

## EVALUASI KEBIJAKAN PENGENDALIAN MUTU OBAT DENGAN UJI KETERSEDIAAN HAYATI

### EVALUATION OF QUALITY ASSURANCE POLICY OF COPY DRUG THROUGH BIOEQUIVALENCE TESTING

Rustamaji dan Sulanto Saleh Danu

Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta

#### ABSTRACT

**Background:** Quality assurance of copy drug is a part of national drug policy. It aims to protect people from substandard of copy drug quality. Instrument to ensure the copy drug have a good quality is bioequivalence testing. Government regulation on drug registration had been established since 1971 with regular update. Drug and Food agencies had developed the draft of bioequivalence testing on 2002, but this guidelines has not be an implemented yet. Department of Clinical Pharmacology of Gadjah Mada University is one of the independent institution of bioequivalence testing in Indonesia, since 1984.

**Objective:** To evaluate the Indonesia draft guidelines of bioequivalence testing compare with the WHO bioequivalence guideline's and to evaluate bioequivalence testing that conducted by Department of Clinical Pharmacology Faculty of Medicine, Gadjah Mada University.

**Methods:** Descriptive analytic method used to compare the draft of Indonesia guidelines with WHO guideline's. A case study methods used to evaluate the bioequivalence testing in Department of Clinical Pharmacology Faculty of Medicine Gadjah Mada University.

**Results:** The draft of Indonesia guidelines met with WHO guideline's. In the statistical analysis is more detail than WHO guideline. Department of Clinical pharmacology was adhere with WHO regulation on bioequivalence testing. Most of the copy drugs showed bioequivalence with their comparator and showed a good quality. All copy drug that tested in Dept. Clinical Pharmacology is before marketing evaluation.

**Conclusion:** It is concluded therefore, Government has been developed the bioequivalence testing guideline that met with WHO guideline. Bioequivalence testing that is conducted in Department of Clinical Pharmacology met with WHO regulation.

**Keywords:** policy evaluation, drug quality, copy/generic drug

#### PENGANTAR

Obat memegang peran yang penting dalam pelayanan kesehatan karena obat merupakan salah satu sarana untuk meningkatkan derajat kesehatan.<sup>1</sup> Oleh karena itu, obat yang beredar harus memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan kemanfaatan klinik. Pijakan pemerintah untuk melaksanakan kebijakan pemeliharaan mutu obat adalah Kebijakan Obat Nasional<sup>2</sup> yang telah diterbitkan pada tahun 1983. Sebagai bentuk pengendalian dan pengawasan oleh pemerintah, semua obat sebelum diedarkan dipersyaratkan melalui penilaian kemanfaatan, keamanan dan mutu obat di Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI).<sup>3</sup> Peraturan ini tidak hanya berlaku untuk obat baru, namun juga untuk obat *copy* termasuk di sini obat generik.<sup>2</sup> Obat *copy* perlu dilakukan penilaian atas mutunya untuk membuktikan bahwa obat *copy* mempunyai kemanfaatan dan keamanan yang sama dengan

inovatornya sehingga dalam penggunaannya dapat dipertukarkan dengan inovatornya. Metode pengujian yang diterima secara internasional adalah uji bioekivalensi.<sup>3</sup> Prinsip dasar uji bioekivalensi adalah membandingkan proses penyerapan, metabolisme, dan pengeluaran dari tubuh dengan inovatornya.

Kebijakan penjaminan mutu obat *copy* yang dilakukan pemerintah dalam hal ini dilakukan oleh BPOM melalui proses registrasi obat sebelum dipasarkan dan apabila ada perubahan sumber bahan baku obat atau perubahan formulasi obat. Peraturan mengenai tatacara pendaftaran obat jadi telah di berlakukan sejak tahun 1971. Salah satu persyaratan dalam registrasi ini adalah hasil uji bioekivalensi yang dilakukan oleh badan penguji independen. Sejak tahun 1984 Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran UGM (FK UGM) telah melakukan uji bioekivalensi dan merupakan lembaga pengujian yang telah diakui WHO.<sup>4</sup>

Tujuan evaluasi ini adalah untuk mengevaluasi draft Pedoman Uji Bioekivalensi yang dikembangkan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dibandingkan dengan pedoman dari WHO dan mengevaluasi pengujian bioekivalensi yang dilakukan di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM, Yogyakarta.

