PROTOKOL STUDI KLINIS

EFIKASI & KEAMANAN GEL *COUNTERIRRITANT* PIROXICAM PLUS DIBANDINGKAN DENGAN OBAT ANTI-INFLAMASI NON-STEROID TOPIKAL LAINNYA DALAM MENANGANI NYERI MUSKULOSKLETAL: STUDI KLINIS ACAK

NO. PROTOKOL : CT_CTPPXM001_PRT_V003/IX/2025

Tim Riset Klinis
dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D
dr. Astuti Pitarini, Sp.OT (K)
dr. A. Andi Kurniawan, Sp.KO Subsp. ALK (K)
dr. Wawan Budisusilo, Sp.KO
dr. Marion Cinta Kuntjoro, Sp.KFR

Didukung oleh:
PT Taisho Pharmaceutical Indonesia TBK
Tahun 2025

Riwayat perubahan protokol CT_CTPPXM001 sebagai berikut:

Versi Protokol	Keterangan
CT_CTPPXM001_**PRT_V001/II/2025**	Ini adalah protokol pertama yang diulas Tim Penelitian Klinis, TPI dan konsultan TPI
CT_CTPPXM001_**PRT_V002/VI/2025**	Protokol V001 telah direvisi merujuk pada Surat BPOM RI tentang Tambahan Data dan Revisi Protokol No. B-RG.01.06.32.323.5.2025.1759 tanggal 29 Mei 2025.Revisi yang diterapkan pada PRT V002 adalah: - Judul studi klinis - Latar belakang studi klinis dan justifikasi studi - Tujuan penelitian - Desain penelitian - Kriteria inklusi - Ukuran sampel - Produk investigasi - Jadwal belajar
CT CTPPXM001 PRT V003/IX/2025	Protokol V002 telah direvisi untuk merujuk pada diskusi dengan BPOM RI pada tanggal 9 Agustus 2025. Uji klinis ini dilakukan dengan tujuan utama mengembangkan standar pendidikan dan kesehatan di Indonesia. Oleh karena itu, konsep uji klinis ini adalah Uji Coba Inisiatif Investigator (IIT). Tambahkan titik tujuan sekunder: - Waktu (dalam hari) gejala nyeri muskuloskeletal menghilang.

Perubahan pada protokol ini telah ditinjau dan diakui oleh:		
Sponsor **PT Taisho Pharmaceutical Indonesia**		**Tim Riset Klinis**
dr. Ardini Kartasasmita **Medical Manager**	**Aryani Pratami Dewi** **Head of Regulatory Affairs and Medical**	**dr. Erica Kholinne, Sp. OT (K), Ph.d** **Principal Investigator**

HALAMAN TANDA TANGAN PROTOKOL

Tim Riset Klinis
Saya setuju untuk melakukan penelitian sesuai dengan Protokol ini dan mematuhi semua persyaratan Otoritas Kesehatan yang berlaku, Praktik Klinis yang Baik, dan Hukum Nasional.

Nama & Jabatan		Tanda Tangan & Tanggal Tanda Tangan
dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D **Principal Investigator**		**Tanda tangan:** **Tanggal:**

Ucapan Terima Kasih Sponsor untuk Studi:
Kami menyetujui desain protokol studi klinis dan bersedia menyediakan dana yang diperlukan untuk melaksanakan studi klinis ini.

Nama & Jabatan		Tanda Tangan & Tanggal Tanda Tangan
Taikan Abe **Director**		**Tanda tangan :** **Tanggal :**
Aryani Pratami Dewi **Head of Regulatory Affairs and Medical**		**Tanda tangan :** **Tanggal :**

1. INFORMASI UMUM

Judul Studi Klinis	: Khasiat dan keamanan gel Counterirritant Piroxicam Plus dibandingkan dengan Obat Antiinflamasi Non Steroid Topikal lainnya dalam Menangani Nyeri Muskuloskeletal: studi klinis acak.
Tahap Studi Klinis	: Fase III
Nomor Protokol	: CT_CTPPXM001_V003/IX/2025
Tanggal Versi Protokol	:V003- SeptemberTahun 2025
Peneliti Utama	: dr. Erica Kholinne, Sp.OT(K), Ph.D
Sub-Investigator	: 1) dr. Astuti Pitarini, Sp.OT (K) 2) dr. A. Andi Kurniawan, Sp.KO Subsp. ALK (K) 3) dr. Wawan Budisusilo, Sp.KO 4) dr. Marion Cinta Kuntjoro, Sp.KFR
Situs	: Sports Medicine Clinic 1) Klinik Utama Eminence 2) St. Carolus Sports Clinic by Eminence
Sponsor	: PT Taisho Pharmaceutical Indonesia TBK Millenium Centennial Center 8th Floor,Jalan Jend.Sudirman Kav. 25 Jakarta
Pemantauan	: Pemantauan studi klinis ini akan dilakukan oleh Associate Riset Klinis yang bersertifikat yang ditunjuk oleh Sponsor

2. LATAR BELAKANG STUDI KLINIS

2.1 Gel Antiiritasi Piroxicam Plus

Pada tahun 1972, sebuah produk analgesik topikal inovatif diperkenalkan ke pasar Indonesia. Counterpain® merupakan salah satu produk analgesik topikal yang dikenal tidak hanya di Indonesia, tetapi juga di negara-negara Asia Tenggara lainnya seperti Malaysia, Filipina, dan Thailand. Counterpain® sebagai produk inovatif di Indonesia memiliki beberapa varian, yaitu krim Counterpain® yang memberikan sensasi hangat untuk meredakan nyeri otot, Counterpain® Cool dengan sensasi dingin yang dapat digunakan untuk mendinginkan tubuh saat berolahraga, dan Counterpain® PXM yang efektif meredakan peradangan pada sistem muskuloskeletal dan sendi.

Terdapat banyak sediaan topikal yang mengandung obat antiinflamasi nonsteroid, seperti diklofenak, ketoprofen, dan piroksikam. Sediaan piroksikam yang terdaftar sebagai produk inovator di Indonesia:

- Gel Feldene® yang hanya mengandung Piroxicam sebagai zat aktif dan

- Counterpain® PXM yang mengandung Piroxicam, dan Counterirritant: metil salisilat, mentol dan eugenol sebagai zat aktif.

Counterpain® PXM pertama kali didaftarkan dan memperoleh izin edar di Indonesia pada tahun 2004 oleh Bristoll Myers Squibb (BMS). Proses pendaftaran diselesaikan dengan menyediakan data penelitian studi klinis Counterpain PXM-Thailand pada tahun 1995 sebagai data pendukung.

Parameter farmakokinetik gel topikal piroksikam 0,5% diambil dari data yang ditentukan pada 20 relawan sehat (6 wanita dan 14 pria) setelah pemberian beberapa dosis (20 mg piroksikam setiap hari) selama 14 hari. 21 sampel darah diambil dari setiap pasien dimulai tepat sebelum pemberian dosis pertama, dengan sampel terakhir diambil 14 hari setelah pemberian dosis terakhir. Konsentrasi plasma piroksikam ditentukan dengan kromatografi cair kinerja tinggi menggunakan deteksi UV pada 340 nm. Terdapat variasi antarindividu yang cukup besar dalam waktu paruh piroksikam dengan rata-rata 79 jam. Konsentrasi plasma piroksikam rata-rata pada kondisi stabil berada di antara 300 dan 400 ng/ml, yaitu sekitar 5% dari yang diamati setelah dosis setara piroksikam oral atau intramuskular. Tidak ada efek samping yang dilaporkan selama periode penelitian. Dengan demikian, hasil penelitian ini menegaskan penyerapan sistemik piroksikam minimal selama aplikasi beberapa dosis gel topikal 0,5% dan tolerabilitas yang sangat baik dari metode terapi piroksikam ini.

Sebuah studi yang dilakukan pada tahun 1995, dengan judul " *The study of efficacy and safety of anti inflammatory and analgesic cream in the treatment of musculoskeletal pain*", menjelaskan bahwa gel piroksikam standar 0,5% dibandingkan dengan obat uji, piroksikam dan krim analgesik yang mengandung metilsalisilat, eugenol, dan mentol sama-sama efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan nyeri muskuloskeletal. Menarik untuk dicatat bahwa sebagian besar pasien lebih menyukai rasa hangat setelah pengolesan karena hal ini menandakan bahwa obat tersebut bekerja.

Studi lain yang dilakukan pada tahun 1995, berjudul "*A double-blind randomized study to evaluate the safety and effectiveness of 0.5% Piroxicam gel compared to Counterpain Plus*" (kombinasi gel Piroxicam 0,5%, metil salisilat 10%, mentol 5,4%, dan eugenol 1,36%) pada pasien dengan osteoartritis ringan. Kesimpulannya, baik Counterpain Plus maupun gel Piroxicam sama-sama efektif dalam meredakan nyeri sendi lutut secara bertahap yang dinilai dengan Skala Analog Visual atau Skala Penilaian Verbal. Keduanya juga sama-sama efektif dalam membantu memulihkan kemampuan fungsional pasien.

Studi terakhir yang dilakukan pada tahun 1995 dengan judul "*Comparative study of the clinical effects of Counterpain Plus and Feldene Gel on knee arthrosis*" menemukan bahwa tidak ada perbedaan antara data biografi, stadium degenerasi, skor fungsional Moberg, dan tingkat keparahan nyeri antara kelompok pada pra-percobaan dan akhir penelitian. Counterpain Plus dan Feldene Gel memiliki efek klinis yang sebanding dalam pengobatan artrosis lutut.

Pada tahun 2009, Taisho Pharmaceutical Holdings mengakuisisi hak komersial Counterpain di Indonesia. Izin edar untuk produk Counterpain® PXM kemudian dialihkan kepada PT Taisho Pharmaceutical Indonesia. Counterpain® PXM, sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) topikal plus Counterirritant seperti metil salisilat, eugenol, dan mentol, dapat digunakan untuk membantu meredakan nyeri dan peradangan muskuloskeletal seperti osteoartritis, gangguan pascatrauma akut: tendinitis, tenosinovitis, periartritis, strain, keseleo, otot tegang, dan nyeri punggung bawah. Indikasi ini telah disetujui oleh BPOM RI pada tahun 2011.

Tidak ada studi klinis terkini pada tahun 2000 dan seterusnya yang memeriksa kemanjuran Piroxicam plus Counterirritant gel dalam pengobatan nyeri muskuloskeletal dibandingkan dengan NSAID topikal lain seperti gel Diclofenac atau gel Ketoprofen.

2.2 *Research Gap*

Nyeri muskuloskeletal akut menggambarkan kondisi seperti pergelangan kaki terkilir atau otot tertarik. Kondisi ini biasanya membaik dalam dua atau tiga minggu tanpa pengobatan, tetapi bisa sangat menyakitkan selama berlangsung. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) topikal dioleskan pada kulit yang tidak terluka di tempat yang sakit dalam bentuk gel, krim, semprotan, atau plester. OAINS topikal

dapat meresap ke kulit, memasuki jaringan atau sendi, dan mengurangi proses yang menyebabkan nyeri pada jaringan tersebut. Kadar obat dalam darah dengan OAINS topikal jauh lebih rendah dibandingkan dengan obat yang sama yang diminum. Hal ini meminimalkan risiko efek samping yang berbahaya.

Tinjauan Cochrane tahun 2019, "*Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults*", menunjukkan formulasi diklofenak topikal, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam, dan indometasin yang menunjukkan tingkat keberhasilan klinis yang jauh lebih tinggi (melibatkan lebih banyak peserta dengan 50% merasakan penurunan skala nyeri) dibandingkan plasebo topikal yang sesuai (data berkualitas sedang atau tinggi). Dari 42 data studi klinis yang dimasukkan dalam tinjauan sistematis, 15 studi membahas Diklofenak, dan hanya 3 studi yang membahas efikasi gel Piroksikam untuk nyeri muskuloskeletal. Tidak satu pun dari data tersebut yang menjelaskan tentang gel Piroksikam plus *Counteriiritant*.

Tinjauan lain dari *Global Pain Faculty* berjudul "*The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidalanti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty*", yang diterbitkan di *Current Medical Research and Opinion*, 2021, menyajikan kesimpulan dari diskusi mendetail tentang peran NSAID topikal dalam pertemuan meja bundar *Global Pain Faculty* yang diadakan di Amsterdam pada tahun 2019 dan diskusi daring selanjutnya. Dokumen ini mempertimbangkan peran terapi topikal di samping pengobatan farmakologis dan nonfarmakologis lainnya, serta menyajikan bukti manfaat dan bahaya NSAID topikal, termasuk indikator efikasi untuk tiga NSAID topikal utama—diklofenak, ibuprofen, dan ketoprofen—berdasarkan hampir 15.000 partisipan dalam uji coba terkontrol acak untuk nyeri muskuloskeletal akut dan kronis. Bukti uji coba terkontrol acak menunjukkan bahwa efek samping NSAID topikal aktif serupa dengan plasebo. Dalam tinjauan ini, tidak ada diskusi tentang efektivitas gel Piroxicam terutama gel Piroxicam plus Counterirritant dalam nyeri muskuloskeletal.

Sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2018, dengan judul "*Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*", menunjukkan bahwa tinjauan sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trial* dan studi observasional telah memeringkat NSAID topikal (termasuk salisilat) berdasarkan hasilnya. Di antara semua NSAID topikal yang tersedia, plester diklofenak paling efektif untuk meredakan nyeri dan gel piroksikam merupakan pilihan terbaik untuk meningkatkan fungsi.

Dengan mengacu pada data hasil kajian komprehensif dan kajian meta-analisis di atas, dapat diketahui bahwa gel diklofenak memiliki data kajian klinis yang lebih banyak dibandingkan gel piroksikam, sehingga pemanfaatan gel diklofenak untuk pengobatan nyeri muskuloskeletal dapat ditelusuri dengan dukungan data klinis yang memadai, dan data ini menjadi dasar pemilihan obat topikal standar untuk nyeri muskuloskeletal.

Oleh karena itu, sebuah studi klinis akan dilakukan untuk membandingkan efektivitas gel Piroxicam plus Counterirritant dengan Obat Antiinflamasi Non Steroid topikal lainnya seperti gel Piroxicam dan gel Diklofenak pada populasi dewasa dengan nyeri muskuloskeletal. Data klinis ini akan digunakan sebagai pengobatan standar dalam penanganan nyeri muskuloskeletal.

Studi klinis ini akan dilaksanakan dengan konsep *Investigator Initiated Trial* (IIT) dengan tujuan untuk mengembangkan standar pendidikan dan kesehatan di Indonesia. Hasil penelitian ini akan menjadi dasar dalam penyusunan panduan standar penatalaksanaan nyeri muskuloskeletal menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid topikal, khususnya di Klinik Eminence dan secara umum di seluruh klinik kedokteran olahraga di Indonesia.

3. KEPATUHAN TERHADAP GCP

Penelitian ini akan dilaksanakan sesuai dengan *Good Clinical Practice* (GCP), sebagaimana didefinisikan oleh *International Conference on Harmonization* (ICH) dan sesuai dengan Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia (BPOM). Peneliti

utama akan melaksanakan penelitian ini setelah menyetujui isi protokol penelitian ini dan formulir laporan kasus serta kepatuhannya dengan pihak sponsor.

