

Public Assessment Report
PROSIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Prosix
Bentuk sediaan	: ORAL DISSOLVING FILM
Zat aktif	: Cetirizine Dihidroklorida 10 mg
Kemasan	: Dus, 4 Catchcover @ 5 strip @ 1 Oral Dissolving Film
Pendaftar	: PT. Etercon Pharma
Produsen	: ETERCON PHARMA, Demak, Indonesia
Kategori Registrasi	: Registrasi obat baru yang sudah terdaftar dengan bentuk sediaan baru
Indikasi yang diajukan:	: Pilek alergi menahun (<i>perennial rhinitis</i>), pilek alergi (<i>alergi rhinitis</i>) dan urtikaria/biduran (<i>urtikaria idiopatik kronis</i>)
Posologi yang diajukan	: • Dewasa dan anak di atas 12 tahun : 1 ODF 10 mg, 1 kali sehari. • Letakkan ODF di atas lidah, obat akan terdispersi dalam hitungan detik, kemudian telan. • Sampai saat ini belum ada data yang menyarankan pengurangan dosis pada pasien usia lanjut. • Pada pasien dengan kelainan fungsi ginjal dosis dikurangi hingga setengah dari dosis yang dianjurkan.

PENGANTAR

Prosix merupakan obat dengan bentuk sediaan baru *Oral Dissolving Film* (ODF), Film ini dirancang untuk larut cepat dalam hitungan detik jika bersentuhan dengan permukaan yang basah seperti lidah, sehingga pasien dapat mengonsumsi obat tanpa memerlukan cairan tambahan. Oleh karena itu obat akan langsung diabsorpsi ke dalam sistemik dan menghindari degradasi pada saluran cerna dan *first pass effect*.

Zat aktif yang digunakan adalah cetirizine hydrochloride, yaitu antihistamin yang menunjukkan aktivitas anti alergi pada dosis 10 mg satu kali sehari dengan mekanisme menghalangi fase akhir dalam perekrutan eosinophil. Mengingat Prosix merupakan bentuk sediaan baru, saat ini evaluasi difokuskan pada data uji klinik, dan mutu obat.

ASPEK MUTU

Prosix tersedia dalam bentuk Oral Dissolving Film (ODF), mengandung Cetirizine Hydrochloride 10 mg. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri dari *sodium acetate anhydrate, acetic acid glacial, Hypromellose, polyethylene glycol 400, neotame, mixed fruit, titanium dioxide, FD&C Blue no 1 Powder, eurocert Tartrazine, purified water, dan beta cyclodextrine*

Zat Aktif

Zat aktif Cetirizine Hydrochloride merupakan serbuk berwarna putih sampai hampir putih dan telah dilakukan karakterisasi, diantaranya pemerian, kelarutan, *loss on drying* dan pemeriksaan *Sulfated ash*.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan terdiri dari *pemerian* dan kelarutan (*visual*), *identification (IR)*, *chloride test*, *purity (related substance [high performance liquid chromatography (HPLC)])*, *pH*, *Loss on Drying*, *sulphated ash*, *heavy metal*, *assay (HPLC)*, dan pemeriksaan mikroba

Uji stabilitas zat aktif telah dilakukan dan menunjukkan obat stabil ketika disimpan pada suhu 30°C.

Obat jadi

Obat jadi diproduksi dalam Oral Dissolving Film berbentuk persegi panjang dengan wana hijau opaque, panjang 3- 4,5 cm; Lebar 2 – 3 cm, dan tebal 100 – 200 mcm

Proses pembuatannya dilakukan dengan pencampuran zat kemudian dicetak dalam bentuk film. Validasi proses telah dilakukan terhadap 3 bets skala produksi. Hasil validasi proses menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat telah ditetapkan yaitu pemerian (*visual*), identifikasi (*HPLC*), *Assay (HPLC)*, *impurities*

(HPLC), keseragaman kandungan (HPLC), keseragaman bobot, waktu hancur, kadar air, disolusi, dan pemeriksaan mikroba. Parameter dalam spesifikasi dipilih berdasarkan karakteristik fisikokimia dan sifat kritikal zat aktif dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang. Metode analisa yang digunakan telah divalidasi. Hasil analisa bets memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Data stabilitas dari 3 bets obat skala produksi untuk Prosix ODF telah dilakukan pada zona IVB, yaitu pada suhu 30°C/75% RH selama 24 bulan dan suhu 40°C/75% RH selama 6 bulan dengan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan. *Shelf-life* yang disetujui adalah 24 bulan dengan penyimpanan dibawah suhu 30°C

Kesimpulan

Dari aspek mutu, Prosix Oral Dissolving Film dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada studi non klinik baru untuk pengajuan Bentuk Sediaan baru

Studi Klinik

Evaluasi dilakukan pada satu studi bioekivalensi yang membandingkan antara obat uji dengan inovator yang disetujui di Indonesia. Selain itu juga diserahkan Laporan Uji Disolusi Terbanding (UDT) membandingkan produk uji dengan inovator.