**BAHAN DAN CARA PENELITIAN**

Penelitian dilakukan dalam dua kegiatan. Kegiatan pertama dengan melakukan evaluasi atas peraturan yang berlaku di Indonesia mengenai uji bioekivalensi yang dibandingkan dengan aturan dari WHO. Kegiatan kedua adalah melakukan penilaian atas pengujian bioekivalensi di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM. Kegiatan pertama dilakukan dengan metode deskriptif analitik membandingkan draft Pedoman Uji Bioekivalensi

Tujuan uji bioekivalensi baik di pedoman WHO maupun di Indonesia adalah sama yaitu untuk menjamin bahwa obat *copy* yang beredar mempunyai standar yang sama dengan produk inovatornya. Apabila tidak tersedia inovatornya maka dapat digunakan pembanding dari obat yang sama dan dosis sama dengan obat uji yang dianggap mempunyai mutu paling baik. Dalam hal ini terdapat perbedaan antara kebijakan WHO dan Indonesia. Pada hakekatnya diusahakan pembanding adalah produk inovator, namun menurut pedoman Indonesia apabila produk inovator tidak beredar di Indonesia atau tidak diketemukan lagi inovatornya diganti dengan obat yang dianggap standar oleh BPOM, sedangkan produk yang diharuskan untuk dilakukan uji bioekivalensi menurut draft Pedoman Uji Bioekivalensi dan pedoman dari WHO adalah seperti pada Tabel 1.

**Tabel 1. Jenis Obat Dengan Kewajiban Melakukan Uji Bioekivalensi**

Pedoman Uji Bioekivalensi	Pedoman WHO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batas keamanan sempit</li> <li>• Untuk penyakit serius</li> <li>• Farmakokinetik nonlinier</li> <li>• Eliminasi presistemik tinggi</li> <li>• Sifat fisikokimia yang tidak menguntungkan</li> <li>• Kadar dalam sediaan kecil dibandingkan eksipien misalnya hormon</li> <li>• Sediaan transdermal</li> <li>• Sediaan supositoria</li> <li>• Sediaan lepas kendali yang berkerja sitemik</li> <li>• Kombinasi tetap yang bekerja sistemik</li> <li>• Produk bukan larutan untuk penggunaan nonsistemik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batas keamanan sempit</li> <li>• Untuk penyakit serius</li> <li>• Farmakokinetik nonlinier</li> <li>• Eliminasi presistemik tinggi</li> <li>• Sifar fisikokimia yang tidak menguntungkan</li> <li>• Kadar dalam sediaan kecil dibandingkan eksipien misalnya hormon</li> <li>• Sediaan transdermal</li> <li>• Sediaan supositoria</li> <li>• Sediaan lepas kendali yang berkerja sitemik</li> <li>• Kombinasi tetap yang bekerja sistemik</li> <li>• Produk bukan larutan untuk penggunaan nonsistemik</li> </ul>

yang dikembangkan BPOM dengan pedoman dari WHO. Kegiatan kedua berupa studi kasus pelaksanaan uji bioekivalensi yang dilakukan di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM.

**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

**1. Perbandingan Pedoman Uji Bioekivalensi Di Indonesia dan WHO**

Seiring dengan akan diberlakukannya harmonisasi registrasi obat di ASEAN pada tahun 2010, pemerintah yang dilaksanakan oleh BPOM telah mengantisipasi dengan menerbitkan tata cara pendaftaran obat jadi tahun 2003 dan membuat draft Pedoman Uji Bioekivalensi. Pedoman Uji Bioekivalensi sampai saat ini masih berupa rancangan, namun secara umum para pelaku uji bioekivalensi agar mengacu pada pedoman yang ada. Kaidah-kaidah pengujian yang di berlakukan di Indonesia dibandingkan dengan yang ditetapkan oleh WHO.

Kriteria WHO diadopsi sepenuhnya dalam penetapan obat yang memerlukan Uji Bioekivalensi.

