

MATRIKS SANDINGAN PERUBAHAN - LIZOR

1. Perubahan Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat untuk memenuhi persyaratan Farmakope

Spesifikasi	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Pemerian	Kaplet salut selaput dengan ukuran 19 x 9 mm, berwarna orange, satu sisi berlogo Pharos dan sisi lainnya <i>breaking line</i>	Kaplet salut selaput dengan ukuran 19 mm x 9 mm, berwarna <i>orange</i> , satu sisi berlogo “P” dan sisi lainnya <i>breaking line</i>	Perubahan menyesuaikan dengan spesifikasi terbaru
Bobot teoritis	765 mg	765,0 mg	Sama
Bobot rata-rata 10 kaplet	742,1 – 787,9 mg	-	Perubahan menyesuaikan dengan spesifikasi terbaru
Variasi bobot	Plus minus 5%	± 5%	Sama
Ketebalan	4,90 – 5,40 mm	4,9 – 5,4 mm	Sama
Waktu Hancur	Kurang dari sama dengan 15 menit	≤ 15,0 menit	Sama
Keseragaman sediaan	AV kurang dari sama dengan L1; L1 = 15; T = 100%	Keragaman Bobot: AV ≤ 15	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Identifikasi a. Identifikasi A (Metode KLT) b. Identifikasi B (Metode HPLC)	a. - b. Bentuk waktu retensi larutan sampel sama dengan larutan standar	a. Harga Rf bercak utama larutan sampel sesuai dengan larutan standar b. Waktu retensi <i>peak</i> Isomer-Z Sefprozil dan Isomer-E Sefprozil pada kromatogram larutan sampel sesuai dengan <i>peak</i> Isomer-Z Sefprozil dan Isomer-E Sefprozil pada kromatogram larutan standar seperti yang diperoleh pada penetapan kadar	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Kadar	a. Metode HPLC: 90,0 – 120,0% b. Metode LC/MS: 90,0 – 120,0%	90,0 – 120,0% Sefprozil dari jumlah yang tertera pada etiket	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet

			Sefprozil”)
Disolusi	Dalam 45 menit Cefprozil terdisolusi lebih dari sama dengan 80% (Q = 75%) dalam 900 mL purified water, alat tipe I, 100 rpm	$T_{45 \text{ menit}} \geq 75\% (Q)$ Syarat Penerimaan: - Tahap 1 (S1) dilakukan sebanyak 6 sampel, tiap unit sediaan tidak kurang dari Q+5% - Jika syarat tahap 1 (S1) tidak terpenuhi, lakukan pengujian tahap 2 (S2) dengan menambahkan 6 unit sampel dan harus rata-rata dari 12 unit sampel (S1+S2) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, dan tidak satupun unit yang lebih kecil dari Q-15% - Jika syarat tahap 2 (S2) masih belum terpenuhi lakukan pengujian tahap 3 (S3) dengan menambahkan 12 unit sampel dengan rata-rata 24 unit (S1+S2+S3) adalah sama atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-15% dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari Q-25%	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Cemarkan Mikrobiologi a. Angka lempeng total b. Angka kapang dan khamir c. <i>Escherichia coli</i>	-	Cemarkan Mikrobiologi a. $\leq 10^3$ CFU/g b. $\leq 10^2$ CFU/g c. Negatif/g	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI, 2022, Hal. 290 – 291, “Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Kebererimaan Sediaan dan Bahan Baku Untuk Penggunaan Farmasi <54>”)

Kebocoran	Tidak bocor	Tidak bocor	Sama
-----------	-------------	-------------	------

2. Perubahan prosedur analisis Obat sesuai dengan monografi Farmakope

Spesifikasi	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Pemerian	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i>	Sama
Bobot teoritis	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i>	Sama
Bobot rata-rata 10 kaplet	<i>Internal Specifications</i>	-	Perubahan menyesuaikan dengan spesifikasi terbaru
Variasi bobot	BP, 2012, Vol. 5	<i>Internal Specifications</i>	Perubahan menyesuaikan dengan spesifikasi terbaru
Ketebalan	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i>	Sama
Waktu Hancur	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i>	Sama
Keseragaman sediaan	USP 38, 2015	Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Identifikasi a. Identifikasi A (Metode KLT) b. Identifikasi B (Metode HPLC)	USP 38, 2015	Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”) Identifikasi A Sistem KLT Plat: KLT Silika Gel RP-18 Fase gerak: Butil alkohol : Asam asetat glasial : <i>Purified water</i> (60 : 20 : 20) Pelarut: Aseton : Asam hidroklorida 0,1 N (4 : 1) Volume penotolan: 10 µl Penampak bercak: Uap iodine	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Kadar	USP 38, 2015 Sistem Kromatografi: Alat: HPLC Kolom: C18, 4 x 125 mm, 5 mikrometer	Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”) Sistem Kromatografi: Instrumen: HPLC	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet

	Fase gerak: Metanol : Buffer Ammonium fosfat pH 4,4 (20 : 80) Detektor: UV 280 nm Kecepatan aliran: 1,0 ml/menit R. Time Isomer Z : plus minus 3,60 menit R. Time isomer E : plus minus 5,00 menit End time: 6,50 menit	Kolom: L1, 3,9 mm x 25 cm, 5 mikrometer Fase gerak: Asetonitril : Dapar fosfat pH 4,4 (100 : 900) Detektor: UV 280 nm Kecepatan aliran: 1,0 ml/menit Volume injeksi: 10 µl	Sefprozil”)
Disolusi	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i> Kondisi Disolusi Alat: <i>Dissolution tester</i> Suhu: 37°C ± 0,5°C Kecepatan: 100 rpm Apparatus: Tipe I (Basket) Media disolusi: <i>Purified water</i> Volume media: 900 mL Waktu sampling: T₄₅ menit Sistem Kromatografi Instrumen: HPLC Kolom: L1, 3,9 mm x 25 cm, 5 mikrometer Fase gerak: Asetonitril : Dapar fosfat pH 4,4 (100 : 900) Detektor: UV 280 nm Kecepatan aliran: 1,0 ml/menit Volume injeksi: 10 µl	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1555 – 1557, “Tablet Sefprozil”)
Cemaran Mikrobiologi a. Angka lempeng total b. Angka kapang dan khamir c. <i>Escherichia coli</i>	-	Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI, 2022, Hal. 290 – 291, “Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Kebererimaan Sediaan dan Bahan Baku Untuk Penggunaan Farmasi <54>”)	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI, 2022, Hal. 290 – 291, “Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Kebererimaan Sediaan dan Bahan Baku Untuk Penggunaan Farmasi <54>”)

Kebocoran	<i>Internal Specifications</i>	<i>Internal Specifications</i>	Sama
-----------	--------------------------------	--------------------------------	------

3. Perubahan spesifikasi Zat Aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru

Spesifikasi	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Pemerian	Serbuk kristalin berwarna putih sampai sedikit kuning dan tidak boleh mengandung kotoran	Serbuk kristalin berwarna putih sampai agak kuning	Perubahan menyesuaikan dengan CoA of Cefprozil by Qilu Antibiotics Pharmaceutical Co, LTD.
Kelarutan	Sampel larut dalam <i>purified water</i>	-	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1554 – 1555, “Sefprozil”)
Identifikasi a. Metode Spektrofotometer IR b. Metode HPLC	Identifikasi a. Spektrum serapan infrared sampel harus menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti spektrum serapan pembanding (<i>Purity index</i> $\geq$ 0,95%) b. Waktu retensi puncak utama relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil sama antara larutan standar dengan larutan sampel	Identifikasi a. Spektrum serapan infra merah sampel harus menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti spektrum serapan standar (<i>Purity indeks</i> $\geq$ 0,95%) b. Waktu retensi <i>peak</i> utama isomer-Z Cefprozil dan Isomer-E Cefprozil sama pada larutan sampel sesuai dengan larutan standar	Sama
Sifat hablur	-	Memenuhi syarat	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1554 – 1555, “Sefprozil”)
pH	3,5 – 6,5	3,5 – 6,5	Sama
Kadar air	3,5 – 6,5%	3,5 – 6,5%	Sama
Perbandingan Isomer-E Sefprozil	-	0,06 – 0,11	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia

			Edisi VI, 2020, Hal. 1554 – 1555, “Sefprozil”)
Kadar	90,0 – 105,0 % $C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$ dihitung sebagai senyawa anhydrous	900 – 1050 µg/mg $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ dihitung terhadap zat anhidrat	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020, Hal. 1554 – 1555, “Sefprozil”)
Cemaran Mikrobiologi a. Angka lempeng total b. Angka kapang dan khamir	-	Cemaran mikrobiologi a. $\leq 10^3$ CFU/g b. $\leq 10^2$ CFU/g	Perubahan menyesuaikan dengan kompendial terbaru (Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI, 2022, Hal. 290 – 291, “Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Kebererimaan Sediaan dan Bahan Baku Untuk Penggunaan Farmasi <54>”)