4. TUJUAN STUDI

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan kesetaraan efikasi dan keamanan dalam mengurangi nyeri muskuloskeletal antara Piroxicam plus Counterirritant gel versus Piroxicam gel dan Diclofenac gel, yang diaplikasikan selama 8 + 1 hari pada populasi Indonesia.

Justifikasi:
Piroxicam plus Counterirritant, Piroxicam, Diclofenac dianggap sebagai Obat Antiinflamasi Non-Steroid (NSAID) topikal. Diclofenac lebih umum digunakan sebagai pengobatan topikal standar karena memiliki lebih banyak data studi klinis dibandingkan NSAID topikal lainnya. Untuk menunjukkan bahwa Piroxicam plus Counterirritant memiliki efikasi yang sama dengan Piroxicam dan Diclofenac, studi klinis khusus perlu dilakukan.

5. DESAIN STUDI

Ini adalah fase 3 dari *Randomized Control Trial*, *Multi centre*, *Single-blind*, dan kelompok paralel dengan durasi pengumpulan data 8 + 1 hari setelah aplikasi topikal untuk membandingkan efektivitas dan keamanan pengobatan standar nyeri muskuloskeletal pada populasi dewasa.

Penjabaran studi:

- Fase 3 (Studi konfirmasi)
  Penelitian ini dilakukan untuk menunjukkan apakah suatu produk menawarkan manfaat pengobatan bagi peserta dewasa dengan nyeri muskuloskeletal antara obat uji (Piroxicam plus Counterirritant) dan produk topikal NSAID yang umum digunakan, gel Piroxicam, gel Diclofenac
- *Randomized Control Trial* (RCT)
  Peserta secara acak dikelompokkan ke dalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol untuk meminimalkan bias dan memungkinkan inferensi kausal.
- *Multi centre*
  Penelitian akan dilakukan di 2 lokasi.
- *Single-blind*
  Untuk menjaga integritas data dalam penelitian ini, produk investigasi akan diberi stiker putih yang akan menutupi seluruh tabung produk investigasi. Di atas tabung, terdapat label penelitian dengan kode unik untuk membedakan obat uji dan obat pembanding. Dengan prosedur ini, partisipan tidak akan tahu produk mana yang diaplikasikan kepada mereka.
- Paralel
  Studi ini melibatkan dua kelompok partisipan yang menerima Piroxicam plus gel Counterirritant, gel Piroxicam, atau gel Diclofenac. Partisipan dimasukkan ke dalam salah satu kelompok perlakuan di awal uji coba dan akan terus berada di kelompok tersebut selama uji coba.

5.1 Target primer:

Target primer adalah pengurangan nyeri muskuloskeletal > 3 skor, dari respons terhadap pengobatan yang dapat dilihat melalui skor *Brief Pain Inventory* (BPI).

Justifikasi:

- Skor *Brief Pain Inventory* (BPI)

  Ini adalah kuesioner medis yang digunakan untuk menilai nyeri. Terdapat 9 pertanyaan terkait nyeri yang dialami oleh partisipan. Penilaian nyeri akan diberikan dalam bentuk skor, yaitu skor 0-10.

Skor 0 : Tanpa Rasa Sakit
Skor 1 – 3 : Nyeri Ringan
Skor 4 – 6 : Nyeri Sedang
Skor 7 – 10 : Sakit parah

Perbedaan skala BPI > 3, dari skala nyeri awal hingga akhir pengobatan akan ditangkap sebagai target efikasi primer.

Pemilihan selisih lebih dari sama dengan 3 dipilih karena jika partisipan mengalami nyeri sedang di awal perawatan, maka di akhir perawatan terjadi penurunan nyeri menjadi nyeri ringan. Hal ini menunjukkan bahwa perawatan ini efektif dalam mengatasi nyeri muskuloskeletal.

5.2 Target Sekunder:

1) Pada penilaian keamanan, jumlah peserta yang mengalami efek samping (termasuk kejadian serius) dengan setiap gejala yang ada akan dicatat dan kausalitas kejadian buruk (*adverse events*) dan kejadian buruk serius (*serious adverse events*) dinilai dengan bantuan algoritma Naranjo.

Justifikasi:

Pada kunjungan pertama, peserta akan mendapatkan buku harian peserta. Peserta perlu mengisi jika mereka mengalami gejala lain setelah menjalani perawatan. Mereka juga perlu mencatat obat-obatan yang mereka konsumsi selama masa studi. Pada kunjungan kedua dan kunjungan terakhir, peneliti akan menanyakan tentang buku harian tersebut dan mengonfirmasi gejala serta pengobatan yang diberikan. Setelah ada laporan keamanan, peneliti akan mengisi formulir keamanan dari BPOM RI (Formulir Kuning MESO) dan menilai kejadian keamanan dengan bantuan algoritma Naranjo.

Jenis gejala dan jumlah peserta yang mengalami gejala dan termasuk efek samping akan dicatat dan menjadi data terkait keamanan produk.

2) Penilaian peneliti terhadap gerakan peserta, melalui penilaian *Range of Motion* (ROM) dan *Muscle Test*

Justifikasi:

Salah satu gejala yang perlu dinilai ketika terjadi nyeri muskuloskeletal adalah rentang gerak dan pergerakan otot untuk melakukan suatu aktivitas. Oleh karena itu, penilaian rentang gerak dan kekuatan otot oleh dokter yang memeriksa diperlukan untuk menentukan pengaruh perawatan yang dilakukan terhadap keberhasilan aktivitas tersebut. Efektivitas perawatan akan terlihat dari kemajuan rentang gerak yang dapat dilakukan peserta di akhir perawatan dibandingkan dengan awal perawatan menurut standar ilmiah.

Rentang gerak (ROM) atau lengkung gerak dalam studi ini akan diukur menggunakan goniometer universal mengikuti prosedur standar untuk memastikan akurasi dan reproduktifitas. Setiap sendi akan dinilai dalam posisi anatomi yang konsisten—baik terlentang, duduk, atau berdiri—tergantung pada sendi spesifik yang terlibat (misalnya, duduk untuk siku, terlentang untuk lutut). Peneliti Utama atau Sub-Peneliti akan melakukan tiga pengukuran berturut-turut untuk setiap gerakan (misalnya, fleksi, ekstensi), dan nilai rata-rata akan dicatat. Gerakan-gerakan utama yang dinilai akan mencakup fleksi-ekstensi lutut, dorsifleksi-plantarfleksi pergelangan kaki, fleksi-ekstensi siku, dan fleksi tulang belakang lumbar atau jarak ujung jari ke lantai untuk nyeri punggung. Penilai yang sama akan melakukan semua pengukuran pada setiap titik waktu untuk meminimalkan variabilitas antar penilai. Setiap keterbatasan karena nyeri, penjagaan, atau gerakan kompensasi akan dicatat. Data ROM akan dicatat pada formulir standar dan digunakan untuk mengevaluasi efektivitas perawatan dengan membandingkan nilai awal dengan nilai pasca perawatan terhadap ambang batas perbedaan klinis minimal yang penting (MCID) yang telah ditetapkan.

Dalam studi ini, perbedaan minimal yang penting secara klinis (MCID) untuk rentang gerak sendi (ROM) akan digunakan untuk menentukan peningkatan mobilitas yang bermakna secara klinis setelah perawatan. Berdasarkan referensi tervalidasi, nilai MCID yang diterapkan adalah ≥ 10° untuk fleksi/ekstensi lutut (Mizner dkk., 2005) dan lengkung fleksi-ekstensi siku (Picha dkk., 2020), ≥ 5° untuk dorsofleksi/plantarfleksi pergelangan kaki (Cleland dkk., 2013), dan perubahan ≥ 10% atau peningkatan ≥5 cm untuk mobilitas tulang belakang lumbar, tergantung pada metode pengukuran yang digunakan (Stratford dkk., 1994). Ambang batas ini mewakili tingkat perubahan minimum yang dianggap bermanfaat oleh pasien dan merupakan tolok ukur yang tepat untuk mengevaluasi pemulihan fungsional pada kondisi nyeri muskuloskeletal.

3) Penilaian untuk menyelidiki skala sensasi termal, kenyamanan termal, dan penerimaan termal menggunakan kuesioner skala 7 poin ASHRAE dan diselesaikan dengan waktu dimulainya sensasi termal.

   Definisi:
   - Kenyamanan termal adalah kondisi pikiran yang mengekspresikan kepuasan dengan lingkungan termal dan dinilai melalui evaluasi subjektif.
   - Sensasi termal dinilai untuk menentukan apakah suatu kondisi termal tertentu dapat dianggap nyaman atau tidak. Skala yang paling umum digunakan untuk menilai sensasi termal adalah skala 7 poin ASHRAE, yang terdiri dari tujuh jangkar verbal: "dingin", "sejuk", "agak sejuk", "netral", "agak hangat", "hangat", dan "panas".
   - Penerimaan termal, mengacu pada tingkat di mana kisaran atau kondisi suhu dianggap dapat diterima atau ditoleransi oleh individu.
   - Jumlah sensasi termal yang dirasakan terkait dengan produk akan menjadi hasil terkait penerimaan peserta terhadap sensasi tersebut.

4) Penilaian untuk mengetahui waktu hilangnya nyeri muskuloskeletal (dalam hari). Definisi:

   Untuk mengetahui apakah obat yang diberikan efektif atau tidak, perlu dilakukan evaluasi terhadap skor nyeri muskuloskeletal. Salah satu hasil yang dapat dinilai adalah waktu hilangnya nyeri muskuloskeletal.

6. PESERTA

Dalam memilih partisipan, peneliti harus secara cermat memeriksa apakah partisipan layak dan kompeten untuk berpartisipasi dalam penelitian, dengan memperhatikan hal-hal termasuk ketergantungan pada peneliti utama atau personel lain, dari perspektif perlindungan hak asasi manusia.

Di antara pasien yang memiliki “Penyakit Target”, mereka yang memenuhi “Kriteria Inklusi” dan tidak memenuhi “Kriteria Eksklusi” akan diperiksa.

6.1 Populasi Sasaran

Peserta yang didiagnosis dengan nyeri muskuloskeletal akut akan direkrut dalam penelitian ini. Nyeri muskuloskeletal akut yang disebabkan oleh artritis seperti osteoartritis (OA) dengan derajat Kellgren-Lawrence (KL) 0 sampai dengan III, atau gangguan muskuloskeletal seperti terkilir pergelangan kaki, tendinitis patela, siku tenis, dan nyeri punggung sebagaimana disebutkan dalam indikasi NSAID topikal yang disetujui oleh BPOM RI.

Kriteria diagnosis dibuat melalui pengambilan riwayat, pemeriksaan fisik dan evaluasi radiologi jika perlu.

Justifikasi:

Nyeri muskuloskeletal akut didefinisikan sebagai nyeri yang timbul dari sistem muskuloskeletal (otot, tulang, sendi, ligamen, dan tendon) yang timbul secara tiba-tiba dan relatif singkat.

- Subjek dengan nyeri muskuloskeletal yang disebabkan oleh Osteoartritis, Grade 0 – Grade III Kellgren-Lawrence
  Kelas 0 : Tidak ada bukti radiografi osteoartritis.
  Kelas 1 (Diragukan) : Kemungkinan osteofit (taji tulang) dan penyempitan ruang sendi yang meragukan.
  Kelas 2 (Minimal) : Osteofit yang jelas dan kemungkinan penyempitan ruang sendi.
  Kelas 3 (Sedang) : Penyempitan ruang sendi sedang, banyak osteofit, beberapa sklerosis (peningkatan kepadatan tulang), dan kemungkinan kelainan bentuk tulang.
- Subjek dengan nyeri muskuloskeletal yang disebabkan oleh gangguan muskuloskeletal, seperti:
  Keseleo pergelangan kaki adalah cedera umum yang terjadi ketika ligamen di pergelangan kaki teregang atau robek akibat gerakan memutar atau berguling kaki secara tiba-tiba.
  Tendinitis patela, juga dikenal sebagai *jumper's knee,* adalah peradangan pada tendon patela, yang menghubungkan tempurung lutut (patela) ke tulang kering (tibia).
  Tennis elbow, juga dikenal sebagai epikondilitis lateral, adalah kondisi yang ditandai dengan nyeri di sisi luar siku, khususnya di dekat tonjolan tulang (epikondilus lateral). Kondisi ini biasanya disebabkan oleh penggunaan otot lengan bawah yang berlebihan atau gerakan berulang, yang dapat menyebabkan robekan kecil dan peradangan pada tendon yang menghubungkan otot-otot ini ke siku.
  Sakit punggung, juga dikenal sebagai dorsalgia, mengacu pada nyeri yang dialami di punggung, dari pangkal leher hingga atas bokong.

6.2 Kriteria inklusi

- Rawat jalan di lingkungan perawatan kesehatan.
- Berusia antara 18 - 60 tahun, baik jenis kelamin laki-laki ataupun perempuan.
- Pasien yang didiagnosis dengan nyeri muskuloskeletal seperti yang dijelaskan dalam populasi target.
- Pasien dapat membaca dan memahami cara mengisi formulir penilaian dan buku harian.
- Pasien memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian secara mandiri.

6.3 Kriteria eksklusi

- Pasien yang menderita osteoartritis dengan derajat Kellgren-Lawrence (KL) Tingkat IV.
- Pasien yang menjalani salah satu perawatan berikut:
  - Parasentesis dan drainase sendi
  - Suntikan intraartikular (agen pelindung sendi, anestesi lokal, dll.)
  - Blok saraf (termasuk *trigger points*)
- Pasien diobati dengan opioid analgesik untuk nyeri muskuloskeletal mereka.
- Pasien yang dirawat dengan terapi antikoagulan seperti warfarin, clopidogrel.
- Pasien yang dirawat dengan kortikosteroid oral 3 hari sebelum dan sampai menandatangani persetujuan.
- Pasien yang dirawat menggunakan orthosis kaku yang memerlukan perawatan tersebut.
- Pasien dengan gangguan neuropsikiatri termasuk depresi, demensia, skizofrenia, dan neurosis kecemasan.
- Pasien dengan hipertensi derajat 3 (tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg tanpa memandang penggunaan obat antihipertensi).
- Pasien dengan tukak lambung akut

- Pasien dengan asma bronkial atau mereka yang saat ini atau sebelumnya menderita asma akibat aspirin (serangan asma yang disebabkan oleh NSAID dan obat-obatan relevan lainnya).
- Pasien dengan riwayat hipersensitivitas atau alergi terhadap NSAID.
- Pasien dengan penyakit hati serius, penyakit ginjal, penyakit jantung, penyakit hematologi, atau keganasan.
- Pasien dengan riwayat dermatitis yang memerlukan pengobatan dengan agen topikal.
- Pasien dengan dermatitis atau luka di lokasi aplikasi obat penelitian.
- Wanita hamil, wanita yang mungkin hamil, wanita yang ingin hamil selama penelitian, atau wanita menyusui.
- Pasien yang dianggap oleh peneliti tidak tepat untuk menjadi peserta penelitian ini

6.4 Kriteria Penarikan (*Withdrawal*)

- Setiap kejadian buruk klinis, penyakit serius, atau kondisi medis lain yang diidentifikasi oleh peneliti atau dokter yang merawat yang menunjukkan bahwa partisipasi berkelanjutan tidak sesuai dengan kepentingan terbaik subjek.
- Keputusan sukarela oleh pasien untuk menarik diri dari penelitian.
- Jika subjek diketahui memasuki penelitian dengan melanggar protokol atau jika pasien tidak kooperatif selama penelitian.
- Subjek mana pun yang memerlukan penggunaan obat bersamaan yang tidak dapat diterima—didefinisikan sebagai obat yang mengganggu penelitian—akan ditangani dengan justifikasi dari peneliti.

