakup formulasi Obat dan sistem kemasan. Formulasi Obat umumnya berupa larutan berbasis air, tetapi dapat juga berupa suspensi atau emulsi, dan tidak mengandung propelan. Semprot inhalasi menghantarkan Obat ke paru-paru melalui inhalasi secara oral untuk tujuan efek lokal dan/atau sistemik. Sediaan dapat mengandung Obat dosis tunggal atau dosis ganda. Sediaan dosis ganda dapat mengandung pengawet yang sesuai pada konsentrasi yang tepat, kecuali sediaan telah memiliki aktivitas antimikroba. Sediaan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet dan tidak memiliki aktivitas antimikroba harus steril. Sediaan dosis tunggal harus steril dan tidak mengandung pengawet. Akan tetapi, jika bahan tersebut ada dalam formulasi, penggunaannya perlu dijustifikasi dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.</p> <p>Sistem kemasan Obat terdiri dari wadah, tutup, pompa untuk melepaskan dosis Obat, dan kemasan sekunder sebagai pelindung. Saat ini, terdapat dua jenis desain sistem kemasan untuk semprot inhalasi, yaitu <i>pre-metered</i> dan <i>device-metered</i> yang menggunakan bantuan mekanik atau daya dan/atau energi dari tarikan nafas pasien untuk menghasilkan semprotan Obat.</p> <p>a. <i>Pre-metered</i> telah mengandung dosis Obat atau fraksi dosis secara terukur dalam beberapa jenis unit (misalnya blister tunggal atau ganda) yang selanjutnya dimasukkan ke dalam perangkat sebelum produksi Obat atau oleh pasien sebelum digunakan.</p> <p>b. <i>Device-metered</i> memiliki reservoir yang mengandung sejumlah Obat dosis ganda yang pada saat diaktivasi oleh</p>

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		pasien akan melepaskan Obat dalam bentuk semprotan terukur melalui perangkat.
4.	Cairan inhalasi (<i>Inhalation solutions</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa cairan untuk inhalasi oral yang digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa cairan inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan excipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
5.	Suspensi inhalasi (<i>Inhalation suspensions</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa suspensi untuk inhalasi oral yang digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa suspensi inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan excipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
6.	Cairan untuk inhalasi (<i>Solution for inhalation</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa cairan untuk inhalasi oral yang harus diencerkan terlebih dahulu sebelum digunakan dengan sistem nebulisasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril. Bentuk sediaan berupa cairan untuk inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan excipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.
7.	Serbuk untuk inhalasi (<i>Drug for inhalation solutions dosage forms</i>)	Bentuk sediaan Obat berupa serbuk yang dengan penambahan pembawa yang sesuai menghasilkan cairan inhalasi yang berupa sediaan dosis tunggal dan dosis ganda yang tidak mengandung pengawet, harus steril.

No.	Nama Bentuk Sediaan	Penjelasan
		Bentuk sediaan serbuk untuk inhalasi umumnya berupa formulasi berbasis air, mengandung bahan aktif Obat dan excipien tertentu. Bentuk sediaan tersebut bertujuan untuk menghantarkan Obat ke paru-paru baik untuk efek lokal maupun sistemik.

C. Pengembangan Produk

Studi pengembangan produk inhalasi dilakukan untuk menetapkan bahwa bentuk sediaan, formulasi, proses produksi, sistem kemasan, atribut mikrobiologi dan petunjuk penggunaan sesuai dan menghasilkan kinerja produk farmasi yang dapat diterima.

Secara umum, pengujian untuk pengembangan produk dilakukan pada lebih dari satu betas, sehingga pengaruh variabilitas betas dapat dievaluasi. Pada setiap sediaan dengan satu kemasan dan satu kekuatan, pengujian dilakukan minimal pada dua betas. Untuk produk yang dikemas dalam sistem kemasan yang juga berfungsi sebagai perangkat penghantar (*delivery device*), dilakukan juga pengujian terhadap penghantaran formulasi oleh perangkat penghantar pada lebih dari satu betas. Pada saat pengembangan produk, sediaan dengan beberapa kekuatan dan ukuran kemasan, dengan dilengkapi justifikasi, dapat menggunakan desain *bracketing* dan/atau *matrixing* untuk mengurangi jumlah sampel uji.

Data yang cukup harus tersedia untuk mendukung spesifikasi yang diusulkan. Data yang cukup juga diperlukan untuk memberi jaminan yang memadai bahwa karakteristik kinerja tertentu yang tidak diuji secara rutin sudah melalui proses studi investigasi. Tidak semua betas yang digunakan dalam uji klinis perlu dilakukan pengujian, tetapi betas yang digunakan dalam uji klinis pivotal harus cukup dikarakterisasi untuk mendukung spesifikasi produk Obat.

Tabel 2 menunjukkan parameter untuk pengembangan produk inhalasi yang umum dilakukan untuk mengkarakterisasi produk inhalasi. Parameter uji yang dibutuhkan pada pengembangan suatu produk, tergantung pada cara penggunaan yang dicantumkan pada petunjuk penggunaan produk dan karakteristik operasional perangkat penghantar.

Jika parameter pengujian pada *Tabel 2* tidak dilakukan karena sifat khusus produk atau karena terdapat jaminan dengan cara lain dari parameter yang telah ditetapkan, diperlukan justifikasi untuk penghilangan pengujian tersebut.

Tabel 2. Pengembangan Produk Inhalasi

Studi Pengembangan Produk Inhalasi	Aerosol inhalasi (Inhalation aerosols/ Metered dose inhaler (MDI)/ Pressurised metered dose inhaler)	Serbuk inhalasi (Inhalation powders/ Dry powder inhaler (DPI))		Produk untuk Nebulisasi		Semprot inhalasi (Inhalation sprays/ - Pressurised metered dose inhaler)
		Device-metered	Pre-metered	Dosis tunggal	Dosis ganda	
1. Karakteristik fisik	Ya*	Ya	Ya	Ya*	Ya*	Ya*
2. Justifikasi isi minimum	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
3. <i>Extractables/Leachables</i>	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya
4. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus selama masa pakai wadah	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
5. Keseragaman dosis penghantaran dan massa partikel halus <i>over patient flow rate range</i>	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
6. Massa partikel halus dengan <i>spacer/holding chamber</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
7. Massa partikel halus dosis tunggal	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
8. Distribusi ukuran partikel/droplet	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
9. Deposit aktuator/ <i>mouth piece</i>	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
10. Laju penghantaran Obat dan total Obat yang dihantarkan	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak
11. Persyaratan pengocokan	Ya*	Tidak	Tidak	Ya*	Ya*	Ya*
12. <i>Priming</i> awal wadah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
13. <i>Re-priming</i> wadah	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

