

Survei Pascapemasaran Naprex® Suspensi Studi pada Keamanan, Tolerabilitas dan Efikasi Obat

Johannes Hudyono*

Abstrak: Sulitnya memberikan obat yang terasa pahit pada pasien anak mendasari penelitian untuk menemukan obat-obat yang memiliki rasa yang enak dan tidak pahit. Kepatuhan penggunaan obat akan sangat berpengaruh pada efikasi obat tersebut. Survei pasca-pemasaran (*Post Marketing Survey=PMS*) Naprex® (parasetamol) suspensi yang melalui teknologi *Taste Rite* telah memungkinkan hilangnya rasa pahit dan ditambah rasa jeruk, ditujukan untuk mengetahui keamanan, tolerabilitas, serta efikasi obat ini. Survei pascapemasaran ini dilakukan secara observasi, prospektif, tanpa intervensi, dalam kurun waktu Januari-April 2006, pada pasien anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan melibatkan dokter-dokter di berbagai pelosok Indonesia, dengan protokol dan formulir isian sederhana yang telah disediakan pihak penyelenggara survei. Indikasi utama sebagai kriteria evaluasi adalah pasien yang demam, sakit kepala atau sakit gigi apapun penyebabnya. Dari 324 pasien yang memenuhi syarat penelitian untuk kunjungan pertama dan 310 pasien yang datang kembali untuk pemeriksaan kunjungan kedua. Didapatkan penurunan skor gejala menyeluruh (demam, sakit kepala/ sakit gigi) yang sangat bermakna pada kunjungan kedua dibanding kunjungan pertama ($p<0,001$). Sebagai kesimpulan, Naprex® suspensi dengan teknologi *Taste Rite* yang telah dikembangkan oleh suatu perusahaan farmasi terbukti menunjukkan keamanan, tolerabilitas serta efikasi yang baik dan sangat baik (100%) karena kepatuhan yang baik dengan hilangnya rasa pahit dan ditambah rasa jeruk. Hal ini terbukti dengan menurunnya gejala klinis secara sangat bermakna.

Kata kunci: *parasetamol-taste rite-P MS*

Abstract: *Problem during bitter drug administration to children has challenged pharmaceutical industries to eliminate bitterness and to drug taste. This post marketing surveillance (PMS) of Naprex® suspension was aimed to prove the safety, tolerability and efficacy of drug which has been improved by taste rite technology. Post marketing surveillance of Naprex® suspension was conducted between January - April 2006 as an observational, prospective without intervention study, using simple protocol and case report form. It involved several physicians in Indonesia. The main indications of this survey were fever, headache, toothache regardless of any underlying disease. Of 324 returned case report form (CRFs) for the first visit, 310 CRFs have been evaluated for the second visit. Total clinical symptoms such as fever, headache or toothache were significantly reduced ($p<0.001$). In conclusion, Naprex® suspension has been proven for its safety, tolerability and efficacy and has been classified as good and very good (100%), drug due to its better taste, i. e. less bitter and orange flavored. It was proven that good taste give better patient's compliance and better efficacy by reducing and eliminating clinical symptoms significantly.*

Key words: *paracetamol-taste rite-pms*

* Dr. Johannes Hudyono, MS,SpO.K,MFPM Staf Pengajar Departemen Kesehatan dan Keselamatan Kerja FK Ukrida

PENDAHULUAN

Keberhasilan suatu pengobatan sangat dipengaruhi oleh kepatuhan (*compliance*) pasien dalam meminum obat. Kesulitan pemberian obat khususnya pada anak dan bayi akan menjadi masalah bagi kesembuhan pasien, apabila obat tersebut tidak dapat diberikan secara baik karena rasanya yang pahit, maupun *after taste* yang terjadi setelah pemberian obat tersebut.¹⁻³ Tidak jarang obat dimuntahkan kembali oleh pasien anak ataupun bayi tersebut, sehingga tujuan pengobatan tidak tercapai meskipun kandungan obat tersebut berkhasiat cukup baik.