6.5 Persiapan Formulir Persetujuan dan Informasi Tertulis Lainnya untuk Pasien

Peneliti utama menyiapkan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien yang digunakan untuk mendapatkan persetujuan partisipan untuk berpartisipasi dalam penelitian dan merevisinya seperlunya, bekerja sama dengan sponsor. Peneliti utama menyerahkan dokumen yang telah disiapkan atau direvisi kepada sponsor dan mendapatkan persetujuan terlebih dahulu dari dewan peninjau institusi.

6.5.1 Hal-hal yang Perlu Dicantumkan dalam Formulir Persetujuan dan Informasi Tertulis Lainnya untuk Pasien

Formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien harus mencakup setidaknya hal-hal berikut.

- Bahwa ia akan terlibat sebagai partisipan penelitian
- Tujuan penelitian
- Nama dan kontak para peneliti
- Metode penelitian
- Keuntungan yang diantisipasi bagi kesehatan fisik dan mental peserta yang dihasilkan dari obat-obatan penelitian (jika keuntungan tersebut tidak diharapkan, dalam hal ini) dan kerugian yang diantisipasi bagi peserta
- Ada atau tidaknya metode terapi lain bagi pasien yang bersangkutan dan manfaat serta risiko penting yang diantisipasi terkait dengan metode terapi tersebut
- Perkiraan durasi partisipasi dalam penelitian ini
- Bahwa partisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela dan peserta dapat menolak untuk berpartisipasi atau berhenti berpartisipasi dalam penelitian ini kapan saja. Bahwa partisipan tidak akan diperlakukan tidak adil karena penolakan atau penarikan diri tersebut, dan tidak akan kehilangan manfaat yang seharusnya mereka terima karena tidak berpartisipasi dalam penelitian ini.

- Bahwa monitor, orang yang bertanggung jawab atas audit, dewan peninjau institusi dan personel lainnya serta badan pengatur dapat melihat dokumen sumber yang terkait dengan perawatan medis. Bahwa kerahasiaan subjek akan dilindungi dalam penayangan tersebut. Bahwa, dengan menandatangani formulir persetujuan, peserta setuju untuk menyediakan informasi yang dibutuhkan.
- Kerahasiaan subjek akan dilindungi ketika hasil penelitian dipublikasikan
- Layanan konsultasi di lokasi penelitian, peserta mempunya hak untuk bertanya atau mendapatkan kontak tenaga kesehatan ketika mereka ingin mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai penelitian dan hak-hak mereka atau ketika ada bahaya kesehatan yang terkait dengan penelitian tersebut terjadi.
- Kompensasi dan perawatan yang dapat diterima peserta terhadap bahaya kesehatan yang terkait dengan penelitian.
- Jumlah peserta yang diantisipasi untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.
- Bahwa informasi apa pun yang dapat mempengaruhi niat peserta untuk terus berpartisipasi dalam penelitian ini harus segera diberikan kepada peserta jika informasi tersebut diperoleh.
- Kondisi atau alasan penghentian partisipasi partisipan tertentu dalam penelitian.
- Rincian biaya peserta, jika ada.
- Rincian pembayaran tunai lainnya, jika ada.
- Aturan yang harus diikuti oleh peserta.
- Hal-hal yang berkaitan dengan dewan peninjau kelembagaan yang menyelidiki dan mempertimbangkan kecukupan studi ini, termasuk jenis dewan peninjau kelembagaan, dan hal-hal yang diselidiki dan dibahas oleh masing-masing dewan peninjau kelembagaan.

6.5.2 Waktu dan Metode *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan yang memadai sebelum melakukan penelitian, menggunakan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien, mengonfirmasi bahwa partisipan sepenuhnya memahami penjelasan tersebut, dan kemudian memperoleh persetujuan sukarela tertulis dari partisipan sendiri untuk berpartisipasi dalam penelitian. Peneliti yang memberikan penjelasan dan subjek menuliskan nama mereka dan membubuhkan stempel atau menandatangani serta memberi tanggal pada formulir persetujuan. Peneliti memberikan salinan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien kepada partisipan yang setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian dan mencatatnya. Penerimaan dokumen di atas dapat dicatat dalam kolom penerimaan yang telah disiapkan dalam rekam medis atau formulir persetujuan. Formulir persetujuan asli disimpan di tempat yang telah ditentukan di setiap lokasi penelitian. Penyelidik memasukkan tanggal persetujuan dalam formulir laporan kasus.

6.5.3 Hal-hal yang Perlu Dipertimbangkan dalam Perolehan Persetujuan

Peneliti utama, sub-investigator, atau koordinator penelitian klinis harus mempertimbangkan poin-poin berikut mengenai perolehan persetujuan.

- Peserta tidak boleh dipaksa untuk berpartisipasi atau terus berpartisipasi dalam penelitian, dan tidak boleh dipengaruhi secara tidak semestinya dalam keputusan mereka.
- Dalam penjelasannya, frasa apa pun yang membuat atau tampak membuat partisipan melepaskan hak mereka atau melepaskan atau tampak melepaskan peneliti utama, sub-peneliti, CRC, lokasi penelitian, dan sponsor dari tanggung jawab tidak boleh digunakan.
- Dalam penjelasannya, kata-kata yang dapat dipahami oleh peserta dan senonteknis mungkin harus digunakan.

- Sebelum memberikan persetujuan, partisipan harus diberi kesempatan untuk bertanya dan waktu yang cukup untuk memutuskan apakah akan berpartisipasi dalam penelitian ini. Pada kesempatan tersebut, semua pertanyaan partisipan harus dijawab dengan memuaskan.

6.5.4 Revisi Formulir Persetujuan dan Penjelasan Tertulis Lainnya untuk Pasien (penyediaan informasi baru)

(1) Apabila peneliti memperoleh informasi baru yang dapat memengaruhi niat partisipan untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian atau mungkin terkait dengan persetujuan partisipan (termasuk laporan efek samping obat yang serius), peneliti segera menyampaikan informasi tersebut secara lisan kepada partisipan dan mengonfirmasi apakah partisipan berniat untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian. Peneliti juga mencatat informasi yang telah diberikan dan hasil konfirmasi dalam rekam medis atau dokumen lainnya.

(2) Dalam kasus yang diuraikan dalam (1), jika peneliti utama mengakui perlunya revisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien, peneliti utama segera merevisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien berdasarkan informasi terkait dan baru memperoleh persetujuan dari dewan peninjau institusi.

(3) Peneliti memberikan penjelasan kembali menggunakan formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien yang telah direvisi sesuai aturan pada (2) kepada partisipan, termasuk mereka yang telah menerima informasi terkait secara lisan dan memperoleh persetujuan tertulis untuk melanjutkan partisipasi dalam penelitian. Namun, penjelasan tidak wajib diberikan kepada partisipan yang telah menyelesaikan penelitian.

6.6 Pendaftaran Mata Pelajaran

ID subjek unik akan diberikan kepada setiap peserta oleh peneliti di kunjungan pertama. Nomor ini akan berfungsi sebagai pengenal partisipan dalam studi ini dan juga dalam basis data studi. ID subjek ini akan bersifat unik di setiap lokasi dan terdiri dari 5 digit, termasuk tiga digit terakhir yang merupakan ID subjek di setiap lokasi, dengan tanda hubung di antara nomor lokasi dan tiga digit terakhir. Nomor lokasi akan ditetapkan oleh Sponsor.

Pada awal penelitian, peneliti utama memberikan ID partisipan kepada partisipan yang memberikan persetujuan tertulis. Dua salinan daftar skrining partisipan yang berisi informasi partisipan yang memberikan persetujuan disiapkan. Satu salinan disimpan dan salinan lainnya diserahkan kepada sponsor. Mengenai partisipan yang tidak terdaftar, alasannya dicatat.

Pada CRF atau dokumen lain yang diserahkan kepada Sponsor, peserta tidak boleh diidentifikasi berdasarkan nama mereka, melainkan hanya berdasarkan ID subjek yang ditetapkan. Jika nama subjek tercantum dalam salinan dokumen yang diserahkan kepada Sponsor, nama tersebut harus dihapus dan ID subjek yang ditetapkan ditambahkan pada setiap dokumen.

6.7 Ukuran Sampel

Asumsi

- Hasil : Skor nyeri
- Simpangan baku (σ) : 1,81
- Margin yang bermakna secara klinis (Δ atau δ) : 1.0
- Kekuatan : 80% (Z_1-β = 0,84)
- Tingkat signifikansi (α) : 0,05

Untuk uji kesetaraan dengan 3 kelompok, secara umum dilakukan pengujian kesetaraan berpasangan:

- *Diclofenac vs. Piroxicam*

- *Diclofenac vs. PXM plus Counterirritant*
- *Piroxicam vs. PXM plus Counterirritant*

Harus dilakukan penyesuaian α untuk memperhitungkan beberapa perbandingan, biasanya menggunakan koreksi Bonferroni:

- Disesuaikan $\alpha = 0{,}05 / 3 = 0{,}0167 \rightarrow Z_{1}\text{-}\alpha/2 \approx 2{,}39$

Rumus dan Perhitungan Ukuran Sampel
Menggunakan rumus untuk uji kesetaraan:
$n = ((Z_{1}\text{-}\alpha/2 + Z_{1}\text{-}\beta) \times \sigma / \Delta)^2$

Substitusikan nilai-nilai:
$n = ((2{,}39 + 0{,}84) \times 1{,}81 / 1{,}0)^2$
$n = (4{,}059 \times 1{,}81)^2 = (7{,}35)^2 = 54{,}0$

Ukuran sampel per kelompok (dibulatkan): 54
Total ukuran sampel untuk 3 kelompok: 162

Dengan 10% *drop out*:
Total = 162 / (1 - 0,10) ≈ 180 peserta
Direkomendasikan: 60 peserta per kelompok

Studi klinis akan merekrut total 180 subjek, yang berarti 60 subjek per kelompok.

Justifikasi:

- Kami menggunakan referensi dari Kocak dkk. karena penelitian ini menggunakan piroksikam topikal, yang merupakan bahan aktif utama dalam Counterpain PXM. Penelitian ini dilakukan secara acak, *double-blind*, dan terkontrol, serta melaporkan deviasi standar skor nyeri secara lengkap—parameter yang penting untuk perhitungan ukuran sampel. Hingga saat ini, kami belum menemukan publikasi yang membandingkan gel diklofenak secara langsung dengan piroksikam topikal, dengan deviasi standar yang sesuai untuk digunakan dalam perhitungan statistik. Jadi, meskipun pembandingnya adalah kapsaisin, referensi ini dipilih karena cukup representatif dalam hal jenis nyeri dan desain penelitian.

6.8 Obat Studi

Informasi spesifik tentang obat studi akan dijelaskan dalam Manual Penanganan Obat Studi.

6.8.1 Tes Obat: Counterpain® PXM

- Bahan Aktif :Piroksikam plus Kontrairitasi (Metil Salisilat, Eugenol dan Mentol)
- Dosis :
  Orang dewasa : Lihat brosur produk sebagai berikut: tidak boleh menggunakan balutan oklusif. Oleskan gel pada area yang bergejala tiga kali sehari tanpa meninggalkan residu pada kulit. 1 gram gel (~ 3 cm) diterapkan pada daerah yang bergejala.

  Daerah yang terkena dampak adalah:

  - Lengan: tangan, pergelangan tangan, siku, bahu sinistra atau dextra
  - Kaki: telapak kaki, pergelangan kaki, lutut sinistra atau dextra
  - Punggung atas atau punggung bawah

3 kali sehari artinya:

- aplikasi satu kali di pagi hari (06.00 – 11.00),
- satu kali di sore hari (11.01 – 17.00),
- satu kali pada malam hari (17.01 – 23.00).

Aplikasi gel akan menggunakan dosis kartu yang disediakan dalam studi klinis ini.

- Cara pemberian: hanya untuk penggunaan luar.
- Setiap kunjungan peserta akan mendapatkan 2 tabung dan totalnya ada 6 tabung untuk 6 + 1 hari aplikasi.

Pembenaran:

Dosis pemakaian mengacu pada leaflet Counterpain® PXM yang telah mendapat persetujuan BPOM RI.

Lihat data Counterpain® PXM bahwa 1 gram sama dengan 3 cm.

Counterpain PXM dalam gram	Setara dengan ukuran (cm)	Setara dengan assay Piroxicam (mg)	Kandungan zat Counterirritant didalamnya		
			Methyl Salicylate	Menthol	Eugenol
1 gram Counterpain PXM	3 cm	Mengandung Piroxicam 4.7 - 5.1 mg	Methyl Salicylate 97.2 - 119.17 mg	Menthol 48.5 - 55.9 mg	Eugenol 12.5 - 14.7. mg



Foto ukuran dalam cm yang setara dengan 1 gram Counterpain PXM

6.8.2 Obat Pembanding: Hotin® DCL

- Bahan Aktif :Diklofenak Dietilamina 11,6 mg (Diklofenak Natrium 10 mg)
- Dosis :Lihat brosur produk: tidak boleh menggunakan pembalut oklusif. Oleskan krim secukupnya pada area yang sakit tiga kali sehari dan gosok dengan lembut. Jumlah krim yang dibutuhkan tergantung pada luas area yang sakit.
  Daerah yang terkena dampak adalah:
  - Di lengan: tangan, pergelangan tangan, siku, bahu sinistra atau dextra
  - Di kaki: telapak kaki, pergelangan kaki, lutut sinistra atau dextra
  - Punggung atas atau punggung bawah

  3 kali sehari artinya:
  - aplikasi satu kali di pagi hari (06.00 – 11.00),
  - satu kali di sore hari (11.01 – 17.00),
  - satu kali di malam hari (17.01 – 23.00)).

  Aplikasi gel akan menggunakan kartu dosis yang disediakan dalam studi klinis ini.

- Cara penggunaan: hanya untuk penggunaan luar.
- Setiap kunjungan peserta akan mendapatkan 2 tabung dan totalnya ada 6 tabung untuk 6 + 1 hari aplikasi

Pembenaran:

Dosis pemakaian mengacu pada leaflet HOTIN DCL® yang telah mendapat persetujuan BPOM RI.

