

Public Assessment Report

PARIN E

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: PARIN E
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: ENOXAPARIN SODIUM 100 mg
Kemasan	: Dus, 2 Prefilled Syringe vial @ 0,2 mL Dus, 2 Prefilled Syringe vial @ 0,4 mL
Pemilik Ijin Edar	: Mega Lifesciences Indonesia
Produsen	: Venus Remedies Limited, India
Kategori	: Produk Biologi Baru
Registrasi	
Indikasi yang diajukan:	: <i>This heparin is a low molecular weight heparin (LMWH) This medicinal product is indicated for:</i> <i>1. Prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in moderate or high risk surgery.</i> <i>2. Prevention of clotting in the extracorporeal circulating during hemodialysis (generally a session of 4 hours or less)</i>
Posologi yang diajukan	: Administration schedule: <i>One injection per day.</i> Dosage: <i>The dose must be determined based on the risk related to the patient and the type of surgery.</i> Surgery involving moderate thrombogenic risk : <i>In surgery involving moderate thrombogenic risk and in patients who are not at high risk of thromboembolism, effective prevention is achieved by daily injection of 2000 anti-Xa IU (0.2 ml).</i> <i>The studied dosage regimen involves administration of the first injection approximately 2 hours before surgery.</i>

PENGANTAR

Parin E obat dengan zat aktif Enoxaparin sodium yang merupakan sodium salt dari low molecular-weight heparins (LMWHs) yang dibuat dari heparin yang berasal dari porcine intestinal mucosa. Saat ini sudah ada 2 produk enoxaparin sodium yang sudah terdaftar di Indonesia, yaitu Lovenox (innovator) yang diproduksi oleh Sanofi Aventis dan untuk biosimilar diantaranya AntitenA (Bio Farma), Enoxaparin Sodium (Bio Farma), Noxarin (Dipa Pharmed), dan Enoxrin (Lapi Laboratories). Obat pembanding yang digunakan dalam studi yang diserahkan adalah Clexane yang merupakan nama lain dari Lovenox dan diproduksi oleh Sanofi Aventis UK.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Parin E mengandung Enoxaparin sodium yang diproduksi oleh Dongying Tiandong Pharmaceutical Co., Ltd, China. Proses produksi secara garis besar meliputi crude heparin, intermediate I, intermediate II, Intermediate III, dan zat aktif. Kontrol selama proses produksi zat aktif telah dilakukan dengan baik dan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Spesifikasi zat aktif meliputi appearance, solubility, identification, appearance of solution, pH, specific absorbance, heavy metals, benzyl alcohol, sodium, nitrogen, molar ratio of sulphate ions to carboxylate ions, loss on drying, bacterial endotoxins, microbial contamination. Data stabilitas yang diserahkan mendukung penyimpanan zat aktif pada kondisi penyimpanan $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 18 bulan.

Obat jadi

Parin E mengandung Enoxaparin sodium sebagai zat aktif, dan eksipien meliputi sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injection. Pengembangan proses pembuatan obat telah dilakukan mulai dari beta uji klinik hingga beta komersil. Uji komparabilitas beta klinik dan beta komersil menunjukkan profil fisikokimia, purity, dan impurity yang sebanding. Selain itu, mengingat Parin E merupakan produk biosimilar maka karakterisasi mutu dan studi komparabilitas dilakukan untuk membuktikan kesebandingan (similaritas) antara Parin E dengan inovatornya. Hasil karakterisasi dan studi komparabilitas menunjukkan bahwa Parin E similar terhadap Inovatornya. Proses produksi

Disetujui oleh BPOM 7 Februari 2025

obat meliputi dispensing of raw material and packaging material, penyiapan bulk solution, filtrasi, filling and sealing, labelling & secondary packaging, optical inspection, batch release & control testing. Kontrol selama proses produksi dilakukan untuk menjamin mutu produk yang dihasilkan. Spesifikasi obat jadi meliputi appearance, identification, clarity and color of solution, acidity or alkalinity, light absorption, related substances, sodium, bacterial endotoxins, sterility, extractable volume, particulate matter, assay. Data stabilitas yang diserahkan menunjang klaim shelf-life yaitu hingga 24 bulan pada kondisi penyimpanan 30°C+2°C / 75%RH +5% RH.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Parin E yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life; serta menunjukkan profil mutu yang sebanding dengan inovator.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada data non klinik yang diserahkan

