

Public Assessment Report (Initial)

VERORAB

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: VERORAB
Bentuk sediaan	: Serbuk Injeksi
Zat aktif	: Rabies virus (Wistar rabies PM/WI38 1503-3M strain) 1 immunizing dose/0,5 mL
Kemasan	: Dus, 1 vial 1 dosis (0,5 mL) + 1 syringe 0,5 mL NaCl 4%
Pendaftar	: PT. Bio Farma, Bandung
Produsen	: Pateur Merieux Connaught, Perancis
Kategori registrasi	: Registrasi produk biologi baru
Indikasi yang diajukan	A. <u>Rabies prevention in subjects exposed to a risk of contamination</u> <i>This vaccination is particularly recommended for:</i> • Professional groups exposed to frequent contamination - Veterinary surgeons (including students at veterinary colleges) - Technical personnel working with veterinary surgeons - Laboratory personnel handling material contaminated with rabies virus - Personnel in abattoirs and knackers yards - Taxidermists, animalists - Farmers, gamekeepers and forestry workers in enzootic areas and naturalists • Infants particularly exposed to risk of rabies B. <u>Treatment after certain or plausible rabies contamination</u> • Treatment of subjects bitten by rabid animals or those suspected of being so • Treatment of contact subjects
Posologi yang diajukan	: Dosage and administration <i>Strictly by intramuscular or subcutaneous route. Reconstitute the freeze-dried powder with accompanying diluent Reconstituted vaccine is a homogenous, limpid solution without any particles in suspension. Any reconstituted vaccine must be used immediately. The syringe should be destroyed after use.</i> A. <u>Pre-exposure immunization:</u> <u>Primary vaccination:</u> <i>2 injections of 0,5 mL by the subcutaneous or intramuscular route one month apart, followed by a booster one year later. For countries which follow the WHO recommendations, it is mentioned that the proposed schedule is of "3 injections of rabies vaccine of potency at least 2,5 IU given on days D0, D7 and D28 or on days D0, D28 and D56 (a few days variation is not important)".</i> <u>Boosters:</u> <i>Thereafter one injection every 3 years.</i> B. <u>Post-exposure immunization:</u> - <u>In subjects unvaccinated against rabies,</u> the treatment consists of 5 x 0,5 mL injections by the subcutaneous or intramuscular route on days D0, D3, D7, D14 and D30. After contact with an animal who is rabid or suspected of being so. A booster dose on D90 is optional. <i>According to the degree and severity of the risk of infection, in cases of severe bites, 20 IU/kg body weight of specific rabies immunoglobulin of human origin (Imogam Rabies) should be given in conjunction on D0, which will provide protective antibodies immediately.</i> - <u>In those previously immunized by complete preventive vaccination:</u> ▪ Within a year: 1 booster injection of 0,5 mL given subcutaneously

- or intramuscularly on days D0.*
- *More than a year earlier: 3 booster injections of 0,5 mL given subcutaneously or intramuscularly on days D0, D3 and D7.*

PENGANTAR

Rabies adalah penyakit zoonosis yang secara klasik disebabkan oleh infeksi virus rabies (rabies Lyssavirus). Rabies ditularkan melalui air liur yang mengandung virus rabies dari hewan yang terinfeksi yang masuk melalui gigitan atau cakaran, atau melalui kontaminasi selaput lendir atau kulit yang terluka. Virus rabies ini menyerang susunan saraf pusat dan sumsum tulang belakang. Hingga 99% kasus, gigitan anjing dari anjing peliharaan bertanggung jawab atas penularan virus rabies ke manusia.

Vaksin Verorab ini didaftarkan oleh PT. Bio Farma sebagai pencegahan rabies pada subyek yang berisiko terkontaminasi serta sebagai pengobatan setelah kontaminasi rabies. Di Indonesia, penyakit rabies mulai mewabah pada tahun 1997 khususnya di Kabupaten Flores Timur, Provinsi Nusa Tenggara Timur. Wabah rabies ini harus diantisipasi karena begitu gejala klinis muncul, rabies hampir 100% berakibat fatal.