6.8.3 Obat Pembanding : Gel Pirofel®

- Bahan Aktif : Piroksikam0,5%
- Dosis :

Orang dewasa : Lihat brosur produk sebagai berikut: tidak boleh menggunakan pembalut oklusif. Oleskan gel ke area yang terkena tiga kali sehari tanpa meninggalkan residu pada kulit. 1 gram gel dioleskan kedaerah yang terkena dampak.

Daerah yang terkena dampak adalah:

- Di lengan: tangan, pergelangan tangan, siku, bahu sinistra atau dextra
- Di kaki: telapak kaki, pergelangan kaki, lutut sinistra atau dextra
- Punggung atas atau punggung bawah

3 kali sehari berarti :

- aplikasi satu kali di pagi hari (06.00 – 11.00),
- satu kali di sore hari (11.01 – 17.00),
- satu kali pada malam hari (17.01 – 23.00).

Aplikasi gel akan menggunakan kartu dosis yang disediakan dalam studi klinis ini.

- Cara pemberian: hanya untuk penggunaan luar.
- Setiap kunjungan, peserta akan mendapatkan 2 tabung dan totalnya 6 tabung untuk aplikasi 6 + 1 hari.

Pembenaran:

Dosis pemakaian mengacu pada leaflet gel Pirofel® yang telah mendapat persetujuan BPOM RI.

Kartu Dosis



6.9 Pelabelan Obat Studi

Label diperlukan untuk obat penelitian yang digunakan.

Produk investigasi akan diberikan kepada Peserta dalam tabung saja, tanpa kotak tersendiri.

Semua tabung Produk Investigasi akan dilapisi stiker putih, hanya menyisakan ujung tabung yang berisi informasi nomor batch dan tanggal kedaluwarsa. Di atas stiker putih akan terdapat label obat studi yang berisi kode dan nomor spesifik.

Berikut ini adalah proses pelabelan untuk produk investigasi:

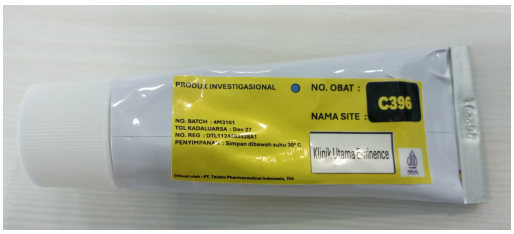
Label kemasan dari produk investigasi akan ditutup dengan stiker putih yang aman. Hanya sisi bawah (ekor) yang berisi informasi nomor batch yang dibiarkan terbuka.



Label studi klinis akan ditempel pada bagian atas stiker putih.



Label akhir pada tabung



Setiap tabung akan diberi nomor dengan nomor obat secara berurutan, seperti yang dirinci:

Obat uji (Stiker kuning)	Obat pembanding (Stiker Oranye)	Obat pembanding (Stiker Coklat)
C001	H001	P001

C002	H002	P002
C003	H003	P003
dll sampai stok terakhir	dll sampai stok terakhir	dll sampai stok terakhir

- Inisial "C" untuk obat penelitian dan nomor 3 digit
- Inisial "H" untuk obat pembanding dan nomor 3 digit
- Inisial "P" untuk obat pembanding dan nomor 3 digit

6.10 *Rescue Medication*

Rescue medication dapat diberikan kepada pasien yang telah memberikan persetujuan tindakan medis. *Rescue medication* hanya diberikan jika subjek tidak dapat menahan rasa sakit dan untuk membantu mengurangi rasa sakit, sesuai saran peneliti. *Rescue medication* adalah obat yang khusus disediakan untuk penelitian ini. Penggunaan *rescue medication* akan dicatat. Dosis *rescue medication* akan ditentukan oleh Peneliti.

- Bahan Aktif : Parasetamol 600 mg
- Nama merek : Sumagesic
- Dosis : 1 tablet, maksimum 3 dosis per 24 jam atau lihat saran peneliti.

6.11 Metode Penyimpanan

Simpan di bawah suhu 30°C, lindungi, dan hindari cahaya langsung. Dapat disimpan hingga 1 bulan setelah produk dibuka.

6.12 Prosedur Pengeluaran, Penyimpanan, Pengelolaan, dan Pengumpulan

Manual Penanganan Obat Studi akan disediakan dan dilengkapi untuk memastikan obat studi disiapkan, dikirim, disimpan, diberikan, dan dikembalikan sesuai dengan peraturan. Produk Investigasi akan diberi label ulang di lokasi pabrik operasi teknis sponsor. Setelah sponsor memastikan kualitas produk, obat uji akan diberi label ulang, yang berarti obat ini digunakan secara eksplisit untuk uji klinis. Sponsor akan mengirimkan obat studi dari pabrik operasi teknis ke setiap lokasi penelitian melalui kurir, di mana ia dapat memantau suhu pengiriman obat studi di bawah 30°C. Koordinator studi dari setiap lokasi penelitian akan memastikan penyimpanan obat studi. Selama penelitian, distribusi obat penelitian pada peserta akan diresepkan oleh peneliti berdasarkan pengacakan dan diberikan kepada peserta oleh terapis olahraga selama program pemulihan. Gunakan GraphPad QuickCalcs (https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/) untuk menghasilkan daftar alokasi acak, memastikan jumlah yang sama untuk setiap kelompok perlakuan:

- Grup A: Piroksikam + Kontrairitasi
- Grup B: Piroksikam
- Grup C: Diklofenak

Setiap peserta yang memenuhi syarat akan diberikan ID subjek unik saat pendaftaran. Koordinator penelitian akan mencocokkan ID subjek dengan kelompok perlakuan berdasarkan daftar yang telah dibuat sebelumnya. Semua tabung akan diberi label stiker yang hanya menampilkan kode pengacakan untuk menjaga kebutaan peserta dan peneliti. Tabung tersebut kemudian akan diberikan kepada peserta sesuai dengan kode yang diberikan. Hanya peneliti yang akan memiliki akses ke daftar pengacakan lengkap. Di akhir masa studi, semua obat studi akan dikembalikan oleh peserta ke masing-masing lokasi. Proses pengembalian ini akan dibantu oleh masing-masing koordinator studi. Kemudian, obat tersebut akan dikirim ke operasi teknis untuk dimusnahkan.

6.13 Kepatuhan terhadap obat studi

Dosis obat penelitian yang digunakan selama masa pengobatan diperiksa berdasarkan catatan harian. Jika efek samping terjadi di subjek, peneliti dapat mengurangi atau memberhentikan obat penelitian.

6.14 Obat yang Tidak Dapat Diterima Bersamaan

Sebagaimana dijelaskan dalam data klinis dan farmakokinetik serta farmakodinamik Parasetamol, obat-obatan yang disebutkan di bawah ini diketahui memiliki interaksi dengan Parasetamol. Oleh karena itu, pengobatan berikut tidak dapat diterima:

- Analgesik Opioid
- Obat Antiinflamasi Non Steroid Oral
  Perlu kehati-hatian saat produk analgesik digunakan dalam kombinasi karena kemungkinan peningkatan efek samping (misalnya nefrotoksisitas, lesi gastrointestinal, pendarahan).
- Alkohol
- Antikoagulan – Oral, Injeksi: Piroksikam sangat terikat pada protein. Oleh karena itu, terdapat kemungkinan interaksi dengan obat-obatan seperti antikoagulan kumarin.

7. RENCANA STUDI

7.1.1 Komposisi Grup

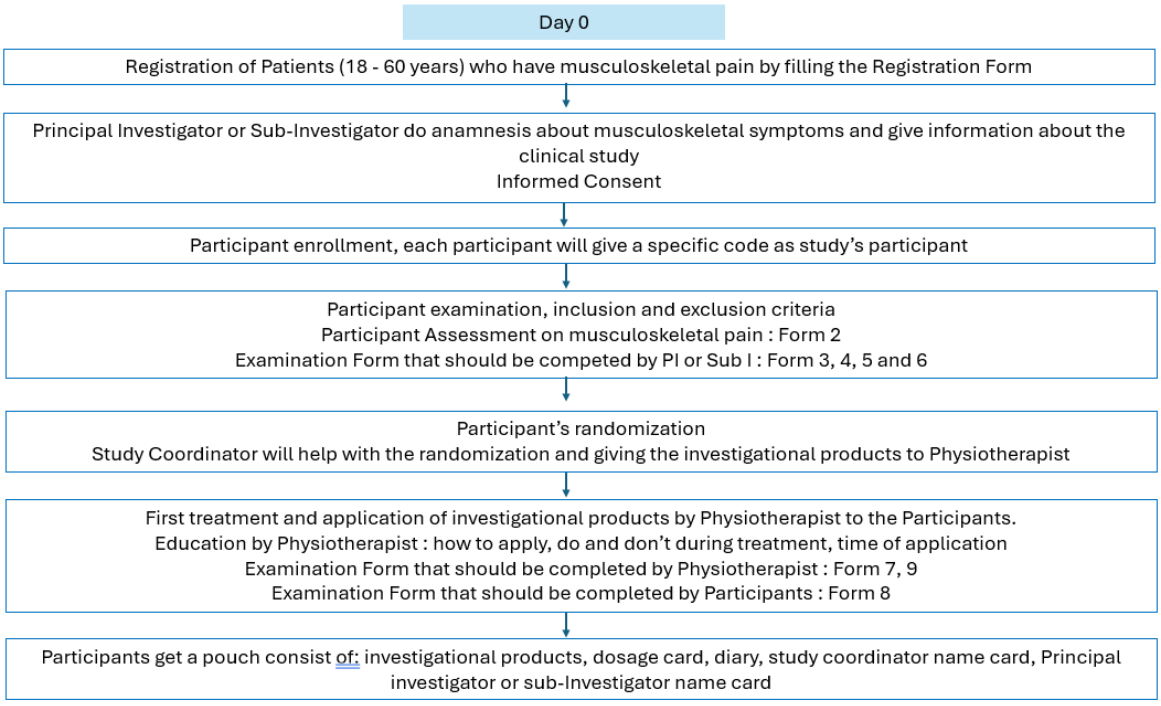
Dua kelompok berikut akan diperiksa. Peserta dialokasikan ke dalam kelompok-kelompok ini dengan rasio 1:1 yang akan diacak.

- Kelompok obat uji : Gel Anti-Iritasi Piroxicam plus
- Kelompok pembanding : Gel Diklofenak Dietilamina
- Kelompok pembanding : Gel Piroksikam

7.1.2 Periode dan proses belajar

Periode penelitian untuk setiap partisipan didefinisikan sebagai periode sejak hari persetujuan hingga akhir penelitian (hari di mana tes akhir dan observasi selesai atau hari penghentian penelitian). Peserta dianggap sebagai kunjungan lengkap setelah pemeriksaan kunjungan ke-3 pada kunjungan 6 + 1 hari.

- Kunjungan pertama dianggap sebagai Hari 0
- Kunjungan ke 2 pada hari ke 3 + 1 hari
- Kunjungan ke 3 pada hari ke 6 + 1 hari

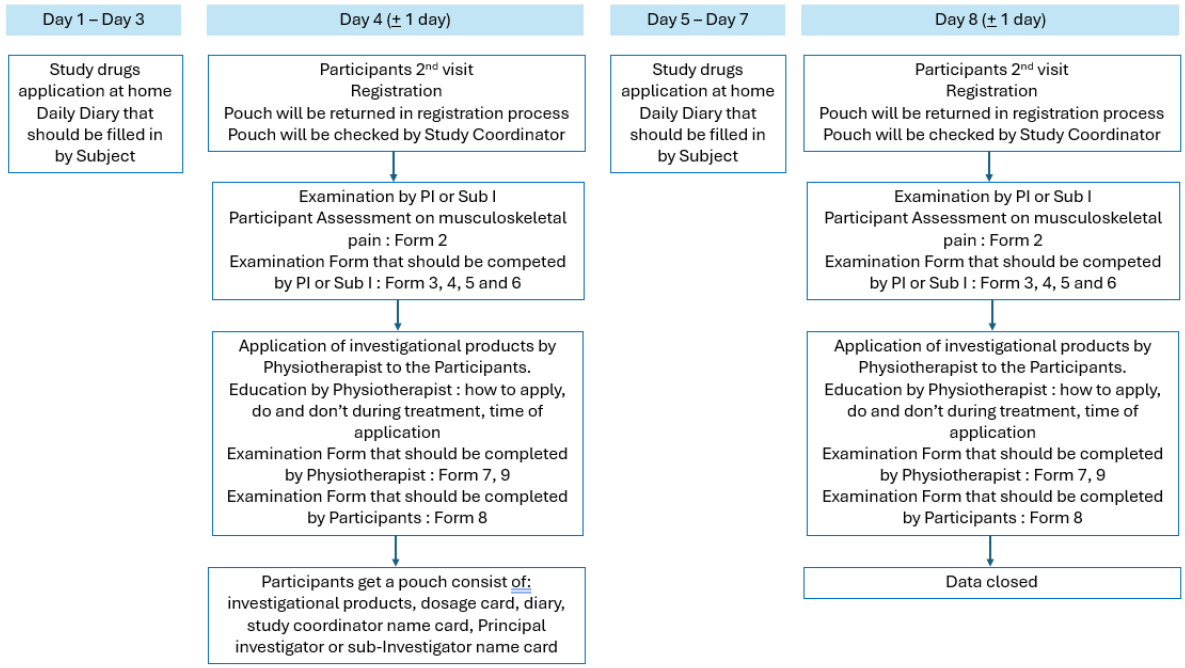


-
-

Alur penelitian di Hari 0 :

1) Petugas pendaftaran akan menerima peserta yang mendaftar di klinik Eminence dan menanyakan gejala-gejala yang berkaitan dengan kunjungan peserta. Jika peserta mengeluhkan nyeri, pasien akan diminta untuk mengisi formulir pendaftaran.
2) Peneliti utama (PI) atau sub peneliti (Sub-I) akan menanyakan beberapa pertanyaan (anamnesis) tentang gejala dan menjelaskan tentang studi klinis yang dilakukan di klinik. Peneliti utama atau sub peneliti akan menanyakan kesediaan peserta untuk berpartisipasi dalam penelitian dan menjelaskan mengenai persetujuan tindakan medis. Jika peserta setuju, persetujuan tindakan medis akan ditandatangani.
3) Peserta diminta untuk menyelesaikan Penilaian Nyeri Individual.
    a. Formulir 2 : Pemeriksaan Inventerisasi Rasa Nyeri Singkat
4) Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik untuk memastikan adanya nyeri muskuloskeletal, rentang gerak, dan tes otot, serta konfirmasi terkait kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan radiologi akan dilakukan jika diperlukan.
5) Dalam ujian, PI atau Sub-I harus melengkapi beberapa Formulir:
    a. Formulir 3 : Pemeriksaan Awal Rasa Nyeri
    b. Formulir 4 : Pemeriksaan Indikator Rasa Nyeri Non Verbal
    c. Formulir 5 : Pemeriksaan Rentang Gerak
    d. Formulir 6 : Pemeriksaan Kekuatan Otot
6) PI atau Sub-I akan memberikan diagnosis dan terapi yang sesuai dengan diagnosis tersebut.
7) Pengacakan partisipan dilakukan dengan bantuan koordinator studi. Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan dilakukan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis pertama produk yang diteliti di ruang terapi.
    a. Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    b. Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta

8) Setiap peserta akan mendapatkan program terapi fisik yang mengacu pada protokol standar dan diagnosis.
9) Setiap peserta akan diberikan kantong yang berisi 2 tabung produk investigasi, 3 kartu dosis, 4 strip *rescue medication*, buku harian peserta, kartu nama koordinator studi, dan kartu nama PI atau Sub-I.