Pelaksanaan uji bioekivalensi kedua pedoman mengharuskan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada sukarelawan yang terlibat. Hal ini ditandai dengan keharusan memberikan penjelasan selengkap-lengkapnya dan pengambilan *inform consent* sebelum kegiatan pengujian dilakukan. Terdapat perbedaan di antara kedua pedoman tersebut. Pertama, WHO meminta dengan jelas untuk melakukan monitoring yang ketat terhadap kesehatan sukarelawan selama pengujian berlangsung. Kedua, Pedoman Uji Bioekivalensi tidak secara eksplisit mencantumkan.

Sukarelawan yang terlibat menurut kedua pedoman adalah sama yaitu dilakukan pada sukarelawan sehat, dari kedua jenis kelamin, usia 18-55 tahun, bobot badan dan tinggi badan normal, bukan perokok, bukan pengguna narkotika,

dan jumlah sukarelawan 12-24. Pengujian uji bioekivalensi untuk obat yang toksik seperti anti kanker harus dilakukan pada pasien. terdapat perbedaan untuk kriteria perokok, pedoman dari BPOM menganggap jumlah < 10 batang per hari sebagai bukan perokok, sedangkan WHO mensyaratkan bukan perokok murni. Pengaruh rokok untuk beberapa obat memang cukup bermakna dalam kecepatan eliminasi obat. Untuk itu, apabila terdapat sukarelawan perokok 10 batang per hari tetap harus dianalisis pengaruh rokok terhadap eliminasi obat.

Pemilihan desain penelitian sama untuk kedua pedoman yang dianjurkan rancangan *cross over* untuk meminimalisir perbedaan antarsubjek. Namun pada kasus tertentu, rancangan paralel dapat juga digunakan dengan syarat dilakukan penyamaan karakteristik subjek. Waktu tenggang antar uji untuk kedua pedoman adalah sama yaitu minimal lima kali waktu paroh eliminasi.

Kriteria standarisasi pelaksanaan uji bioekivalensi lebih rinci pada pedoman Indonesia dibandingkan dengan WHO. Selengkapny dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Perbandingan Pedoman Uji Bioekivalensi Indonesia Dan WHO Untuk Standarisasi Perlakuan Sukarelawan Selama Penelitian**

Parameter	Pedoman Uji Bioekivalensi	Kriteria WHO
Standarisasi pelaksanaan studi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lama puasa 12 jam</li> <li>Volume air yang diminum harus sama (200-240ml)</li> <li>Pemberian makan dan minum terstandar dan sama untuk semua sukarelawan</li> <li>1 minggu sebelumnya dan selama penelitian tidak boleh minum obat apapun</li> <li>12 jam sebelum penelitian dan selama penelitian tidak boleh merokok, minum teh, kopi, coklat, jus buah, dan alkohol</li> <li>Standarisasi posisi tubuh selama penelitian</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segala yang berkaitan dengan pengujian dan tindakan, serta kegiatan sukarelawan harus sama dan terstandar misalnya volume air yang diminum harus sama (misal 150ml)</li> </ul>
Obat uji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obat diproduksi mengikuti CPOB</li> <li>Obat harus identik dengan yang akan diproduksi</li> <li>Diambil dari <i>batch</i> skala produksi</li> <li>Jika terdapat beberapa dosis, diambil dosis tertinggi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obat diproduksi mengikuti GMP/CPOB</li> <li>Obat harus identik dengan yang akan diproduksi</li> <li>Diambil dari <i>batch</i> skala produksi</li> </ul>
Pengambilan sampel darah	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal 10 sampel darah yang meliputi 1 titik sebelum minum obat, 2 titik sebelum kadar maksimal, 3-4 sampel sekitar kadar puncak, 4-5 sampel setelah kadar puncak minimal 3 kali waktu paroh</li> </ul>	Mencakup semua proses yang terjadi terhadap obat sehingga dapat menggambarkan kurva konsentrasi obat dalam darah <i>versus</i> waktu.
Pengambilan sampel urin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hanya untuk obat yang diekskresi diurin dalam bentuk utuh atau metabolit aktif</li> </ul>	Tidak dicantumkan
Kadar yang diukur	<ul style="list-style-type: none"> <li>Senyawa induk atau hasil biotransformasi jika obat berupa <i>prodrug</i></li> <li>Obat chiral, diukur kadar total</li> </ul>	enyawa induk atau hasil biotransformasi jika obat berupa <i>prodrug</i>
Metode analitik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mengikuti GLP</li> </ul>	Mengikuti GLP
Parameter bioekivalensi	<p>Dosis tunggal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC</li> <li>Cmax</li> <li>Tmax</li> <li>T1/2</li> </ul> <p>Dosis berulang</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cmin</li> <li>Cmax</li> <li>Crata-rata</li> <li>Fluktuasi</li> <li>Swing</li> <li>AUC</li> </ul>	<p>Dosis tunggal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC</li> <li>Cmax</li> <li>Tmax</li> <li>T1/2</li> </ul> <p>Dosis berulang</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cmin</li> <li>Cmax</li> <li>Crata-rata</li> <li>Fluktuasi</li> <li>Swing</li> <li>AUC</li> </ul>
Analisis data	<ul style="list-style-type: none"> <li>AUC dan Cmax diuji dengan uji t berpasangan</li> <li>Tmax dengan uji nonparametrik</li> <li>Dihitung nilai 90% CI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AUC dan Cmax disesuaikan dengan jenis data</li> <li>Tmax diuji dengan uji non-parametrik</li> <li>90% CI</li> </ul>
Kriteria bioekivalensi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tidak bermakna dengan uji t berpasangan untuk perbandingan nilai AUC atau dalam rentang 90% CI 0.8-1.25</li> <li>Perbandingna nilai Cmax dalam rentang 90% CI 80-125 %</li> <li>Perbandingna nilai Tmax dalam rentang 90% CI dan harus diperhatikan kemungkinan dampak kliniknya</li> </ul>	Perbandingan AUC dalam rentang 80-125% 90% CI