4. Perubahan atau penambahan produsen zat tambahan (eksipien)

Bahan Baku	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Methylene chloride	1. Lotte Fine Chemical, Korea 2. Inovyn Europe Limited, Prancis	1. Duksan, Korea	Perubahan manufaktur dikarenakan Methylene Chloride ex Duksan, Korea sudah <i>pharma grade</i> . CoA manufaktur yang mencantumkan alamat <i>site</i> produksi terlampir.
Ethyl Cellulose	1. Ashland Specialty, USA 2. Shanghai Honest, China	1. Shanghai Honest, China	Perubahan produsen dilakukan karena bahan baku terakhir dipesan pada tahun 2018 dan belum ada pemesanan lagi sehingga tidak kami cantumkan sebagai alternatif. CoA manufaktur yang mencantumkan alamat <i>site</i> produksi terlampir.
Polyethylene Glycol 6000	NOF Corporation, Jepang	Avesta Pharma Pvt. Ltd, India	Perubahan produsen dilakukan karena adanya penggantian bahan baku menjadi <i>pharma grade</i> . CoA manufaktur yang

			mencantumkan alamat <i>site</i> produksi terlampir.
--	--	--	---

5. Perubahan nama dan/atau alamat produsen Eksipien

Bahan Baku	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Colloidal Silicon Dioxide	Evonik Resource Efficiency GmbH, Germany	Evonik Antwerpen, Belgium	Perubahan dikarenakan Evonik Industries di Jerman merupakan kantor pusat/ <i>head officenya</i> sedangkan Evonik Antwerpen merupakan <i>manufacture site</i> dari bahan baku Colloidal Silicon Dioxide. Tidak ada perubahan <i>site</i> produksi bahan baku. CoA manufaktur yang mencantumkan alamat <i>site</i> produksi terlampir.
Microcrystalline Cellulose	Dupont Nutrition, Ireland	International N&H Mfg, Ireland	Perubahan nama dari Dupont ke International N&H Mfg dilakukan karena adanya merger perusahaan. Tidak ada perubahan <i>site</i> produksi bahan baku. <i>Statement letter</i> terlampir (lihat Appendix A halaman 3 pada <i>Statement letter</i> terlampir)
Primojel (Sodium Starch Glycolate)	DFE Pharma B.V., Netherlands Avebe-Weg 1, 9607PT, Foxhol, Netherlands	DFE Pharma B.V., Netherlands Avebe-Weg 3, 9607PT, Foxhol, Netherlands	Perubahan mengikuti alamat manufaktur yang tertera pada CoA manufaktur dari Primojel/Sodium Starch Glycolate. CoA manufaktur yang mencantumkan alamat <i>site</i> produksi terlampir.

6. Perubahan spesifikasi zat tambahan untuk memenuhi persyaratan Farmakope.

Bahan Baku	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Colloidal silicon dioxide	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 47-NF 42, 2024 • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022

Polyethylene glycol 6000	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	• Suplemen II Farmakope Indonesia VI, 2023 • Internal Specifications
Sodium starch glycolate	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 43, 2020 • Internal Specifications
Magnesium stearate	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • Farmakope Indonesia VI, 2020 • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications
Microcrystalline cellulose	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 46-NF 41, 2023 • CoA of Microcrystalline cellulose by Comprecel • Internal Specifications
Methylene chloride	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 43-NF 38, 2020 • Internal Specifications
Alcohol	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • Farmakope Indonesia VI, 2020 • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications
Propylene glycol	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	• Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Suplemen II Farmakope Indonesia VI, 2023 • Internal Specifications
Methocel 15 CPS	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 43, 2020 • CoA of Pharmaccoat by ShinEtsu • Internal Specifications
Ethylcellulose 10 CPS	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • USP 46-NF 41, 2023 • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022
Titanium dioxide	Spesifikasi dan metode analisa	Spesifikasi dan metode analisa	Menyesuaikan dengan: • USP 47, 2024

	belum sesuai dengan farmakope terbaru	sudah sesuai dengan farmakope terbaru	• Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications
Talcum	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • Farmakope Indonesia VI, 2020 • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications
FDC Yellow 5 Al-lake	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • CoA of Eurocert Tartarazine by Sensient • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications
FDC Yellow 6 Al-lake	Spesifikasi dan metode analisa belum sesuai dengan farmakope terbaru	Spesifikasi dan metode analisa sudah sesuai dengan farmakope terbaru	Menyesuaikan dengan: • CoA of Eurocert Sunset Yellow BG by Sensient • Suplemen I Farmakope Indonesia VI, 2022 • Internal Specifications

7. Perubahan desain kemasan

Jenis perubahan	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Dus	Tidak mencantumkan 2D barcode	Terdapat pencantuman 2D barcode	Sesuai ketentuan PerBPOM No. 22 Tahun 2022 Akan dilakukan implementasi pada bulan November 2024
Leaflet	Tidak mencantumkan pemerian dan daftar eksipien	Terdapat pencantuman pemerian dan daftar eksipien	Sesuai ketentuan Lampiran X Perka BPOM No. 24 Tahun 2017

8. Perubahan informasi obat (khusus obat generik)

Jenis perubahan	Dokumen yang disetujui (NIE)	Dokumen yang diajukan	Justifikasi
Leaflet	Tidak mencantumkan pemerian dan daftar eksipien	Terdapat pencantuman pemerian dan daftar eksipien	Sesuai ketentuan Lampiran X Perka BPOM No. 24 Tahun 2017