Alur Penelitian Hari 1 - Hari 4 (+ 1 hari)

1) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-4 + 1 hari dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.
2) Peserta melakukan registrasi ulang ke petugas registrasi dan mengirimkan kembali kantong yang akan diberikan kepada fisioterapis.
3) Pelaksanaan tes akan tetap sama seperti Hari 0 dari poin 2 sampai 5.
4) Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pengaplikasian obat topikal kepada partisipan dan penerapan dosis produk investigasi di ruang terapi.
5) Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis produk yang diteliti di ruang terapi.
    - Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta
6) Setiap peserta akan diberikan kantong yang berisi 2 tabung produk investigasi, 3 kartu dosis, 4 strip *rescue medication*, buku harian peserta, kartu nama koordinator studi, dan kartu nama PI atau Sub-I.
7) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-8 + 1 dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.

Alur Penelitian Hari ke 5 - Hari ke 6 (+ 1 hari)

1) Peserta akan melanjutkan sesi pengobatan topikal di rumah. Koordinator studi akan membantu dengan pengingat harian untuk pemberian obat topikal dan pengisian buku harian. Peserta akan diminta untuk kembali ke lokasi studi pada hari ke-6 + 1 hari dengan membawa tabung dan *rescue medication* yang tersisa, kartu dosis, buku harian, dan memasukkannya ke dalam kantong.

2) Peserta melakukan registrasi ulang ke petugas registrasi dan mengirimkan kembali kantong yang akan diberikan kepada fisioterapis.
3) Pelaksanaan tes akan tetap sama seperti Hari 0 dari poin 2 sampai 5.
4) PI atau Sub-I akan memberikan informasi bahwa ini adalah hari terakhir penelitian dan dosis terakhir aplikasi obat investigasi akan diberikan oleh fisioterapis.
5) Pemberian obat terapeutik sesuai daftar pengacakan oleh seorang fisioterapis. Fisioterapis akan memberikan informasi terkait cara pemberian obat topikal kepada partisipan dan memberikan dosis terakhir produk yang diteliti di ruang terapi.
    - Formulir 7 : Pemberian aplikasi obat topikal oleh Fisioterapis
    - Formulir 8 : Sensasi Termal oleh Peserta
6) Akhir Studi.

7.1.3 Memastikan Keselamatan Peserta

Poin-Poin Dasar

1) Peneliti Utama bertanggung jawab atas semua keputusan medis yang terkait dengan penelitian.
2) Peneliti Utama memastikan bahwa perawatan medis yang memadai untuk semua *adverse events* yang terkait dengan penelitian diberikan kepada peserta selama partisipasi mereka dalam penelitian dan setelahnya.
3) Sponsor bertanggung jawab untuk menilai keamanan obat penelitian secara berkelanjutan.
4) Sponsor segera memberitahukan semua Peneliti Utama yang terlibat dalam penelitian tentang informasi yang dapat berdampak buruk terhadap keselamatan partisipan, memengaruhi pelaksanaan penelitian, atau memerlukan perubahan dalam persetujuan kelanjutan penelitian oleh *institutional review board* (IRB)/EC.

7.2 KRITERIA DAN PROSEDUR PENGHENTIAN PESERTA

7.2.1 Kriteria Penghentian

Peneliti menghentikan penelitian ketika subjek memenuhi kriteria berikut.

1. Ketika kelanjutan penelitian sulit karena memburuknya penyakit target penelitian ini atau gejala yang disebabkan oleh penyakit target
2. Ketika ditemukan ketidakpatuhan yang signifikan atau terus-menerus terhadap protokol yang menyulitkan untuk memastikan keamanan atau mempengaruhi penilaian efikasi
3. Ketika suatu subjek ditemukan tidak memenuhi kriteria inklusi untuk peserta penelitian ini atau tidak memenuhi kriteria eksklusi
4. Ketika sulit untuk melanjutkan penelitian atau subjek meminta penghentian karena timbulnya *adverse events* (AE)
5. Ketika subjek meminta penghentian (tidak terkait dengan AE)
6. Ketika subjek berhenti mengunjungi situs tersebut, sehingga menyulitkan untuk melanjutkan penelitian
7. Kasus lain dimana peneliti menganggap sulit untuk melanjutkan penelitian

7.2.2 Prosedur Penghentian

Jika terjadi kejadian yang sesuai dengan "Kriteria Penghentian" selama pengobatan studi, peneliti menghentikan pemberian obat studi, melakukan observasi dan pengujian yang ditentukan dalam ″Jadwal Titik Akhir Studi, Efikasi dan Keamanan", lalu mencatat hasil, hari penghentian, dan alasan penghentian dalam formulir laporan kasus. Perawatan yang tepat termasuk terapi alternatif diberikan setelah penghentian. Apabila penelitian dihentikan karena terjadinya masalah keselamatan pada subjek terkait, maka akan diambil tindakan yang tepat dan masalah tersebut akan ditangani sesuai dengan bagian "Memastikan Keselamatan Peserta”.

Ketika subjek berhenti mengunjungi situs tersebut, peneliti menghubungi subjek untuk mengunjungi situs dan upaya dilakukan untuk melakukan observasi dan pengujian yang ditentukan dalam "Jadwal, Titik Akhir Kemanjuran dan Keamanan." Jika observasi dan tes yang ditentukan tidak dapat dilakukan, investigator akan segera melakukan investigasi lanjutan setelah observasi dan AE terakhir dilakukan melalui telepon, surat, atau metode lain yang memungkinkan, dan mencatat hasilnya dalam formulir laporan kasus. Jika konfirmasi dilakukan dengan orang selain subjek karena alasan yang mendesak, alasan dan hubungan orang tersebut dengan subjek dicatat dalam formulir laporan kasus.

7.3 JADWAL TITIK AKHIR STUDI, EFIKASI DAN KEAMANAN

	1st Visit		2nd Visit		3rd Visit	Data Input & Locked	Note
Days	Day 0	Day 1 - Day 2	Day 3 ± 1 day	Day 4 - Day 5	Day 6 ± 1 day	Day 7 - Day 15	
Informed consent	X						PI, Subject
Inclusion and Exclusion Criteria	X						PI, Sub I
Medical Examination	X		X		X		PI, Sub I
Randomization	X						Study Coordinator
Dispense Study Drugs	X						PI, Sub I, Study Coordinator , Physiotherapist
Recovery Treatment : - Aplication of Study Drugs to affected site - Physiotherapy and exercise based on diagnosis and treatment from PI, Sub-I	X		X		X		PI, Sub PI, Study Coordinator, Physiotherapist
Primary and Secondary endpoint assessement	X		X		X		PI, Sub-I, Physiotherapist
Application of Study Drugs at home		X		X			Subject
Subject's diary	X	X	X	X	X		Subject
Concomitant medication	X	X	X	X	X		PI, Sub PI, Subject
Rescue medication	X	X	X	X	X		PI, Sub PI, Subject
Adverse events	X	X	X	X	X		PI, Sub PI, Subject
Study drugs and Diary returned					X		Registration officer, Physiotherapist
Data input	X		X		X	X	Study Coordinator
Data locked						X	Study Coordinator
Monitoring			X		X	X	CRA

7.3.1 Target primer

Penilaian target primer akan dinilai melalui formulir 2, Inventarisasi Rasa Nyeri Singkat pada Kunjungan ke-1, Kunjungan ke-2 dan Kunjungan ke-3. Target primer adalah perbedaan skala BPI > 3, dari skala nyeri awal hingga akhir pengobatan akan ditangkap sebagai target primer atau *primary efficacy endpoint*.

7.3.2 Target Sekunder

Penilaian target sekunder akan dinilai melalui:

- Formulir 3 : Pemeriksaan nyeri awal pasien
- Formulir 4 : Pemeriksan indikator rasa nyeri non verbal
- Formulir 5 : pemeriksaan rentang gerak
- Formulir 6 : pemeriksaan kekuatan otot

Oleh peneliti utama atau *sub investigator* pada kunjungan ke-1, kunjungan ke-2, dan kunjungan ke-3.

- Formulir 8 :sensasi termal, kenyamanan termal, dan penerimaan termal serta waktu sensasi termal.

Oleh Peserta pada Kunjungan ke-1, Kunjungan ke-2 dan Kunjungan ke-3.

- Gejala kejadian yang tidak diharapkan, pengobatan yang digunakan bersamaan, *rescue medication* yang akan dijelaskan dalam Buku Harian Peserta.

Oleh Peserta pada Hari 0 hingga penelitian selesai.

7.4 ANALISIS STATISTIK

7.4.1 Set Analisis

Dalam analisis, **Per Protocol Set (PPS)** akan digunakan sebagai set analisis utama, sementara **Full Analysis Set (FAS)** akan berfungsi sebagai set analisis sekunder. Untuk analisis keamanan, **Safety Analysis Set** akan digunakan. Definisi masing-masing adalah sebagai berikut:

- **Per Protocol Set (PPS):**
  PPS mencakup peserta yang tidak memiliki pelanggaran protokol besar (misalnya tidak memenuhi kriteria inklusi/eksklusi atau kepatuhan yang rendah), dan telah menyelesaikan penilaian yang diperlukan terhadap titik akhir utama sebagaimana ditentukan dalam protokol.
- **Full Analysis Set (FAS):**
  FAS mencakup semua peserta yang menerima setidaknya satu dosis obat penelitian dan memiliki minimal satu penilaian pasca-baseline untuk titik akhir kemanjuran. Set ini merefleksikan prinsip *intent-to-treat (ITT)*.
- **Safety Analysis Set:**
  Set analisis keamanan mencakup semua peserta yang menerima setidaknya satu dosis obat penelitian dan memiliki minimal satu penilaian keamanan pasca-baseline. Semua data keamanan, termasuk kejadian tidak diinginkan dan penggunaan obat penyelamat, akan dianalisis dalam set ini.

7.4.2 Rencana Analisis Statistik

Analisis statistik akan dilakukan setelah finalisasi data dan penguncian basis data, mengikuti set analisis yang telah ditentukan sebelumnya (PPS, FAS, dan Safety Analysis Set). Semua analisis akan dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik standar (misalnya, SPSS, SAS, atau R), dengan tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada $p < 0,05$, kecuali dinyatakan lain.

Analisis Efikasi

- **Titik Akhir Utama (Skor Nyeri menggunakan *Brief Pain Inventory*):**
  - Tes: Analisis Kovarians (ANCOVA) dengan penyesuaian terhadap skor BPI awal.
  - Pengujian kesetaraan: Perbandingan berpasangan menggunakan dua uji *t* satu sisi (TOST) untuk menilai apakah perbedaan perubahan rata-rata dari nilai dasar berada dalam margin kesetaraan (±1,0).
  - Asumsi normalitas dan homogenitas varians akan diperiksa. Jika tidak terpenuhi, uji ekivalen non-parametrik (misalnya, *Wilcoxon rank-sum test*) akan digunakan.
- **Titik Akhir Sekunder:**
  - **Rentang Gerak (ROM) dan Kekuatan Otot:**
    - Tes: ANOVA Pengukuran Berulang atau *mixed-effects model*, bergantung pada kelengkapan data dan struktur korelasi.
    - Jika distribusi tidak normal: uji Friedman atau *Wilcoxon signed-rank test* (dalam kelompok), serta uji Kruskal-Wallis (antar kelompok).
  - **Sensasi Termal, Kenyamanan, dan Penerimaan (Skala ASHRAE):**
    - Tes: Uji chi-square atau uji eksak Fisher untuk perbandingan kategoris.

        - Regresi ordinal dapat digunakan untuk mengeksplorasi pola persepsi termal antar kelompok.
    - **Analisis Respons (pengurangan nyeri ≥3 poin):**
        - Tes: Uji chi-square untuk membandingkan tingkat respons antar kelompok.
        - Perbedaan risiko absolut dan *number needed to treat (NNT)* akan dihitung.

Analisis Keamanan

- **Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dan Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR):**
    - Tes: Uji chi-square atau uji eksak Fisher untuk membandingkan insidensi antar kelompok.
    - Statistik deskriptif untuk jenis, tingkat keparahan, waktu onset, dan durasi.
    - Penilaian tingkat keparahan dan kausalitas dilakukan menggunakan algoritma Naranjo.
- **Penggunaan Obat Penyelamat:**
    - Tes: Regresi Poisson atau regresi binomial negatif jika terdapat *overdispersion*.
    - Dirangkum sebagai jumlah rata-rata dosis yang digunakan per peserta dan dibandingkan antar kelompok.

Karakteristik Demografi dan Baseline

- **Variabel kontinu** (misalnya usia, BMI):
    - Tes: ANOVA satu arah atau uji Kruskal-Wallis (jika distribusi tidak normal).
- **Variabel kategoris** (misalnya jenis kelamin, diagnosis):
    - Tes: Uji chi-square atau uji eksak Fisher sesuai kebutuhan.

Penanganan Data Hilang

- Analisis primer akan didasarkan pada Per Protocol Set, dengan analisis sensitivitas menggunakan Full Analysis Set (FAS) berdasarkan prinsip *intent-to-treat (ITT)*.
- *Multiple imputation* akan dipertimbangkan untuk data titik akhir primer yang hilang jika proporsinya melebihi 5%.

7.5 KEPATUHAN DAN PENYIMPANGAN DARI PROTOKOL ATAU PERUBAHAN DAN REVISI PROTOKOL

7.5.1 Kepatuhan terhadap dan Penyimpangan dari atau Perubahan Protokol

Peneliti tidak boleh menyimpang dari atau mengubah protokol kecuali peneliti utama memperoleh persetujuan tertulis sebelumnya dari sponsor dan persetujuan tertulis dari *institutional review board* (IRB)/EC. Namun, hal ini tidak berlaku jika penyimpangan atau perubahan tersebut tidak dapat dihindari secara medis, misalnya, penyimpangan atau perubahan untuk menghindari risiko yang mendesak bagi partisipan, atau ketika perubahan tersebut tidak memengaruhi pelaksanaan penelitian (misalnya, perubahan nomor telepon).

1) Peneliti dapat menyimpang dari atau mengubah protokol tanpa persetujuan tertulis terlebih dahulu dengan sponsor dan persetujuan terlebih dahulu dari *institutional review board* (IRB)/EC untuk alasan medis yang mendesak, misalnya, untuk menghindari risiko yang

mendesak bagi partisipan. Dalam kasus tersebut, peneliti utama memberi tahu sponsor mengenai detail penyimpangan atau perubahan dan alasannya. Peneliti utama juga membahas revisi protokol dengan sponsor dan mencapai kesepakatan. Persetujuan draf revisi oleh *institutional review board* (IRB)/EC akan diperoleh sesegera mungkin.