Teknologi *taste rite* akhir-akhir ini berhasil dikembangkan oleh suatu perusahaan farmasi untuk produk parasetamolnya yang dalam bentuk suspensi yaitu Naprex®. *Taste rite* memanfaatkan *suspending agent* yang menutupi rasa pahit dari partikel parasetamol, seperti telah diketahui, parasetamol memberikan rasa pahit dan dengan teknologi ini rasa pahit pada Naprex® dapat dihilangkan.⁴ Naprex® suspensi merupakan parasetamol termikronisasi sehingga proses disolusi dan absorpsinya menjadi lebih cepat, sehingga dengan kecepatan proses disolusi dan absorpsi serta rasanya yang tidak pahit akan meningkatkan kepatuhan pasien khususnya bayi dan anak untuk meminum obat tersebut, dan akhirnya memberikan efikasi penyembuhan yang lebih baik pula.⁴

Survei pascapemasaran Naprex® suspensi ditujukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan obat tersebut, sebagai akibat langsung kepatuhan pasien dalam meminum obat tersebut dengan hilangnya rasa pahit pada partikel parasetamolnya.

BAHAN DAN CARA

Protokol dan formulir isian (*case record form=CRF*) survei disebarakan melalui *medical representative* suatu perusahaan farmasi kepada dokter-dokter yang bersedia melakukan survei ini (sebaran jumlah dokter dan jumlah pasien dapat dilihat pada tabel 1). Survei dilakukan dengan cara observasi, prospektif, tanpa intervensi. Survei dilakukan antara bulan Januari – April 2006.

INDIKASI, KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI

Kriteria inklusi: Anak lelaki atau perempuan, usia di bawah 12 tahun (distribusi umur dapat dilihat pada tabel 2) untuk terapi simtomatik demam dan sakit kepala atau sakit gigi (Sebaran diagnosis dapat dilihat di tabel 3).

Kriteria eksklusi: Penderita dengan gangguan fungsi hati yang berat. Penderita yang hipersensitif terhadap komponen obat ini.

Dosis Naprex ditentukan oleh dokter yang menangani pasien, pada umumnya diberikan ½ - 1 sendok takar, 3-4 kali sehari tergantung umur dan berat badan pasien serta berat ringannya gejala. Untuk anak 2-6 tahun diberikan ½ sendok takar (2,5 ml), 6-12 tahun 1-2 sendok takar (5-10 ml), 3-4 kali sehari.

Total periode observasi adalah 3-4 hari, terdiri atas dua kali kunjungan wajib. Kunjungan pertama (*screening/baseline*) serta kunjungan kedua (hari ke-3 atau ke-4). Di antara kunjungan wajib dapat dilakukan kunjungan tambahan bila dirasa perlu oleh dokter untuk melakukan titrasi obat.⁵

Kriteria evaluasi: menilai keamanan, efikasi, dan toleransi Naprex 250 mg suspensi pada terapi simptomatik pasien rawat jalan dengan demam dan sakit kepala atau sakit gigi.

Data obat yang diberikan sebelum pemberian Naprex® dicatat dalam *case record form* (lihat tabel 4).

METODE STATISTIK

Data pasien yang sedikitnya telah minum selama dua hari pengobatan akan dianalisis, dengan memperhatikan hal-hal seperti demografi, karakteristik data dasar, pengamatan tentang keamanan dan efikasi obat. Data akan dituangkan dalam bentuk analisis deskriptif.

Keamanan obat akan dinilai berdasarkan efek samping yang terjadi, termasuk efek samping yang bersifat serius. Efek samping akan dinilai

berdasarkan kekerapan efek samping, persentase pasien yang mengalami efek samping, dan jenis efek samping yang terjadi. Data tambahan lain (derajat efek samping atau kemungkinan hubungan efek samping yang terjadi dengan obat yang diteliti) akan diolah sebagaimana mestinya. Efikasi obat akan dinilai menggunakan *Wilcoxon Test* untuk membandingkan perubahan nilai skor keluhan/gejala klinis seperti demam sebelum terapi (kunjungan I) dengan nilai gejala klinis pada hari ke-3 atau ke-4 (kunjungan II).

Total gejala adalah penjumlahan skor gejala klinis demam dan gejala klinis sakit kepala/gigi yang dievaluasi pada kunjungan I dan kunjungan II yang masing-masing kriteria diberikan skala yaitu : 0 = tidak ada, 1 = ringan, 2 = sedang, 3 = berat dan 4 = sangat berat.