Studi Klinik

Studi yang diserahkan 1 Studi PKPD tujuan dari studi ini yaitu Membandingkan profil farmakodinamik dan keamanan dari enoxaparin sodium prefilled syringe BP (Injeksi) 40 mg/0,4 ml (4000 IU/0.4 mL) dengan Clexane produksi Sanofi 40 mg/0,4 ml (4000IU/0.4 mL) pada subjek sehat dewasa dalam kondisi puasa. Kriteria subjek yaitu :

- Pria dan Wanita (tidak sedang hamil dan menyusui) usia 18-45 tahun
- BMI 18,5 sampai 30 kg/m² atau BB minimal 55 kg
- Bukan perokok, bukan alkoholik

Kesimpulan :

- Obat pembanding yang digunakan dalam studi yang diserahkan adalah Clexane yang diproduksi oleh Sanofi Aventis UK yang merupakan nama dagang lain dari Lovenox (Inovator yang terdaftar di Indonesia) diproduksi oleh Sanofi Aventis Perancis
- Parin E menunjukkan kemanfaatan yang sebanding dengan Inovator Lovenox berdasarkan dengan kesebandingan aktivitas anti faktor Xa dan anti faktor IIa sebagai berikut:
 - Parameter Amax (IU/mL) Ratio 109.62, 90% CI 105.50%;113.90% dan AUECt (IU/mL) ratio 107.94, 90% CI 103.97%; 112.08% untuk aktivitas anti Xa.
 - Parameter Amax (IU/mL) Ratio 112.09, 90% CI 106.56%; 117.90% dan AUECt (IU/mL) ratio 115.78, 90% CI 107.35%; 124.86% untuk aktivitas anti IIa.
 - Ratio Anti-Xa/Anti-IIa untuk parameter Amax (IU/mL) 97.80%, 90%CI 95.05%; 100.62% dan AUECt (IU/mL) 93.19%, 90%CI 86.21%; 100.75%.
- Parin E menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi dan sebanding dengan Lovenox. Tidak ada kematian dan SAE yang dilaporkan. AE yang dilaporkan dan berhubungan dengan studi adalah 1 subjek pada kelompok Parin E karena penurunan jumlah platelet dan 1 subjek pada kelompok Inovator karena *C-reactive protein increased*.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Evaluasi terhadap aspek mutu, efikasi, dan keamanan menunjukkan bahwa Parin E memiliki manfaat yang sebanding dengan vaksin pembanding serta memiliki profil keamanan yang dapat diterima.

1. Aspek yang menguntungkan

- Studi karakterisasi mutu menunjukkan Parin E memiliki profil fisikokimia, kemurnian, dan impuritas yang sebanding dengan inovator Lovenox.
- Studi farmakokinetik/farmakodinamik menunjukkan bahwa Parin E sebanding dengan Clexane (Lovenox) berdasarkan aktivitas anti-Xa dan anti-IIa, dengan hasil ratio dan *confidence interval* (CI) yang berada dalam batas kesetaraan yang diterima.
- Parin E menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi, tanpa laporan kematian atau serious adverse events (SAE). Adverse events (AE) yang terjadi bersifat ringan dan sebanding dengan inovator.