ASPEK MUTU

Verorab adalah serbuk vaksin beku-kering yang steril dari virus rabies yang dimurnikan dan diinaktivasi. Serbuk vaksinnya berupa pelet homogen berwarna putih, dan pelarutnya berupa larutan NaCl bening dan tidak berwarna. Satu dosis vaksin Verorab mengandung 3,25 unit internasional (IU) antigen rabies (potensi in vitro diukur menggunakan kandungan protein G dengan uji immunosorbent terkait enzim) setara dengan $\geq 2,5$ IU menurut uji National Institutes of Health.

Zat Aktif

Virus rabies (Wistar rabies PM/WI38 1503-3M strain) dikultur di dalam sel Vero, diinaktivasi dengan beta-propiolakton, dan dimurnikan dengan ultrafiltrasi dan sentrifugasi. Proses pembuatan zat aktif tersebut telah divalidasi dengan hasil menunjukkan konsistensi proses produksi dan zat aktif yang dihasilkan. Kontrol selama proses pembuatan telah ditetapkan. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan dan data analisis betas zat aktif menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Studi stabilitas zat aktif telah dilakukan dan memenuhi syarat.

Produk Jadi

Produk jadi dibuat dengan mencampurkan zat aktif dengan zat tambahan (eksipien) berupa maltosa, larutan human albumin 20%, Basal Medium Eagle (terdiri dari potassium, vitamin, dextrose dan asam amino termasuk L-fenilalanin), air untuk injeksi, serta HCl dan NaOH untuk *pH adjustment*. Proses produksi telah divalidasi dengan hasil menunjukkan konsistensi proses produksi dan produk jadi yang dihasilkan. Kontrol selama proses pembuatan telah ditetapkan. Spesifikasi produk jadi telah ditetapkan dan data analisis betas produk jadi menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Berdasarkan data stabilitas, produk jadi vaksin Verorab dapat disimpan pada suhu 2-8°C selama 36 bulan.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Nonklinik

1. Tidak ada studi imunogenisitas, studi farmakologi keamanan nonklinik, dan studi toksisitas reproduksi
2. Tidak ada toksisitas akut yang teramati pada tikus dan mencit (melalui rute subkutan dan intravena) serta monyet cynomolgus (rute intravena). Dosis untuk studi ini memadai, di mana dosis pada mencit, tikus, dan monyet adalah kelipatan (2000 hingga 5000 kali) dari dosis intramuskular yang dimaksudkan pada manusia seberat 50 kg.
3. Pemberian Verorab secara berulang melalui rute subkutan pada tikus dan monyet selama 3 bulan tidak menimbulkan efek toksik sistemik pada tikus dengan dosis 400 kali dosis intramuskular pada orang dewasa dan 80 kali dosis intramuskular pada anak-anak serta tidak menimbulkan efek toksik sistemik

pada monyet dengan dosis sekitar 80 kali dosis orang dewasa dan sekitar 16 kali dosis pada anak-anak. Peningkatan serum α -2 dan β -globulin pada tikus, serta indurasi subkutan dan infiltrasi sel inflamasi di lokasi injeksi pada monyet teramati. Namun, jumlah monyet (2 per jenis kelamin per kelompok) tergolong kecil, dan hanya sejumlah kecil jaringan yang dinilai.

Studi Klinik

Karena rabies adalah penyakit yang fatal, studi klinik terkontrol acak pada manusia yang melibatkan kelompok pembanding yang tidak diobati tidak dapat dilakukan karena alasan etika. Penilaian langsung perlindungan yang diinduksi vaksin didasarkan pada efikasi profilaksis pasca pajanan setelah pajanan kategori II atau III terhadap hewan yang dipastikan terjangkit rabies melalui analisis laboratorium. Model hewan yang berfungsi sebagai pengganti manusia telah digunakan untuk menunjukkan efikasi vaksin setelah infeksi eksperimental. Penilaian tidak langsung terhadap efikasi vaksin dilakukan melalui studi imunogenisitas. Hasil studi menunjukkan bahwa vaksin dapat menginduksi respons antibodi netralisasi virus rabies yang cepat dan tinggi terhadap protein G virus. Vaksin telah memenuhi titer minimum antibodi netralisasi yang ditetapkan WHO sebesar 0,5 IU/ml. Pada penerima vaksin yang sehat, kadar ini harus dicapai pada sebagian besar individu pada hari ke-14 dari rejimen pasca pajanan, dengan atau tanpa pemberian imunoglobulin rabies secara bersamaan dan tanpa memandang usia.