2) Peneliti utama segera menyerahkan laporan semua perubahan dalam penelitian yang secara signifikan memengaruhi pelaksanaan penelitian atau meningkatkan risiko bagi partisipan kepada sponsor dan *institutional review board* (IRB)/EC.
3) Peneliti mencatat semua tindakan yang menyimpang dari protokol. Di antara tindakan yang menyimpang dari protokol, peneliti utama menyiapkan dokumen yang memuat alasannya, segera menyerahkannya kepada sponsor, dan menyimpan salinannya hanya untuk tindakan yang secara medis mendesak, termasuk menghindari risiko yang mendesak bagi partisipan.

7.5.2 Revisi Protokol

Protokol dan formulir laporan kasus direvisi dengan prosedur berikut.

1) Bila sponsor menganggap revisi tersebut perlu, sponsor memberikan kepada peneliti utama rancangan revisi protokol dan formulir laporan kasus serta materi dan informasi lain yang diperlukan.
2) Sponsor memberikan waktu yang diperlukan kepada peneliti utama untuk meninjau secara memadai materi dan informasi termasuk rancangan revisi protokol yang diberikan sesuai dengan klausul sebelumnya dan mendiskusikannya dengan sponsor.
3) Setelah berdiskusi dengan peneliti utama, sponsor mencapai kesepakatan dengan peneliti utama mengenai detail protokol dan formulir laporan kasus yang telah direvisi serta kepatuhan terhadap protokol yang telah direvisi. Sponsor dan peneliti utama masing-masing menandatangani dan memberi tanggal pada perjanjian tertulis untuk membuktikan persetujuan tersebut. Proses serupa juga dilakukan ketika protokol dan formulir laporan kasus dikoreksi atas arahan *institutional review board* (IRB)/EC, dalam rentang yang disetujui oleh sponsor.
4) Sponsor segera menyerahkan protokol dan formulir laporan kasus yang telah direvisi dan segera mendapatkan persetujuan dari *institutional review board* (IRB)/EC. Untuk perubahan protokol yang berkaitan dengan masalah administratif (misalnya, perubahan monitor atau nomor telepon, dll), penambahan atau penghapusan lokasi studi lain, dan perubahan peneliti utama atau personel lain di lokasi studi lain, sponsor akan memberi tahu peneliti utama mengenai detail perubahan tersebut.

7.5.3 Penyelesaian atau Penghentian dan Penghentian Studi

7.5.3.1 Penyelesaian Studi

Hari penyelesaian studi untuk setiap subjek didefinisikan sebagai "hari di mana upaya observasi semua item yang ditentukan dalam protokol selesai atau hari penghentian untuk subjek" dan hari penyelesaian studi untuk setiap lokasi studi sebagai "hari terakhir di antara hari-hari penyelesaian studi untuk peserta yang terdaftar di lokasi studi terkait."

Setelah proses penelitian dan observasi yang ditentukan dalam protokol telah diselesaikan untuk subjek terakhir di lokasi penelitian yang bersangkutan, peneliti utama segera memberitahukan *institutional review board* (IRB)/EC dan sponsor mengenai penyelesaian studi secara tertulis dan melaporkan garis besar hasil studi berdasarkan laporan yang disiapkannya kepada *institutional review board* (IRB)/EC dan sponsor.

7.5.3.2 Penghentian atau Interupsi Seluruh Studi

Kriteria Penghentian atau Interupsi Seluruh Studi

Sponsor segera mendiskusikan penghentian atau interupsi penelitian dengan ahli medis apabila kriteria berikut terpenuhi dan kelanjutan penelitian di semua lokasi penelitian dianggap sulit atau tidak berarti.

1) Ketika terjadi AE (penyakit, gangguan, kematian) serius yang "tidak terduga"
2) Ketika informasi yang menunjukkan bahwa kecenderungan terjadinya AE signifikan yang "*expected*" termasuk jumlah insiden, frekuensi, dan kondisi terjadinya tidak dapat diprediksi berdasarkan brosur penyelidik
3) Ketika informasi yang menunjukkan adanya kecenderungan terjadinya ADR termasuk jumlah kejadian, frekuensi, dan kondisi terjadinya berubah secara nyata menjadi lebih buruk
4) Ketika didapatkan informasi yang menunjukkan atau tidak menunjukkan keunggulan obat uji terhadap pembanding
5) Ketika informasi lain yang mempengaruhi kelanjutan penelitian diperoleh
    a. Prosedur Penghentian atau Penghentian Seluruh Studi
    b. Seluruh studi dihentikan atau diinterupsi oleh prosedur berikut.
6) Bila seluruh penelitian dihentikan atau diinterupsi, sponsor segera memberitahukan semua peneliti utama yang terlibat dalam penelitian dan badan pengawas mengenai hal itu beserta alasan terperinci secara tertulis.
7) Bila sponsor memutuskan penghentian atau interupsi seluruh studi dan memberitahukan kepada peneliti utama tentang keputusan tersebut, peneliti utama segera memberitahukan kepada *institutional review board* (IRB)/EC secara tertulis mengenai hal tersebut dan menjelaskan rincian penghentian atau penghentian tersebut kepada *institutional review board* (IRB)/EC.
8) Bila peneliti utama diberitahu tentang penghentian atau interupsi seluruh studi, mereka segera memberitahukan partisipan yang menerima perawatan studi mengenai hal itu dan mengambil tindakan yang tepat termasuk beralih ke terapi lain.

7.5.4 Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

7.5.4.1 Kriteria Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

Bila kriteria berikut terpenuhi, sponsor menilai apakah penelitian dapat dilanjutkan di seluruh atau sebagian lokasi penelitian.

1) Ketika protokol perlu diubah dan beberapa lokasi penelitian tidak dapat merespons perubahan tersebut
2) Ketika sponsor tidak dapat menyetujui instruksi koreksi berdasarkan pendapat IRB/ EC
3) Ketika IRB/EC memerintahkan penghentian penelitian
4) Ketika beberapa lokasi penelitian melanggar GCP, protokol, atau kontrak penelitian secara signifikan atau terus-menerus

7.5.4.2 Prosedur Penghentian atau Interupsi di Lokasi Studi

Penelitian dihentikan atau diinterupsi di lokasi penelitian dengan prosedur berikut.

1) Bila peneliti utama menghentikan atau menginterupsi jalannya penelitian, ia segera menjelaskan penghentian atau interupsi tersebut secara rinci secara tertulis kepada sponsor dan IRB/EC.
2) Bila IRB/EC memutuskan penghentian atau interupsi studi dan memberitahukan hal tersebut, peneliti utama segera memberitahukan sponsor.

7.6 AKSES LANGSUNG KE DOKUMENTASI SUMBER

7.6.1 Akses Langsung ke Dokumen Sumber, dll.

Peneliti utama menerima pemantauan dan audit oleh sponsor dan inspeksi oleh IRB/EC dan badan pengatur dan menyediakan semua catatan terkait studi termasuk dokumen sumber untuk akses langsung.

7.6.2 Metode Akses Langsung

Jika diperlukan, lokasi studi dan sponsor dapat mengakses dokumen studi klinis. Alasan pembukaan akses ke dokumen studi klinis akan dibahas oleh lokasi studi dan sponsor. Akses apa pun ke dokumen studi klinis memerlukan persetujuan sponsor terlebih dahulu.

7.7 PENGENDALIAN MUTU DAN PENJAMINAN MUTU STUDI

Sponsor secara bertanggung jawab melakukan jaminan mutu berdasarkan prosedur operasi standar dan memelihara sistem kendali mutu untuk memastikan bahwa penelitian dilakukan dan data dihasilkan, dicatat, dan dilaporkan sesuai dengan protokol, undang-undang urusan kefarmasian, dan GCP.

Sponsor akan memastikan bahwa pelaporan kejadian buruk yang terjadi dalam penelitian ini akan dilaporkan kepada IRB/EC dan juga BPOM RI sesuai dengan peraturan yang berlaku di Indonesia.

7.7.1 Pengendalian Mutu Studi

Sponsor menerapkan kontrol kualitas pada setiap langkah penanganan data untuk memastikan keandalan semua data terkait studi dan pemrosesan yang tepat.
Monitor yang ditugaskan oleh sponsor melakukan pemantauan (termasuk akses langsung ke catatan terkait penelitian seperti dokumen sumber) sesuai dengan prosedur operasi standar dan memastikan bahwa penelitian dilakukan dengan tepat di lokasi penelitian sesuai dengan protokol, prosedur operasi standar, danPraktik Klinis yang Baik.

7.7.2 Penjaminan Mutu Studi

Sponsor menjamin kualitas studi dengan membentuk departemen audit yang independen dari departemen pelaksana studi. Untuk menjamin kualitas studi, personel yang bertanggung jawab atas audit melakukan audit pada waktu yang tepat di sponsor, serta di lokasi studi dan fasilitas lain yang terlibat dalam studi jika diperlukan, sesuai dengan prosedur operasi standar sponsor.

7.8 IMPLEMENTASI STUDI ETIKA

7.8.1 Tinjauan Studi

Studi ini ditinjau oleh IRB/EC yang dipilih oleh setiap lokasi studi mengenai apakah penerapannya tepat atau tidak dari perspektif kecukupan etika, ilmiah, dan medis.

7.8.2 Tinjauan Lanjutan Studi

Kecukupan pelaksanaan berkelanjutan studi ini di lokasi studi tertentu ditinjau setahun sekali atau lebih sering, atau dalam kasus berikut.

1) Ketika sponsor memberitahukan kepada peneliti utama tentang ADR yang serius dan tidak terduga atau kejadian lainnya
2) Ketika peneliti utama melaporkan AE serius atau kejadian lainnya
3) Ketika peneliti utama melaporkan revisi formulir persetujuan dan informasi tertulis lainnya untuk pasien
4) Ketika peneliti utama menyerahkan ikhtisar status terkini penelitian untuk ditinjau mengenai kelanjutan penelitian
5) Kasus lain di mana peneliti utama menganggap bahwa tinjauan mengenai kelanjutan penelitian diperlukan

Peneliti utama meminta pendapat IRB/EC mengenai kecukupan kelanjutan studi di lokasi studi terkait.

7.8.3 Hal-hal Terkait Perlindungan Privasi dan Informasi Pribadi Peserta

Untuk melindungi privasi dan informasi pribadi peserta, peserta diidentifikasi berdasarkan ID subjek. Dalam persiapan dan penanganan formulir laporan kasus dan pemantauan, audit, dan tugas-tugas lain yang dilakukan oleh sponsor, serta saat hasil studi dipublikasikan, perhatian diberikan pada perlindungan privasi dan informasi pribadi partisipan.

7.9 PENYIMPANAN CATATAN

7.9.1 Peneliti

Dokumen penting harus disimpan setidaknya sampai 2 tahun setelah persetujuan terakhir dari aplikasi pemasaran di wilayah ICH dan sampai tidak ada lagi aplikasi pemasaran yang tertunda atau sedang dipertimbangkan di wilayah ICH atau setidaknya 2 tahun telah berlalu sejak penghentian resmi pengembangan klinis produk investigasi. Namun, dokumen-dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama, jika diwajibkan oleh peraturan yang berlaku atau berdasarkan perjanjian dengan sponsor.

7.9.2 *Institutional Review Board* (IRB)/EC

Institutional Review Board (IRB)/EC adalah badan independen yang terdiri dari anggota medis, ilmiah, dan non-ilmiah, yang bertanggung jawab untuk memastikan perlindungan hak, keselamatan, dan kesejahteraan semua peserta uji coba. *Institutional Review Board* (IRB)/EC harus menyimpan semua catatan yang relevan (misalnya, prosedur tertulis, daftar keanggotaan, daftar pekerjaan/afiliasi anggota, dokumen yang diserahkan, risalah rapat, dan korespondensi) untuk jangka waktu setidaknya 3 tahun setelah selesainya uji coba dan membuatnya tersedia atas permintaan dari otoritas pengatur.

7.9.3 Sponsor

1) Dokumen penting khusus sponsor harus disimpan setidaknya 2 tahun setelah persetujuan terakhir permohonan pemasaran di wilayah ICH dan hingga tidak ada permohonan pemasaran yang tertunda atau sedang dipertimbangkan di wilayah ICH atau setidaknya 2 tahun telah berlalu sejak penghentian resmi pengembangan klinis produk investigasi. Dokumen-dokumen ini harus disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama jika diwajibkan oleh peraturan yang berlaku atau jika dibutuhkan oleh sponsor.
2) Bila penyimpanan dokumen yang seharusnya disimpan oleh peneliti utama atau *Institutional Review Board* (IRB)/EC menjadi tidak diperlukan lagi, sponsor memberitahukan hal tersebut kepada IRB/EC melalui Peneliti.

7.10 PEMBAYARAN UANG

Sponsor membayar biaya penelitian ini berdasarkan kontrak dengan masing-masing lokasi penelitian.

7.11 ASURANSI

Sponsor mengambil tindakan yang diperlukan termasuk menerbitkan surat jaminan untuk memberikan kompensasi atas perawatan bahaya kesehatan peserta yang disebabkan oleh penelitian dan kerugian lainnya.

7.12 KOMPENSASI ATAS BAHAYA KESEHATAN

Bilamana terjadi bahaya kesehatan pada subjek dalam penelitian ini, lokasi penelitian dan sponsor akan menanggapinya untuk subjek atau keluarga yang ditinggalkan dengan cara berikut.

1) Lokasi penelitian melakukan segala upaya yang mungkin untuk menangani bahaya kesehatan.

2) Jika tidak ada unsur kesengajaan maupun kelalaian sponsor yang terlibat dan tidak ada pihak lain yang bertanggung jawab atas bahaya kesehatan yang disebabkan oleh penelitian, sponsor akan memberikan kompensasi berdasarkan sistem kompensasinya. Namun, jika bahaya kesehatan terbukti merupakan akibat dari kesengajaan atau kelalaian signifikan subjek, kompensasi akan dikurangi atau tidak diberikan. Jika bahaya kesehatan yang baru terjadi tidak terkait secara kausal dengan penelitian, maka kompensasi tersebut tidak akan diberikan.
3) Apabila terdapat kesengajaan atau kelalaian dari sponsor, lokasi penelitian, pihak yang ditugaskan oleh sponsor atau lokasi penelitian untuk melaksanakan tugas terkait penelitian, atau pihak lain yang terlibat dalam bahaya kesehatan yang disebabkan oleh penelitian, maka pihak yang bertanggung jawab secara hukum atas bahaya kesehatan ini memberikan ganti rugi.
4) Kejadian tidak diinginkan yang terjadi selama masa observasi dan perawatan akan dipantau oleh peneliti dan sponsor. Biaya untuk kejadian buruk yang berhubungan dengan penelitian akan diberi ganti rugi oleh sponsor.

7.13 PENANGANAN PUBLIKASI

Sponsor bebas menggunakan informasi yang diperoleh dalam penelitian ini untuk tujuan termasuk pengajuan persetujuan pemasaran yang terkait dengan obat uji.