Total skor tanda dan gejala adalah antara 1 s/d 8.

Hasil :

Tabel 1.

No.	Kota	Dokter	Jumlah Pasien
1.	Jakarta	44	116
2.	Jawa Barat	19	57
3.	Jawa Tengah	19	53
4.	Jawa Timur	2	5
5.	Sulawesi	12	39
6.	Sumatera Utara & Batam	29	81
Total		125	351

- Jumlah *CRF* pasien yang terisi lengkap: 324.
- Jumlah *CRF* pasien yang tidak terisi lengkap: 25.
- Dua pasien dikeluarkan dari analisis data karena tidak termasuk dalam kriteria (umur > 12 tahun).
- Kunjungan I: pasien pertama tanggal 17 – 01 – 2006, pasien terakhir tanggal 14 – 04 – 2006.

Karakteristik Pasien

Jenis kelamin : Laki-laki 165, Perempuan 159, Total 324

Tabel 2.
Distribusi menurut Umur

Umur	Jumlah	%
< 1 tahun	17	5.2
1 – 5 tahun	231	71.3
6 – 10 tahun	72	22.2
11 – 12 thn	4	1.2

Mean (SD): 3.77 (2.52), Median: 3.00

Range 0 → 12

Tabel 3.
Sebaran Diagnosis dan Jumlah Pasien

No.	Diagnosis	Jumlah	Persentase (%)
1.	Asma bronkiale	1	0.31
2.	Bronkitis	5	1.54
3.	Karies dentis	5	1.54
4.	Sefalgia	2	0.62
5.	Sefalgia + gastritis	1	0.31
6.	Influenza	5	1.54
7.	<i>Common cold</i>	14	4.32
8.	Batuk	7	2.16
9.	Batuk + <i>cold</i>	7	2.16
10.	Demam dengue	1	0,31
11.	Diare (akut)	2	0.62
12.	Demam	43	13.20
13.	Gastroenteritis	4	1.23
14.	Ginggivitis	3	0.93
15.	Sakit kepala	13	4.01
16.	Imunisasi	4	1.23
17.	Infeksi tidak spesifik	2	0.62
18.	Inflamasi tidak spesifik	6	1.85
19.	Laringitis	2	0.62
20.	Malaria	1	0.31
21.	Morbili	4	1.23
22.	Parotitis	4	1.24
23.	Paratifus	1	0.31
24.	Periodontitis	1	0.31

25.	Faringitis	35	10.80
26.	Pneumonia	4	1.23
27.	Pulpitis	1	0.31
28.	Rinitis	7	2.16
29.	Rinofaringitis	3	0.93
30.	Rinotonsilofaringitis	3	0.93
31.	Perluasan kepala sederhana	1	0.31
32.	Cacar air	6	1.86
33.	Diduga demam berdarah dengue	4	1.24
34.	Diduga demam tifoid	5	1.54
35.	Tonsilitis	3	0.93
36.	Tonsilopharyngitis	9	2.78
37.	Demam tifoid	10	3.09
38.	Infeksi saluran pernapasan atas	91	28.09
39.	Infeksi saluran kemih (UTI)	4	1.23
	Total	324	

Pemberian obat sebelum Naprex : Ya: 68 (21.0 %) Tidak: 256 (79.0 %)

Tabel 4.

Sebaran Nama Dagang Obat yang Diberikan Sebelumnya dan Jumlah

No	Obat	Jumlah	Persentase (%)
1.	Amoxicillin	1	1.49
2.	Baby cough	1	1.49
3.	Bodrexin	2	2.99
4.	Catops syr	1	1.49
5.	CTM	1	1.49
6.	Hamol syr	1	1.49
7.	Hufagrip	1	1.49
8.	Ibuprofen	4	5.97
9.	Inzana	1	1.49
10.	Naspro	1	1.49
11.	Panadol	7	10.45
12.	Paracetamol	17	25.37
13.	Paramex syr	1	1.49
14.	Pondex syr	1	1.49

15. Ponstan syr	1	1.49
16. Proris	5	7.46
17. Puyer	1	1.49
18. Sanmol	9	13.43
19. Tempra	8	11.76
20. Thermorex	4	5.97
Total	68	100.0

1. Analisis Statistik untuk Gejala Klinis Penyakit

Total pasien yang dianalisis untuk keamanan, tolerabilitas, dan efikasi adalah 322 pasien, dua pasien tidak ikut dianalisis karena pada kunjungan I belum menunjukkan tanda dan gejala. Pasien

tersebut diberi obat untuk mengantisipasi kalau terjadi demam pascaimunisasi.