Kaidah penelitian uji bioekivalensi yang diberlakukan di Indonesia secara umum mengadopsi kriteria WHO dan dalam beberapa hal menunjukkan hal yang lebih rinci. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa peraturan uji bioekivalensi sebagai salah satu bentuk kebijakan dalam penjaminan mutu obat telah mengikuti aturan baku yang berlaku secara internasional.

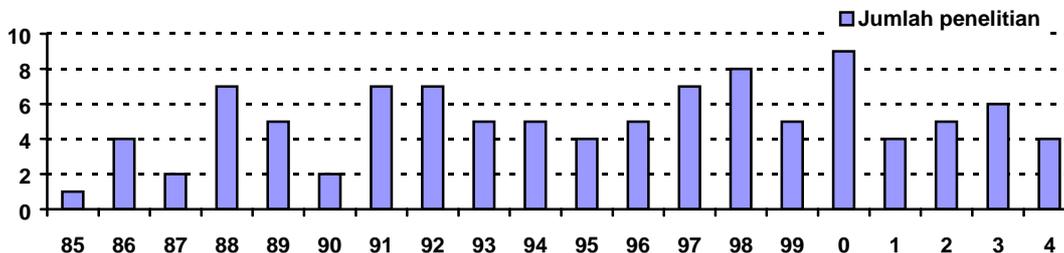
**2. Uji Bioekivalensi di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM**

Sebanyak 128 penelitian ketersediaan hayati dengan tujuan untuk menilai mutu obat dilakukan pada tahun 1984-2004. Penelitian tersebut mencakup 50 nama generik obat. Jumlah penelitian mutu obat dari tahun ke tahun seperti terlihat dalam Gambar 1.

Dari Gambar 1 dapat dilihat bahwa penelitian yang berlangsung di Bagian Farmakologi Klinik jumlahnya bervariasi, per tahun rata-rata waktu

yang diperlukan untuk penyelesaian pengujian adalah 3-4 bulan, satu bulan diperlukan untuk pengambilan sampel dan 2-3 bulan untuk penetapan kadar obat.