REFERENSI:

1. JB Fourtillan dan J. Girault. Konsentrasi Plasma Piroksikam Setelah Terapi Berulang
   Aplikasi Topikal Gel Piroksikam 0,5%. Investasi Obat. 4 (5): 435-440, 1992.
2. Studi Data Internal. Counterpain PXM. Bristoll Myers Squibb. Thailand. 1990.
3. Derry_S, Moore_RA, Gaskell_H, McIntyre_M, Wi_en_PJ. NSAID topikal untuk nyeri muskuloskeletal akut pada dewasa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Edisi 6. Nomor Art.: CD007402.
4. Mcmahon, Stephen B. dkk. Beban nyeri muskuloskeletal dan peran obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) topikal dalam penanganannya. Sepuluh pernyataan dasar dari fakultas nyeri global. Curr Med Res Opin. 2021 Feb;37(2):287-292
5. Yudiyanta, dkk. Penilaian Nyeri. CDK-226/ jilid. 42 tidak. 3, th. 2015.
6. Pedoman Pemantauan Efek Samping Obat bagi Tenaga Kesehatan. BPOM RI. 2012.
7. Mizner RL, Petterson SC, Snyder-Mackler L. Kekuatan kuadrisep dan jangka waktu pemulihan fungsional setelah artroplasti lutut total. J Orthop Sports Phys Ther. 2005 Sep;35(9):559-65. doi:10.2519/jospt.2005.35.9.559.
8. Cleland JA, Mintken PE, Talbert J, dkk. Terapi fisik manual dan latihan versus latihan di rumah yang diawasi dalam penatalaksanaan pasien dengan keseleo pergelangan kaki inversi: uji klinis acak multisenter. J Orthop Sports Phys Ther. 2013;43(7):443–455. doi:10.2519/jospt.2013.4514
9. Picha KJ, Harding JL, George SZ. Perbedaan rentang gerak dan kekuatan yang signifikan secara klinis pada pasien dengan gangguan muskuloskeletal ekstremitas atas. J Hand Ther. 2020;33(3):403–412. doi:10.1016/j.jht.2020.01.007
10. Stratford P, Binkley J, Solomon P, dkk. Menilai perubahan seiring waktu pada pasien dengan nyeri punggung bawah. Phys Ther. 1994 Jun;74(6):528-33.
11. Schweiker, M. dkk. Mengevaluasi asumsi skala untuk penilaian subjektif lingkungan termal – Apakah orang awam mempersepsikannya seperti yang kami, para peneliti, yakini?. Energi & Bangunan 211 (2020) 109761.
12. Kocak, AO. Dkk. Perbandingan kapsaisin topikal dan piroksikam topikal dalam pengobatan nyeri akut akibat trauma: Uji coba tersamar ganda acak.Jurnal Kedokteran Darurat Amerika Volume 38, Edisi 9, September 2020, Halaman 1767-177.
13. Leaflet Counterpain PXM. Indonesia
14. Leaflet Hotin DCL. Indonesia
15. Leaflet Pirofel. Indonesia

Lampiran 1

FORMULIR PEMERIKSAAN

Jenis Formulir	Diisi oleh
Formulir 2, Inventerisasi Rasa Nyeri Singkat	Pasien
Form 3, Pemeriksaan Awal Nyeri Pasien	Dokter Pemeriksa
Formulir 4, Pemeriksaan Indikator Rasa Nyeri Non – Verbal	Dokter Pemeriksa
Formulir 5, Pemeriksaan Rentang Gerak	Dokter Pemeriksa
Formulir 6, Pemeriksaan Kekuatan Otot	Dokter Pemeriksa
Formulir 7, Pemberian aplikasi obat topikal	Fisioterapi
Formulir 8, Sensasi Termal	Pasien
Formulir 9, Program Fisioterapi & Latihan	Fisioterapi

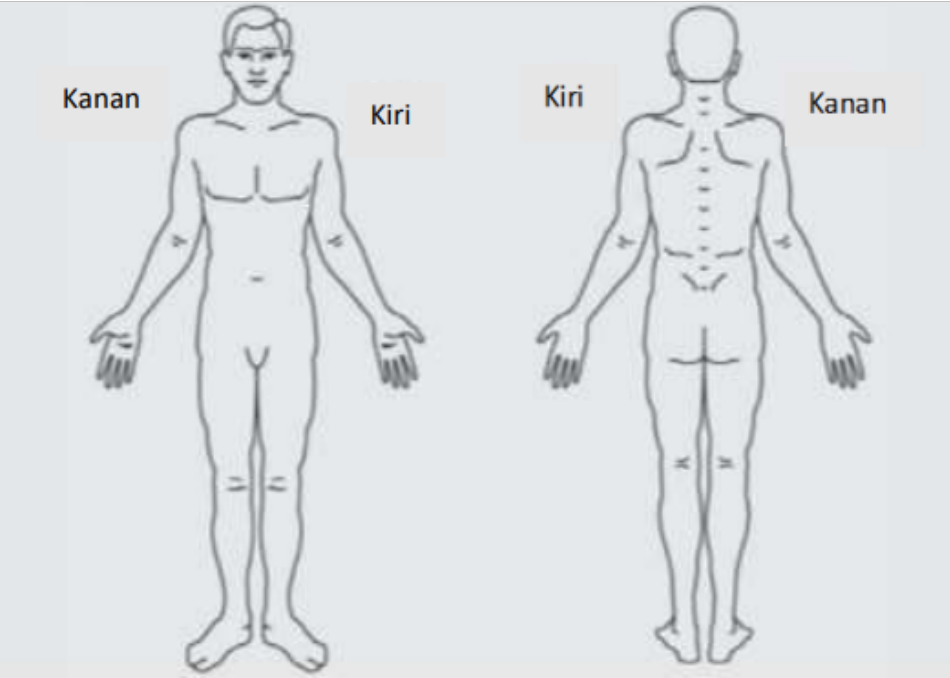
FORMULIR PASIEN

FORMULIR PEMERIKSAAN 2		
INVENTERISASI RASA NYERI SINGKAT		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

Isilah pertanyaan dibawah ini sesuai dengan kondisi yang Anda rasakan hari ini.

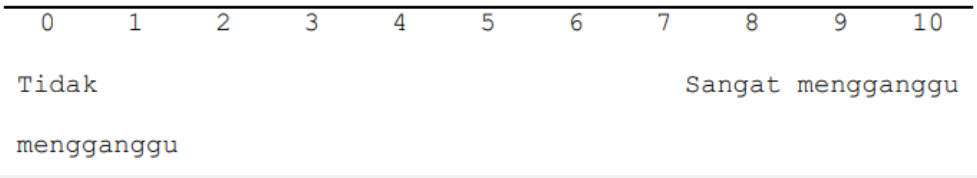
Lingkari yang paling mendekati kondisi Anda.

1	**Sepanjang hidup kita, kebanyakan dari kita mengalami rasa sakit dari waktu ke waktu (seperti sakit kepala ringan, terkilir, dan sakit gigi).** **Pernahkah Anda merasakan sakit selain rasa sakit biasa hari ini?**	**:**	**Ya** **Tidak**
2	Pada diagram, area arsir di mana Anda merasakan sakit. Beri tanda X pada area yang sangat sakit		

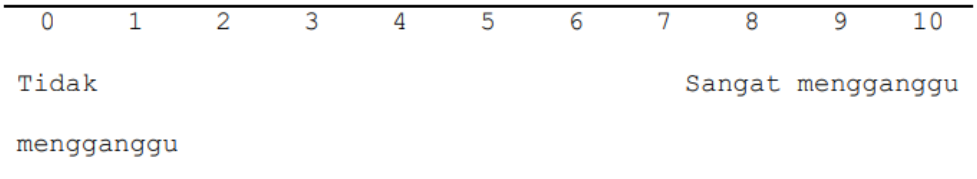
	
3	Nilai rasa sakit Anda dengan melingkari salah satu angka yang sangat menggambarkan rasa sakit Anda yang TERBURUK dalam 24 jam terakhir. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tidak ada rasa sakit — Rasa sakitnya luar biasa seperti yang bisa Anda bayangkan
4	Nilai rasa sakit Anda dengan melingkari salah satu angka yang sangat menggambarkan rasa sakit Anda yang PALING RINGAN dalam 24 jam terakhir 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tidak ada rasa sakit — Rasa sakitnya luar biasa seperti yang bisa Anda bayangkan

5	Nilai rasa sakit Anda dengan melingkari salah satu angka yang sangat menggambarkan rasa sakit Anda RATA-RATA. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tidak ada rasa sakit — Rasa sakitnya luar biasa seperti yang bisa Anda bayangkan		
6	Nilai rasa sakit Anda dengan melingkari salah satu angka yang menggambarkan rasa sakit yang sedang Anda rasakan SEKARANG. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tidak ada rasa sakit — Rasa sakitnya luar biasa seperti yang bisa Anda bayangkan		
7	Pengobatan atau perawatan apa yang Anda terima untuk rasa sakit Anda?	:	
8	Dalam 24 jam terakhir, seberapa banyak rasa sakit tersebut berkurang setelah menerima pengobatan atau perawatan? Lingkari salah satu persentase yang sangat menggambarkan RASA LEGA yang Anda rasakan. 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% Tidak berkurang sama sekali — Sepenuhnya Hilang		
9	Lingkari salah satu angka yang menggambarkan bagaimana, selama 24 jam terakhir, rasa sakit mengganggu Anda dalam :		

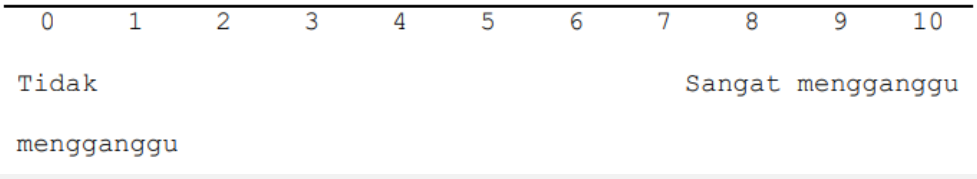
A. Kegiatan sehari-hari:



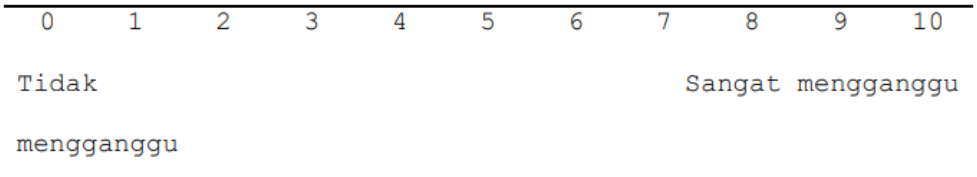
B. Suasana hati:



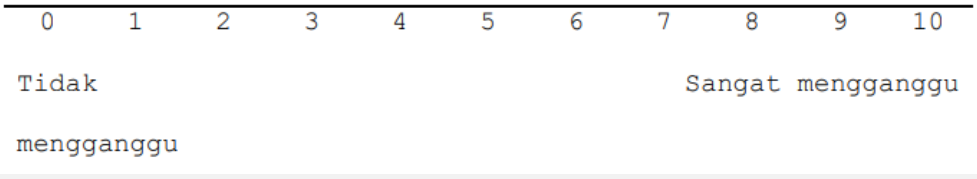
C. Kemampuan berjalan:



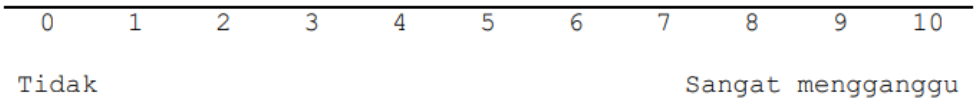
D. Pekerjaan biasa (termasuk bekerja di luar rumah dan pekerjaan rumah):



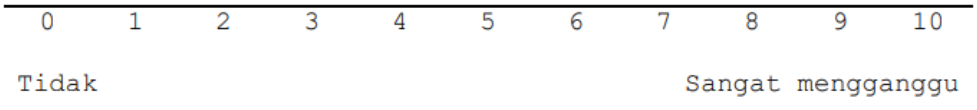
E. Hubungan dengan orang lain:



F. Tidur:



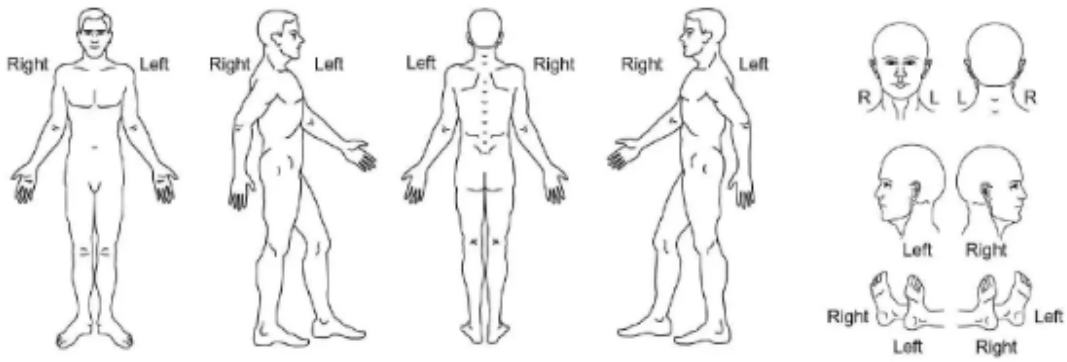
G. Kesenangan hidup:



Paraf Pasien: _____ Tanggal : ____

FORMULIR DOKTER PEMERIKSA

FORMULIR PEMERIKSAAN 3		
PEMERIKSAAN AWAL RASA NYERI		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

1	Lokasi rasa nyeri 
2	Pemeriksaan intensitas dan karakter rasa nyeri 1. Serangan dan pola sementara : • Kapan Anda mulai merasakan sakit? • Seberapa sering rasa sakit itu muncul? • Apakah ada perubahan dalam intensitasnya?

	2. Lokasi • Dimana Anda merasakan sakitnya? • Apakah dirasakan lebih dari satu titik? 3. Keterangan • Bagaimana rasa sakit yang Anda rasakan? • Bagaimana cara Anda menjelaskan rasa sakit tersebut? 4. Intensitas Dalam skala 0 hingga 10, dengan 0 berarti tidak sakit sama sekali dan 10 berarti rasa sakit terburuk yang dapat Anda bayangkan, • Berapa skalanya saat ini? • Berapa skalanya ketika Anda merasa sangat sakit? • Berapa skalanya ketika Anda merasa sakitnya di saat terbaik? 5. Faktor yang melemahkan dan meringankan – • Apa yang meringankan rasa nyeri Anda? • Apa yang memuaskan rasa sakit Anda? 6. Perawatan sebelumnya – • Jenis pengobatan apa yang pernah Anda lakukan untuk meringankan rasa nyeri Anda? • Apakah pengobatan itu efektif? 7. Efek – • Bagaimana rasa nyeri tersebut mempengaruhi fungsi fisik dan sosial Anda?	
3	Pemeriksaan psikososial	

4	Pemeriksaan fisik dan neurologi	

Paraf Dokter Pemeriksa : _____ Tanggal : _____

FORMULIR DOKTER PEMERIKSA

FORMULIR PEMERIKSAAN 4		
PEMERIKSAAN INDIKATOR RASA NYERI NON-VERBAL		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

Penilaian:

- Beri nilai 0 jika perilakunya tidak teramati.
- Beri nilai 1 jika perilaku muncul secara singkat selama beraktivitas atau sedang beristirahat.