Pada kunjungan ke II jumlah pasien yang dievaluasi 310 orang, sisanya 12 pasien tidak kembali untuk dievaluasi oleh dokter.

a. Gejala Klinis Demam

Tabel 5.

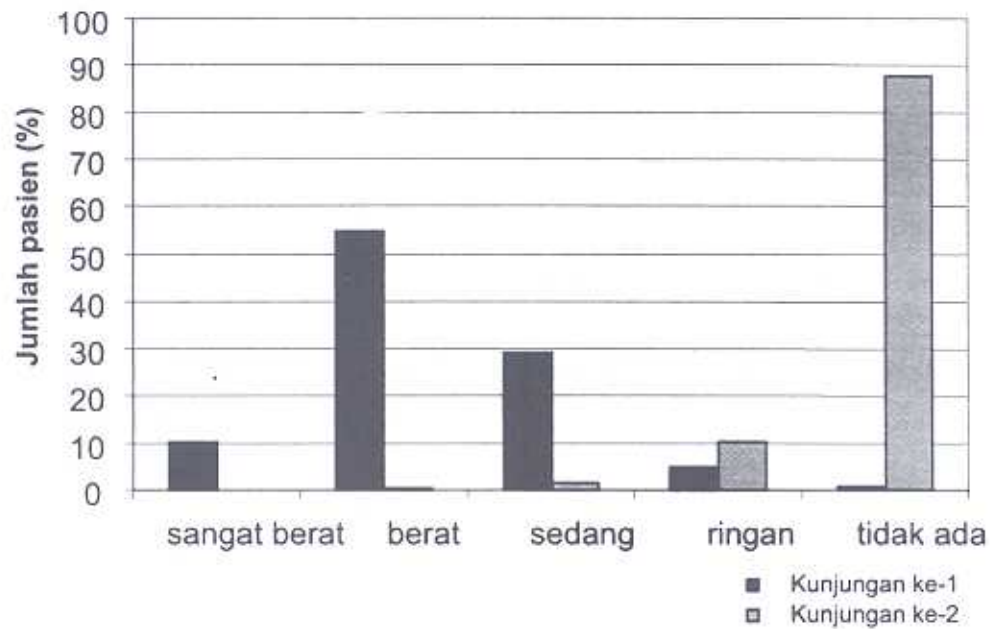
Sebaran Total Skor Gejala Klinis Demam pada Kunjungan I dan II serta Jumlah Pasien

Total Skor Gejala	Kunjungan I (n = 322)	Persentase (%)	Kunjungan II (n = 310)	Persentase (%)
Tidak ada (0)*	3	0.9	272	87.7
Ringan (1)	16	5.0	32	10.4
Sedang (2)	94	29.2	5	1.6
Berat (3)	176	54.7	1	0.3
Sangat berat (4)	33	10.2	0	0.0
Total	322	100.0	310	100.0

*tidak demam

Grafik I.

Skor Gejala Klinis Demam pada Kunjungan ke-1 dan Kunjungan ke-2



b. Gejala Klinis Sakit Kepala /Gigi

Tabel 6.