1. Studi bioekivalensi dilakukan dengan desain *Open-label, randomized, single-dose, two-sequence, two-period crossover design in fasting condition with one-week washout period between period I and period II dosing* (n=18). Hasil studi menunjukkan bahwa:
Prosix ODF (PT. Etecon Pharma) 10 mg menunjukkan bioavaibilitas yang ekivalen dengan Incidal OD 10 mg (PT. Actavis Indonesia) kapsul berdasarkan nilai 90%CI, AUC0-t, AUC0-~ dan Cmax yang berada dalam rentang penerimaan (80-125%) sebagai berikut:
 - Nilai Cmax kelompok obat uji adalah 344.34 ng/mL dan pada kelompok pembanding adalah 322.34 ng/mL (GMR: 92.56 %; 90% CI 85.37-100.37 %)
 - Nilai rata-rata AUC0-t kelompok obat uji adalah 2549.40 ng.h/mL dan pada kelompok pembanding adalah 2407.35 ng.h/mL (GMR: 94.48%; 90% CI 91.15-97.94%).
 - Nilai rata-rata AUC0~ kelompok obat uji adalah 2693.67ng.h/mL dan pada kelompok pembanding adalah 2544.54 ng.h/mL (GMR: 94.55%; 90% CI 91.26-97.95%).
 - Nilai Tmax kelompok obat uji adalah 0.94 h sedangkan kelompok pembanding adalah 1.07 h.
2. Prosix Citirizine 10 mg ODF (PT. Etecon Pharma) memiliki ekivalensi secara in vitro (UDT) yang sebanding dengan dengan Incidal OD 10 mg kapsul (PT. Actavis Indonesia) dalam media buffer asetat pH 4.5, air, buffer fosphat pH 6.8 dan HCl 0.1N.
3. Data keamanan menunjukkan tidak ada efek samping yang serius dan kematian.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi bentuk sediaan baru Prosix ODF diterima dengan sesuai indikasi dan posologi yang diajukan:

Indikasi

Prosix ODF diindikasikan untuk Pilek alergi menahun (*perennial rhinitis*), pilek alergi (*alergi rhinitis*) dan urtikaria/biduran (*urtikaria idiopatik kronis*)

Public Assessment Report
PROSIX

PRODUCT INFORMATION

Name of Drug	: Prosix
Dosage Form	: ORAL DISSOLVING FILM
Active Substance	: Cetirizine Dihidroklorida 10 mg
Packaging	: Dus, 4 Catchcover @ 5 strip @ 1 Oral Dissolving Film
Registrant	: PT. Etercon Pharma
Manufacturer	: ETERCON PHARMA, Demak, Indonesia
Registration Category	: Registration of new drugs that have been registered with new dosage forms
Proposed indication	: Chronic allergic colds (perennial rhinitis), allergic colds (allergic rhinitis) and urticaria/hives (chronic idiopathic urticaria)
Proposed Posology	: • Adults and children over 12 ye ars: 1 ODF 10 mg, once a day. • Place the ODF on the tongue, the medicine will disperse within seconds, then swallow. • To date there are no data to suggest dose reduction in elderly patients. • In patients with impaired renal function the dose is reduced to half the recommended dose.

INTRODUCTION

Prosix is a drug with a new dosage form of Oral Dissolving Film (ODF). This film is designed to dissolve quickly within seconds if it comes into contact with a wet surface such as the tongue, so that patients can consume the drug without requiring additional fluids. Therefore, the drug will be directly absorbed into the system and avoid degradation in the gastrointestinal tract and the first pass effect.

The active substance used is cetirizine hydrochloride, an antihistamine that shows antiallergic activity at a dose of 10 mg once a day with a mechanism that blocks the final phase of eosinophil recruitment. Considering that Prosix is a new dosage form, currently the evaluation is focused on clinical trial data and drug quality.