2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - Tidak ada data non klinik (seperti studi toksikologi hewan) yang diserahkan untuk mendukung profil keamanan tambahan dari Parin E.
 - Terdapat laporan AE terkait studi, yaitu penurunan jumlah platelet pada satu subjek yang menerima Parin E.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - Studi klinik hanya dilakukan pada subjek sehat dengan rentang usia terbatas (18–45 tahun) dan tidak mencakup populasi pasien yang menjadi target penggunaan klinis sebenarnya (misalnya pasien dengan risiko trombosis) maupun pasien dengan komorbid.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Berdasarkan evaluasi manfaat dan risiko, Parin E memiliki manfaat yang lebih besar dibandingkan risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi PARIN E larutan injeksi **diterima dengan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indikasi

This heparin is a low molecular weight heparin (LMWH)

This medicinal product is indicated for:

- *Prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in moderate or high risk surgery.*
- *Prevention of clotting in the extracorporeal circulating during hemodialysis (generally a session of 4 hours or less)*

Posologi

METHOD OF ADMINISTRATION

Enoxaparin sodium should be injected by deep subcutaneous route in prophylactic and curative treatment and by intravascular routes during hemodialysis.

DO NOT ADMINISTER BY THE INTRAMUSCULAR ROUTE.

The pre-filled syringes are ready to use. The air bubble from the syringe should not be expelled before the injection. The subcutaneous injection should preferably be made when the patient is lying down. Enoxaparin sodium is administered in the subcutaneous tissue of the antero lateral or postero lateral abdominal wall, alternately on the left and the right side. The injection itself consist in introducing the needle perpendicularly and not tangentially, throughout its entire length into a fold of skin held between the thumb and index finger. The skin fold should be held throughout the injection. Subcutaneous route (except in the hemodialysis indication). This presentation is suitable for adults. Do not inject via the intramuscular route. One milliliter of solution for injection is equivalent to approximately 10000 anti-Xa IU of enoxaparin.

Subcutaneous injection method:

The pre-filled syringe is ready for immediate use; do not press on the plunger to expel any air bubbles before injecting the drug. Enoxaparin should be administered by injection into the subcutaneous tissue preferably with the patient supine. Administration should be alternated between the left and right anterolateral and posterolateral abdominal walls. The whole length of the needle should be inserted perpendicularly, not from the side, into a skin fold held between the thumb and index finger. This skin fold should be held throughout the injection. General recommendation Regular monitoring of the platelet count is essential throughout the treatment due to the risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in surgery As general rule, these recommendations apply to surgical procedures carried out under general anesthesia. For spinal and epidural anesthesia techniques,

the benefit of pre-operative injection of enoxaparin should be weighed against the theoretically increased risk of spinal hematoma.

Administration schedule:

One injection per day.

Dosage:

dose must be determined based on the risk related to the patient and the type of surgery. Surgery involving moderate thrombogenic risk : In surgery involving moderate thrombogenic risk and in patients who are not at high risk of thromboembolism, effective prevention is achieved by daily injection of 2000 anti-Xa IU (0.2 ml). The studied dosage regimen involves administration of the first injection approximately 2 hours before surgery. Surgery involving high thrombogenic risk :

- *Hip and knee surgery:*

The dosage is 4000 anti-Xa IU (0.4 ml) injected once daily. The studied dosage regimen involves either administration of the first injection of 4 000 anti-Xa IU (total dose) 12 hours before surgery, or a first injection of 2 000 anti-Xa IU (half dose) 2 hours before surgery.

- *Other situations:*

When there appears to be an increased risk of venous thromboembolism related to the type of surgery (particularly cancer surgery) and/or related to the patient (particularly history of venous thromboembolism), administering a prophylactic dose identical to that for high risk surgery, such as hip or knee surgery, can be considered.

Duration of treatment:

Treatment with LMWH should be maintained, along with the usual methods of elastic support for the legs, until the patient is fully and actively ambulatory.

- *In general surgery, the duration of LMWH treatment must be less than 10 days unless there is a patient-specific risk of venous thromboembolism.*
- *The therapeutic benefit of prophylactic treatment consisting of a daily injection of 4000 anti-Xa IU/day of enoxaparin for 4 to 5 weeks after hip surgery has been established. However, the clinical benefit of long term treatment with low molecular weight heparins or oral anticoagulants has not yet been evaluated .*