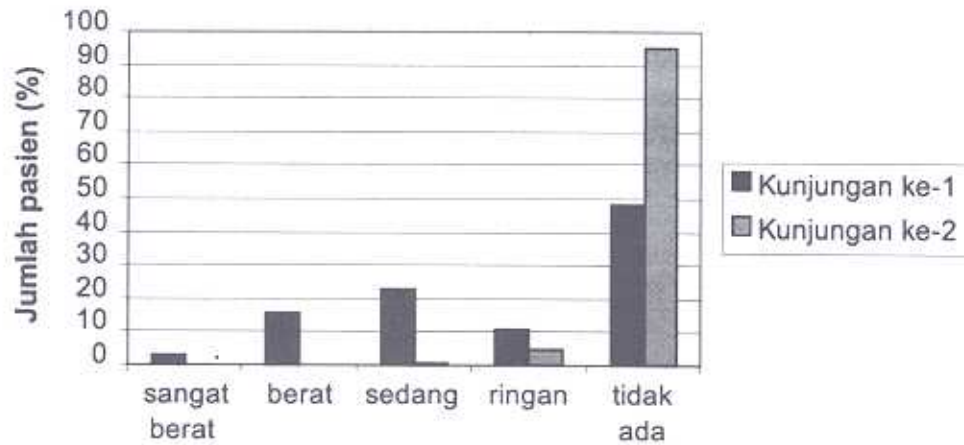
Skor Gejala Klinis Sakit Kepala/Gigi pada Kunjungan I dan II

Skor Gejala	Kunjungan I (Persentase)		Kunjungan II (Persentase)	
	(n = 322)	%	(n = 310)	%
Tidak ada (0)*	155	48.1	295	95.2
Ringan (1)	34	10.6	14	4.5
Sedang (2)	73	22.7	1	0.3
Berat (3)	51	15.8	0	0.0
Sangat berat (4)	9	2.8	0	0.0
Total	322	100.0	310	100.0

* tidak sakit kepala/gigi

Grafik II.

Skor Gejala Klinis Sakit Kepala/Gigi pada Kunjungan I dan II



C. Skor Gejala Klinis Menyeluruh (Gejala Panas dan Sakit Kepala/Sakit Gigi)

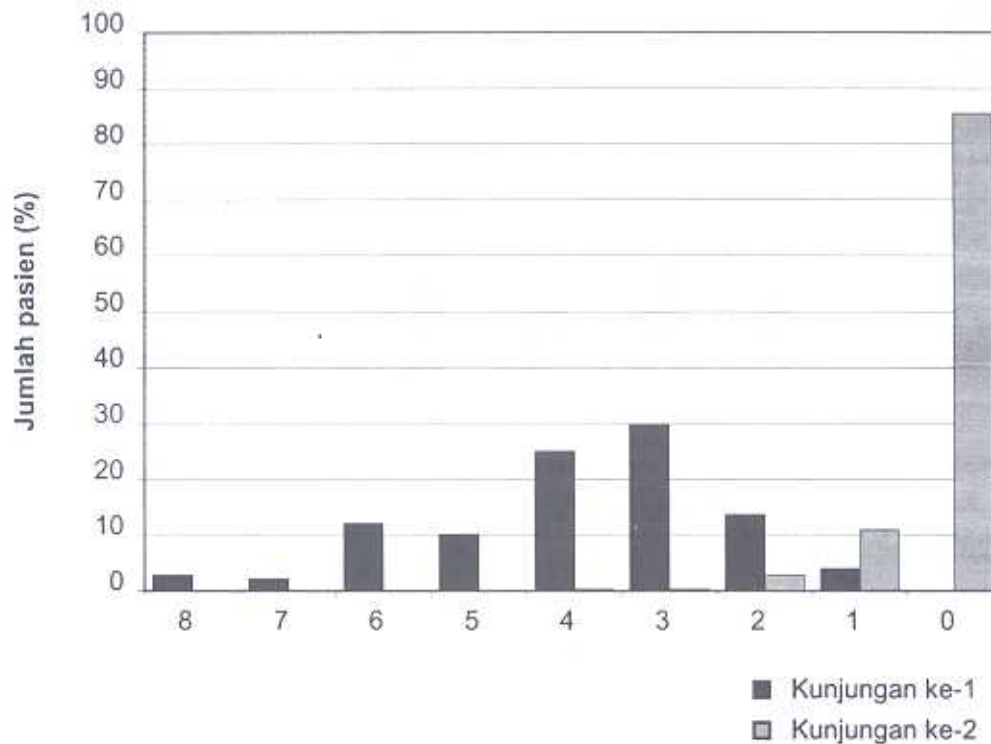
Tabel 7.