Sejak dimulainya penelitian, penjaminan mutu pengujian sediaan obat telah dilakukan oleh Bagian Farmakologi FK UGM. Penjaminan mutu pengujian sediaan obat dilakukan oleh Bagian Farmakologi Klinik sejak dimulainya penelitian dilakukan. Pada saat ini Bagian Farmakologi Klinik mengacu pada standar WHO dan draf dari BPOM. Mengingat pada hakekatnya pengujian mutu obat adalah sebagian dari uji klinik, maka pengujian mutu obat juga mengacu pula pada Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) yang diperkenalkan secara formal pada tahun 2000, seiring dengan terbitnya buku pedoman CUKB oleh BPOM. Tabel 3 menyajikan kelengkapan dan pelaksanaan uji bioekivalensi di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM.



Gambar 1. Jumlah Laporan Penelitian Ketersediaan Hayati di Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran UGM Tahun 1984-2004

Tabel 3. Kelengkapan Pengujian Mutu Obat Tahun 2000-2004 di Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran UGM

No.	Kelengkapan	Pedoman WHO	Pelaksanaan
1.	Protokol	Ya	Ada
2.	Surat Keterangan kelaikan etik	Ya	Ada
3.	Inform consent	Ya	Ada
4.	Adanya kriteria pemasukan dan pengecualian	Ya	Ada
5.	Jumlah sukarelawan	12-24	12
6.	Standarisasi cara obat/memberikan obat	Ya	Ada
7.	Standarisasi waktu minum obat	Ya	Ada
8.	Standarisasi waktu dan makanan setelah minum obat	Ya	Ada
9.	Aturan minum obat lain sebelum dan selama penelitian berlangsung	Ya	Ada
10.	Makanan atau tindakan yang harus hindari	Ya	Ada
11.	Standarisasi posisi tubuh dan aktivitas selama studi	Ya	Ada
12.	Obat uji dan pembanding	Ya	Ada
13.	Standarisasi cara pengambilan sampel darah	Ya	Ada
14.	Standarisasi cara pengukuran kadar darah dan validasinya	Ya	Ada
15.	Parameter bioekivalensi yang diukur	Ya	Ada
16.	Pengujian statistik dan farmakokinetik	Ya	Ada
17.	Pengambilan kesimpulan hasil penelitian	Ya	ada
18.	Obat emergensi	Ya	Ada
19.	Dokter penanggung jawab medis	Ya	Ada

Pelaksanaan kebijakan penjaminan mutu obat *copy* dengan menggunakan uji bioekivalensi sebagai metodenya telah dapat dilakukan di Indonesia khususnya di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM, Yogyakarta. Perbandingan pelaksanaan pengujian bioekivalensi dengan pedoman dari WHO menunjukkan bahwa pelaksanaan uji bioekivalensi sepenuhnya dapat dilaksanakan sesuai dengan pedoman dari WHO. Upaya untuk memperkuat tempat-tempat pengujian bioekivalensi akan menghasilkan dampak positif karena mutu obat *copy* yang beredar akan dapat dijamin. Mengingat sistem akreditasi tempat pengujian bioekivalensi dapat digunakan sebagai sarana untuk memperkuat tempat pengujian, maka perlu dikembangkan sistem akreditasi untuk tempat dan tata cara pengujian bioekivalensi. Seiring dengan hal ini, BPOM sejak tahun 2003 mulai mensosialisasikan pentingnya standarisasi dan akreditasi tempat pengujian ketersediaan bioekivalensi

Hasil pengujian yang dilakukan menunjukkan bahwa semua pengujian adalah untuk obat yang akan dipasarkan, sedangkan jika dirunut lebih jauh pada obat yang telah dipasarkan, namun mengalami perubahan baik dalam bahan baku maupun formulasinya perlu juga diulang pengujiannya. Dengan demikian, untuk penjaminan mutu obat sangat diperlukan pengujian untuk setiap perubahan yang terjadi dalam proses pembuatan obat.