QUALITY ASPECT

Prosix is available in Oral Dissolving Film (ODF) form, containing Cetirizine Hydrochloride 10 mg. The finished medicine contains excipients consisting of: *sodium acetate anhydrate, acetic acid glacial, Hypromellose, polyethylene glycol 400, neotame, mixed fruit, titanium dioxide, FD&C Blue no 1 Powder, eurocert Tartrazine, purified water, dan beta cyclodextrine*

ACTIVE SUBSTANCE

The active substance Cetirizine Hydrochloride is a white powder or almost white powder which is white to almost white and has been characterized, including description, solubility, loss on drying and Sulfated ash examination.

Active substance specifications have been determined consisting of description and solubility (visual), identification (IR), purity (related substance [high performance liquid chromatography (HPLC)]), chloride test, pH, Loss on Drying, sulphated ash, heavy metal, assay (HPLC, and microbial examination

The stability test of the active substance has been carried out and shows that the drug is stable when stored at 30°C.

FINISH GOOD

The finished drug is produced in a rectangular Oral Dissolving Film with an opaque green color, 3-4.5 cm long; 2 – 3 cm wide, and 100 – 200 mcm thick

The manufacturing process is carried out by mixing substances and then printing them in film form. Process validation has been carried out on 3 production scale batches. Process validation results show the ability of the process to produce finished drugs that meet the specified acceptance criteria.

Drug specifications have been determined, namely description (visual), identification (HPLC), assay (HPLC), impurities (HPLC), content uniformity (HPLC), weight uniformity, disintegration time, water content, dissolution, and microbial examination. The parameters in the specifications are selected based on the

physicochemical characteristics and critical properties of the active substance by considering, among other things, the test results of the batch used in clinical trials, long-term stability data. The analytical method used has been validated. The results of the batch analysis provide results that meet the required specifications. Stability data from 3 batches of production scale drugs for Prosix ODF has been carried out in zone IVB, namely at a temperature of 30°C/75% RH for 24 months and a temperature of 40°C/75% RH for 6 months with results that meet the specified specifications. required. The approved shelf-life is 24 months with storage below 30°C

Conclusion

From the quality aspect, Prosix Oral Dissolving Film can be considered for acceptance.

EFFICACY AND SAFETY ASPECTS

Non-Clinical Studies

There are no new non-clinical studies for submission of new Dosage Forms.

Clinical Studies

The evaluation was carried out in a bioequivalence study comparing the test drug with the innovator approved in Indonesia. Apart from that, a Comparable Dissolution Test (UDT) Report was also submitted comparing the test product with the innovator.

- 1. The bioequivalence study was carried out using an open-label, randomized, single-dose, two-sequence, two-period crossover design in fasting conditions with a one-week washout period between period I and period II dosing (n=18). The study results show that:
Prosix ODF (PT. Etecon Pharma) 10 mg shows equivalent bioavailability to Incidal OD 10 mg (PT. Actavis Indonesia) capsules based on the values of 90%CI, AUC0-t, AUC0-~ and Cmax which are within the acceptance range (80-125 %) as follows:
 - The Cmax value in the test drug group was 344.34 ng/mL and in the comparison group was 322.34 ng/mL (GMR: 92.56 %; 90% CI 85.37-100.37 %)
 - The mean AUC0-t value in the test drug group was 2549.40 ng.h/mL and in the comparison group was 2407.35 ng.h/mL (GMR: 94.48%; 90% CI 91.15-97.94%).
 - The mean value of AUC0-~ in the test drug group was 2693.67ng.h/mL and in the comparison group was 2544.54 ng.h/mL (GMR: 94.55%; 90% CI 91.26-97.95%).
 - The Tmax value for the test drug group was 0.94 h while the comparison group was 1.07 h.
- 2. Prosix Citirizine 10 mg ODF (PT. Etecon Pharma) has in vitro equivalence (UDT) comparable to Incidal OD 10 mg capsule (PT. Actavis Indonesia) in acetate buffer media pH 4.5, water, phosphate buffer pH 6.8 and HCl 0.1N.
- 3. Safety data showed no serious side effects or deaths.

CONCLUSION

Considering the efficacy and safety data mentioned above, it was decided that the registration of the new dosage form of Prosix ODF was accepted according to the proposed indications and posology:

Indication

Prosix ODF is indicated for chronic allergic colds (perennial rhinitis), allergic colds (allergic rhinitis) and urticaria/hives (chronic idiopathic urticaria)