Total Skor Gejala Klinis Menyeluruh pada Kunjungan I dan II

Skor gejala	Kunjungan I (n = 322)	%	Kunjungan II (n = 310)	%
0	0	0.0	265	85.48
1	13	4.04	34	10.97
2	44	13.66	9	2.90
3	96	29.81	1	0.32
4	81	25.16	1	0.32
5	33	10.25	0	0.0
6	39	12.11	0	0.0
7	7	2.17	0	0.0
8	9	2.80	0	
Total	322	100.0	310	

Grafik III.

Skor gejala klinis menyeluruh pada kunjungan I dan II



Tabel berikut adalah analisis statistik menggunakan *Wilcoxon Test* berpasangan untuk

membandingkan rerata total skor gejala klinis kunjungan I dengan kunjungan II.

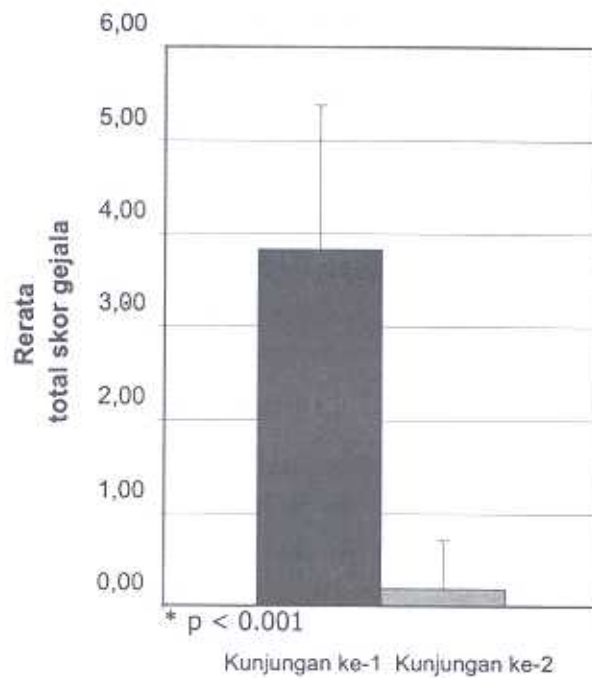
Tabel 8.

Wilcoxon Test Berpasangan Rerata Total Skor Gejala Klinis Menyeluruh Kunjungan I dibandingkan Kunjungan II

	Kunjungan I (<i>baseline</i>) n = 322	Kunjungan II (<i>follow-up</i>) n = 310	% penurunan dari <i>baseline</i> Z	Wilcoxon berpasangan <i>baseline vs follow-up</i> p (2-tailed)
<i>Mean (SD)</i>	3.83 (1.55)	0.19 (0.52)	95.29 (12.53)	-15.35 < 0.001
<i>Median</i>	4.0	0.0	100.0	
<i>Range</i>	1 → 8	0 → 4	25.0 → 100.0	

Grafik IV.

Rerata Total Rerata Skor Gejala Klinis Menyeluruh Kunjungan I dengan kunjungan



D. Penurunan Persentase Gejala Klinis Menyeluruh

Penurunan gejala klinis kunjungan II dari

kunjungan I dalam dari 310 pasien adalah seperti yang terlihat pada tabel 9.

Tabel 9.
Penurunan Gejala Klinis Menyeluruh

Interval	Jumlah	%
25 %	1	0.3
26 - 50 %	7	2.3
51 - 75 %	25	8.0
76 - 99 %	12	3.9
100 %	265	85.5
Total	310	100.0

2. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

Jumlah KTD yang dilaporkan (serius dan tidak serius): tidak ada

Jumlah pasien yang mengalami KTD (serius dan tidak serius): tidak ada

3. Penghentian Pengobatan Sebelum Hari ke-3

Pasien yang menghentikan pengobatan sebelum hari ke-3 sebanyak 265 (81,8 %) pasien, dimana 253 (78,1 %) pasien berhenti karena sudah sembuh dari gejala klinis, dan sisanya 12 (3,7 %) pasien dianggap berhenti karena tidak kembali kontrol pada kunjungan kedua. Pasien yang tidak menghentikan pengobatan sebelum hari ketiga atau kunjungan kedua sebanyak 59 (18,2 %) pasien.