Pelaksanaan penelitian yang mengacu pada *Good Clinical Practice* dan pedoman yang berlaku seperti dari WHO dan BPOM. Dengan menggunakan acuan ini, hasil pengujian di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM telah diakui oleh BPOM sebagai regulator peredaran obat di Indonesia. Namun demikian, obat *copy* yang disubsidi pemerintah dalam hal ini obat generik masih belum sepenuhnya dapat diterima di praktik dokter. *Survey* obat peresepan obat generik di Yogyakarta dari bulan Oktober 1998 sampai dengan September 1999 menunjukkan bahwa rata-rata obat generik diresepkan sebesar 22,61% (17,6-24,32%).<sup>5</sup> Data ini tidak berbeda dengan hasil yang didapat Hastutiningrum<sup>6</sup> yang melakukan penelitian pada tahun 1997, yang besarnya persentase peresepan generik dokter praktik swasta berkisar antara 11,1% - 23,2%.

Menarik diketahui bahwa dari penelitian ini dokter sebenarnya telah percaya bahwa obat generik mempunyai mutu yang setara dengan obat bermerek. Kepercayaan ini didasari bahwa dokter pernah meresepkan obat generik meskipun alasan yang dipakai semata-mata karena harga yang lebih

murah. Akan tetapi, hal ini memberi keyakinan bahwa dokter telah percaya dengan mutu obat generik. Namun demikian, sebagian besar pasien (72%) justru mendorong dokter untuk tidak meresepkan obat generik karena alasan mutu dan khasiat yang berbeda dengan obat bermerek.<sup>6</sup> Promosi penggunaan obat generik perlu dilakukan terus menerus, mengingat semua obat *copy* termasuk yang dipasarkan dengan subsidi (generik) telah melalui uji bioekivalensi.

Obat *copy* memegang peran penting dalam pelayanan kesehatan karena harganya yang relatif lebih murah dari pada obat inovatornya. *Generic Consultative Group* dari Bank Dunia menyarankan untuk menggunakan obat generik yang mengacu pada obat *copy* untuk meningkatkan akses kesehatan bagi masyarakat miskin.<sup>7</sup> Penggunaan obat *copy* meningkat tajam dalam pemakaiannya karena terbatasnya anggaran kesehatan untuk obat. Hal ini dikarenakan obat *copy* memiliki keunggulan dalam harga dibanding inovatornya.<sup>8</sup> Perbandingan akan harga obat generik dibandingkan dengan inovatornya di Canada untuk Clozpine adalah 20% lebih murah.<sup>9</sup>

## KESIMPULAN

Draft pedoman uji bioekivalensi yang dikembangkan BPOM telah sesuai dengan pedoman dari WHO. Kebijakan mutu obat *copy* di Indonesia dilakukan oleh BPOM dengan mewajibkan produsen melakukan pengujian bioekivalensi telah berlangsung dengan baik. Pengujian yang dilakukan di Bagian Farmakologi Klinik FK UGM, Yogyakarta telah memenuhi standar yang berlaku.

## KEPUSTAKAAN

1. Quick, J.D., Rankin, J.R., Laing, R.O., O'Connor, R.W., Hogerzeil, H.V., Dukes, M.N.G., and Garnett, A. (editors). *Managing Drug Supply 2<sup>nd</sup> Edition*. Kumarian Press. Connecticut. 1997.
2. Author. Badan Pengawas Obat dan Makanan. *Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat*. 2003.
3. Author. World Health Organization. *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Product*. Geneva. 1999.
4. World Health Organization. *New bioequivalence testing unit at National Institute for Drug Quality Control. Essential Drug In Brief*. Hanoi. 2003;11.
5. Berlianmasta, M. *Resep Obat Generik Di Apotek Swasta Kodya Yogyakarta Selama*

- Satu Tahun. Karya Tulis Ilmiah. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2000.
6. Hastutiningrum. Upaya peningkatan Penggunaan Obat Generik Berlogo di Sektor Swasta. Tesis. Pascasarjana UGM. Yogyakarta. 1997.
  7. Vazquez, ECS. Increasing Drug Access for the POOR Using Generic Drugs: Regulation and Policy Alternatives. Draft 1.1 Prepared for the Generic Consultative Group World Bank. World Bank. 2003.
  8. Gumbhir. A.K. Generic Prescriptions: Can Consumer Benefit? *Annals of Internal Medicine*. 1975;82 (5):711-2.
  9. Layton, S. and Barbeau, M. (2004) Generic Replacement of Clozapine: a Simple Decision Model from Canadian Perspective. *Current Medical Research*. 2004; 20 (4): 453-9.