Jumlah angka indikasi dihitung untuk perilaku yang diamati :

- saat sedang beristirahat,
- dalam pergerakan, dan
- keseluruhan.

Tidak ada batas nilai yang jelas dalam menunjukkan tingkat keparahan suatu rasa nyeri; sebaliknya, keberadaan perilaku apa pun dapat menjadi indikasi suatu rasa sakit, menjamin penyelidikan pengobatan, dan pengawasan lebih lanjut dari para praktisi

TIDAK	**Perilaku**	**Saat beraktivitas**	**Saat beristirahat**
1	Keluhan vokal: nonverbal (Menghela napas, terkesiap, erangan, menggeram, menangis)		

2	Ekspresi Wajah/Meringis (Alis berkerut, mata membuka, gigi terkatup rapat, bibir mengatup, mulut menganga, ekspresi terdistorsi)		
3	Bersiap (Mencengkeram atau berpegangan pada mebel, perkakas, atau area yang terdampak selama bergerak)		
4	Gelisah (Terus atau sesekali berganti posisi, memutar, tangan bergerak sesekali atau terus menerus, tidak bisa diam)		
5	Menggosok (Memijat bagian yang terdampak)		
6	Keluhan vokal: verbal (Ucapan mengekspresikan ketidaknyamanan atau rasa sakit (misalnya; “aduh”, “sakit”); mengumpat saat bergerak; berseru atau protes [misalnya, “berhenti”, “cukup”]		
	Nilai total		

Paraf Dokter Pemeriksa : _____ Tanggal : _____

FORMULIR DOKTER PEMERIKSA

FORMULIR PEMERIKSAAN 5		
PEMERIKSAAN RENTANG GERAK		
Nama	:	
Tanggal	:	

Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

S
HAI
A
P

Paraf Dokter Pemeriksa : _____ Tanggal : _____

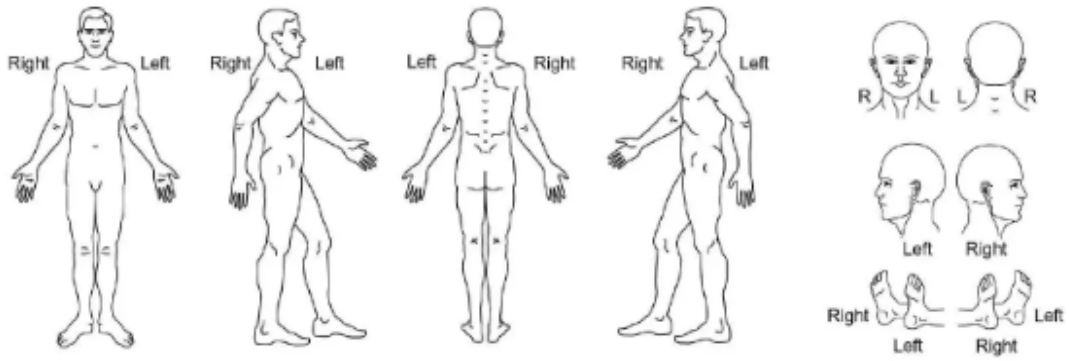
FORMULIR DOKTER PEMERIKSA

FORMULIR PEMERIKSAAN 6		
PEMERIKSAAN KEKUATAN OTOT		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

S
HAI
A
P

Paraf Dokter Pemeriksa : _____ Tanggal : _____

FORMULIR FISIOTERAPIS

PEMBERIAN OBAT TOPIKAL		
NOMOR OBAT TOPIKAL YANG DIBERIKAN :		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	
Lokasi area pengaplikasian obat topikal  		
Sebelah Kiri / Kanan	:	

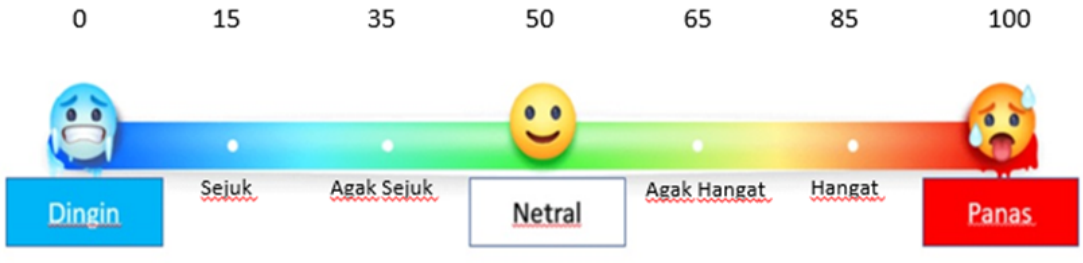
Paraf Fisioterapis : _____ Tanggal : _____

FORMULIR PASIEN

FORMULIR PEMERIKSAAN 7		
PEMERIKSAAN SENSASI TERMAL (ASHRAE)		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	

Sensasi Termal

Mohon lingkari skala berikut yang sesuai dengan yang Anda rasakan setelah diaplikasikan obat topikal



Reference:M. Schweiker, M. André and F. Al-Atrash et al. / Energy & Buildings 211 (2020) 109761

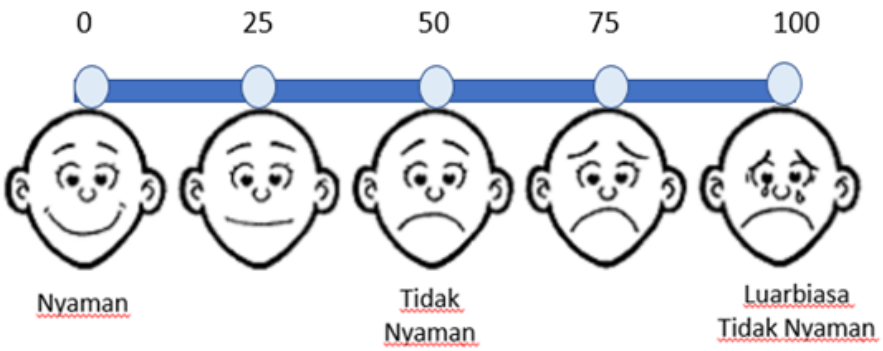
Sensasi termal tersebut dirasakan dalam waktu :

_____ Menit

_____ Detik

Kenyamanan setelah aplikasi obat topikal

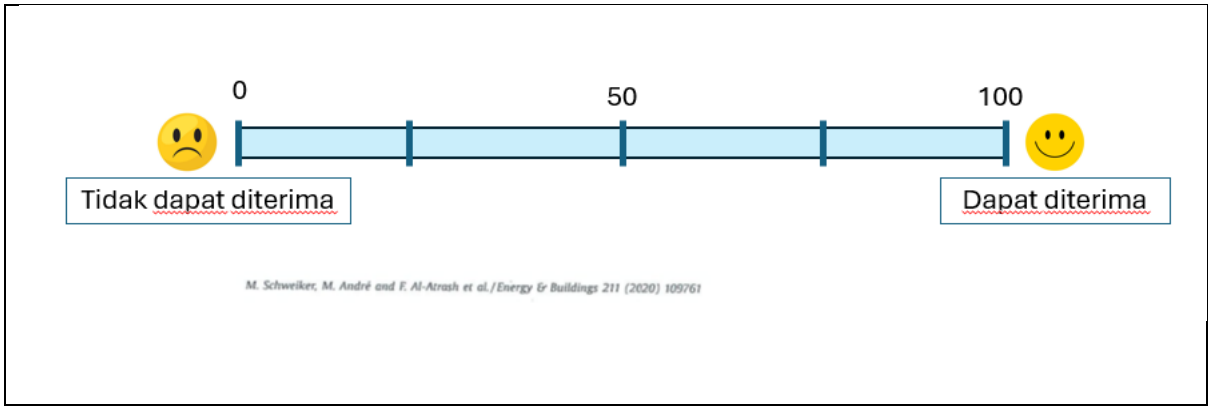
Mohon lingkari skala berikut yang sesuai dengan yang Anda rasakan setelah diaplikasikan obat topikal



Reference:M. Schweiker, M. André and F. Al-Atrash et al. / Energy & Buildings 211 (2020) 109761

Penerimaan sensasi termal yang diterapkan secara topikal

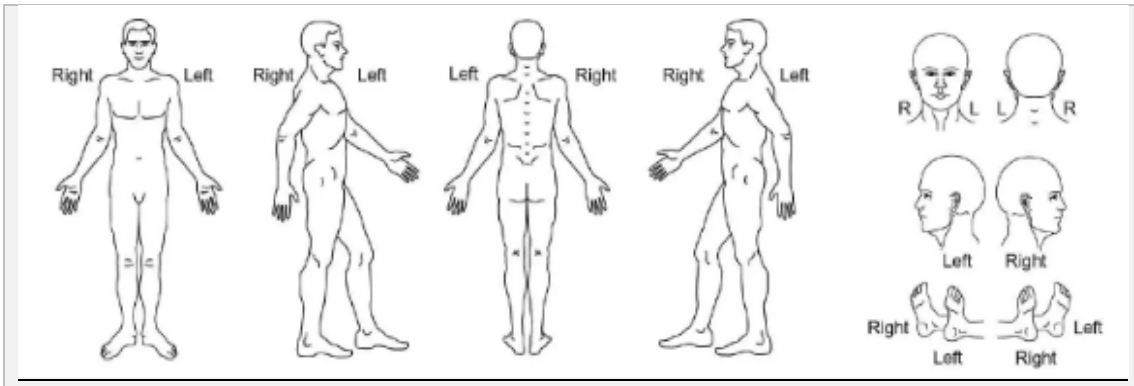
Mohon lingkari skala berikut yang sesuai dengan yang Anda rasakan setelah diaplikasikan obat topikal



Paraf Pasien : _____ Tanggal : ____

FORMULIR FISIOTERAPIS

PROGRAM FISIOTERAPI DAN LATIHAN		
Nama	:	
Tanggal	:	
Waktu	:	
Kunjungan ke	:	
Lokasi area nyeri		



Sebelah Kiri / Kanan	**:**	
Program fisioterapi yang dilakukan	**:**	
Program latihan yang dilakukan	**:**	

Paraf Fisioterapis : _____ Tanggal : _____

Lampiran 2

PROGRAM FISIOTERAPI STANDAR UNTUK PARTISIPAN

Diagnosa	**OSTEOARTRITIS**
Program Terapi & Latihan	**Waktu Pengerjaan (menit)**
Latihan Peregangan: Peregangan otot paha belakang, Peregangan otot betis, Peregangan otot paha depan **Latihan Isometrik:**	Tahan selama 15 detik, dilakukan sebanyak 3 set

Isometris kuadrisep	Tahan selama 15 detik, dilakukan sebanyak 3 set
Terapi Manual: Pemijatan pada area otot yang kaku dan tegang	Dilakukan oleh Fisioterapi selama 10-15 menit
Terapi modalitas: TENS (Stimulasi Saraf Listrik Transkutan) Penggunaan Ultrasound	 Dilakukan selama 15 menit Dilakukan selama 10 menit
Terapi tambahan jika pasien datang dalam keadaan bengkak: Terapi Es, kompres	 Dilakukan selama 15 menit

Diagnosa	**PERGELANGAN KAKI TERKELILING**
Program Terapi & Latihan	**Waktu Pengerjaan (menit)**
Latihan Rentang Gerak: Mobilisasi anteroposterior sendi talokrural **Latihan isometris:** Dorsofleksi, plantarfleksi, inversi dan eversi menggunakan penahan	10 repetisi, 3set Tahan 10 detik, 3set
Terapi Manual: Pemijatan pada area otot yang kaku dan tegang	Dilakukan oleh Fisioterapi selama 10-15 menit
Terapi modalitas: TENS (Stimulasi Saraf Listrik Transkutan) Penggunaan Ultrasound	 Dilakukan selama 15 menit Dilakukan selama 10 menit
Terapi tambahan jika pasien datang dalam keadaan bengkak: Terapi Es, kompres Pompa Pergelangan Kaki	 Dilakukan selama 15 menit Dilakukan 10 repetisi, dilakukan sebanyak 3set

Diagnosa	**TENDINITIS PATELA**
Program Terapi & Latihan	**Waktu Pengerjaan (menit)**
Latihan Fleksibilitas: Fleksibilitas fleksor pinggul dan paha depan Mobilitas lumbosakral **Latihan Isometrik:** Quadriceps isometrik **Latihan Penguatan:** Penculikan Berbaring Samping, Cangkang Kerang, Hipe Kenaikan Satu Kaki	Dilakukan 3 set 15 repetisi Tahan 10 detik, dilakukan 3set Dilakukan 3 set 15 repetisi
Terapi Manual: Pemijatan pada area otot yang kaku dan tegang	Dilakukan oleh Fisioterapi selama 10-15 menit
Terapi modalitas: TENS (Stimulasi Saraf Listrik Transkutan) Penggunaan Ultrasound	 Dilakukan selama 15 menit Dilakukan selama 10 menit
Terapi tambahan jika pasien datang dalam keadaan bengkak: Terapi Es, kompres	 Dilakukan selama 15 menit

Diagnosa	**SIKU TENIS**
Program Terapi & Latihan	**Waktu Pengerjaan (menit)**
Latihan Rentang Gerak: Rentang gerak sendi siku pasif dan aktif **Latihan Isometris:** Fleksor/ekstensor pergelangan tangan	Dilakukan 10-12 repetisi, 3set Tahan 10 detik, dilakukan 3 set
Terapi manual:	Dilakukan oleh Fisioterapi selama 10-15 menit

Pemijatan pada area otot yang kaku dan tegang	
Terapi modalitas: TENS (Stimulasi Saraf Listrik Transkutan) Penggunaan Ultrasound	Dilakukan selama 15 menit Dilakukan selama 10 menit
Terapi tambahan jika pasien datang dalam keadaan bengkak: Terapi Es, kompres	Dilakukan selama 15 menit

Diagnosa	**SAKIT PUNGGUNG**
Program Terapi & Latihan	**Waktu Pengerjaan (menit)**
Latihan Isometris: Isometrik Perut **Latihan Peregangan:** Lutut ke Dada (tunggal & ganda), Putaran Pelvis, Jembatan Paha Belakang, Kucing & Unta, Kobra & Childpose	Tahan selama 10 detik, Dilakukan sebanyak 3 set Tahan selama 15 detik, dilakukan sebanyak 3 set
Terapi manual: Pemijatan pada area otot yang kaku dan tegang	Dilakukan oleh Fisioterapi selama 10-15 menit
Terapi modalitas: TENS (Stimulasi Saraf Listrik Transkutan) Penggunaan Ultrasound	Dilakukan selama 15 menit Dilakukan selama 10 menit