0,001 (Tabel 8), yang berarti terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara rerata total kunjungan pertama dengan rerata total kunjungan kedua. Hal ini secara visualisasi diperjelas dengan grafik I, II, III dan IV. Dari tabel 9 dapat dilihat bahwa dari 310 pasien semuanya mengalami penurunan persentase gejala klinis antara 25% s.d. 100%. Penurunan 100% berarti total gejala klinis pasien pada kunjungan ke-2 sudah 0 (tidak ada gejala) yaitu untuk gejala demam atau sakit kepala/gigi. Tidak dijumpai laporan kejadian tidak diinginkan (KTD), baik yang serius maupun yang tidak serius dalam survei ini.

Mayoritas pasien (81,8%) menghentikan pengobatan, dimana 78,1% berhenti karena sembuh dari gejala, sedangkan 3,7% tidak dapat dievaluasi karena tidak kembali kontrol pada kunjungan kedua.

4. Evaluasi Dokter pada Kunjungan II

Tabel 10.

Hasil Evaluasi Dokter dalam Hal Keamanan, Tolerabilitas dan Efikasi

Hasil Evaluasi	Keamanan & Tolerabilitas	Efikasi
Sangat baik	94 (30,3 %)	86 (27,7 %)
Baik	216 (69,7 %)	224 (72,3 %)
Total	310 (100,0 %)	310 (100,0 %)

PEMBAHASAN

Terdapat penurunan yang sangat jelas pada skor gejala demam (Tabel 5) maupun skor gejala sakit kepala/sakit gigi (Tabel 6). Gejala-gejala ini secara bersama dievaluasi sebagai skor gejala klinis menyeluruh (Tabel 7). Dari perhitungan statistik total skor gejala klinis menyeluruh diperoleh nilai $p <$

Adapun sisanya sebanyak 18,2 % pasien tidak dapat dievaluasi karena tidak meneruskan pengobatan sebelum hari ke-3.

Adapun evaluasi dokter mengenai keamanan, tolerabilitas dan efikasi pada kunjungan kedua dapat dilihat pada pada tabel 10 dimana mayoritas pasien sembuh dari gejala penyakitnya dengan kriteria baik (69,7%) dan sangat baik

(30,3%) untuk keamanan dan tolerabilitas, serta kriteria baik (72,3%) dan sangat baik (27,7%) untuk efikasi. Hal ini sesuai dengan hipotesa survei dimana disebutkan semakin tinggi kepatuhan pasien meminum obat dengan hilangnya rasa pahit ditambah pemberian rasa jeruk pada Naprex® suspensi, semakin tinggi pula keberhasilan pengobatan (100%) dari pasien yang kembali.

SIMPULAN

Dalam Survei Pascapemasaran (*Post Marketing Surveillance=PMS*) Naprex® suspensi yang dibuat dengan teknologi *Pediatech Taste Rite* untuk menghilangkan rasa pahit parasetamol dan ditambah rasa jeruk telah terbukti meningkatkan kepatuhan

pasien anak yang menggunakannya. Hal ini berakibat dengan tingginya tingkat keberhasilan pengobatan (menurunnya gejala klinis yang diamati) serta penilaian dokter peserta survei yang dinyatakan sangat baik dan baik dari kriteria yang diamati yaitu keamanan, tolerabilitas dan efikasi, serta tidak terdapat kejadian tidak diinginkan (*adverse drug reaction*) selama penggunaan obat ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan kepada seluruh dokter peserta survei, *Health & Marketing Research Division* PT. Ecomets International sebagai pengolah data dan kepada PT. Medifarma Laboratory yang telah memungkinkan terlaksananya survei ini

Daftar Pustaka

1. Robinson DH. Taste masking technology for oral medication, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-6099; diunduh dari: <http://www.unmc.edu/dept/unemed>, 25 Juli, 2006
2. Worthington J. Product development: A matter of taste. *Pharmaceutical Executive*. Diunduh dari: www.tiaxllc.com/aboutus/abo_newsviews_bytypeind.php, 25 Juli 2006
3. Murray OJ, Dang W, Bergstrom D. Using an electronic tongue to optimize taste-making: In a lyophilized orally disintegrating tablet formulation; *Pharmaceutical Technology*, August 2004. Diunduh dari www.cardinal.com/development, 25 Juli 2006
4. Data on file (Medifarma file).
5. Packing insert Naprex® suspension. Medifarma. No kode 679261-2-MAS/24.05.