Kelayakan penggunaan vaksin pada semua kelompok usia, termasuk bayi, telah dibuktikan dengan jelas, baik dalam penggunaan pra-pajanan maupun pasca-pajanan. Vaksin ini menginduksi respons antibodi yang memadai pada hampir semua individu. Penggunaan vaksin segera setelah terpapar dikombinasikan dengan penanganan luka yang tepat dan pemberian imunoglobulin rabies secara bersamaan hampir selalu efektif dalam mencegah rabies, bahkan setelah terpapar dengan risiko tinggi. Namun, keterlambatan dalam memulai atau kegagalan dalam menyelesaikan profilaksis yang tepat dapat mengakibatkan kematian, terutama setelah gigitan di daerah yang dipenuhi sistem saraf, seperti kepala, leher atau tangan, atau setelah mengalami banyak luka. Individu yang telah menerima vaksinasi primer menunjukkan respons anamnestik yang baik setelah menerima dosis booster.

Dari aspek keamanan, vaksin ini telah terbukti aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Vaksin ini dapat menyebabkan reaksi lokal yang bersifat minor seperti kemerahan dan sedikit pembengkakan dan pengerasan (indurasi) di tempat suntikan. Reaksi demam jarang terjadi.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Vaksin Verorab digunakan sebagai pencegahan rabies pada subyek yang berisiko terkontaminasi serta sebagai pengobatan setelah kontaminasi rabies. Rabies merupakan penyakit akibat infeksi virus rabies (rabies Lyssavirus) dan ditularkan melalui air liur yang mengandung virus rabies dari hewan yang terinfeksi yang masuk melalui gigitan atau cakaran, atau melalui kontaminasi selaput lendir atau kulit yang terluka. Virus ini menyerang susunan saraf pusat dan sumsum tulang belakang.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif Verorab telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan batch yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Vaksin ini stabil disimpan pada suhu 2-8°C selama 36 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Verorab memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Vaksin ini dapat menginduksi respons antibodi netralisasi virus rabies yang cepat dan tinggi terhadap protein G virus.
 - b. Vaksin ini telah memenuhi titer minimum antibodi netralisasi yang ditetapkan WHO sebesar 0,5 IU/ml.
 - c. Vaksin ini dapat menginduksi respons antibodi yang memadai pada hampir semua individu, baik dalam penggunaan pra-pajanan maupun pasca-pajanan.

- d. Vaksin ini telah terbukti aman dan dapat ditoleransi dengan baik.
- 2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Verorab dapat menyebabkan reaksi lokal yang bersifat minor seperti kemerahan dan sedikit pembengkakan dan pengerasan (indurasi) di tempat suntikan. Reaksi demam jarang terjadi.
- 3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Belum data penggunaan pada populasi *immunocompromised*.
 - b. Belum ada data penggunaan pada wanita hamil dan penyakit demam akut

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Verorab menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan rabies pada subyek yang berisiko terkontaminasi serta sebagai pengobatan setelah kontaminasi rabies. Kejadian efek samping yang terjadi dapat ditoleransi dengan baik. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Verorab lebih besar dari risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi produk biologi baru Verorab serbuk injeksi **diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.**

Indikasi

A. Rabies prevention in subjects exposed to a risk of contamination

This vaccination is particularly recommended for:

- Professional groups exposed to frequent contamination
 - Veterinary surgeons (including students at veterinary colleges)
 - Technical personnel working with veterinary surgeons
 - Laboratory personnel handling material contaminated with rabies virus
 - Personnel in abattoirs and knackers yards
 - Taxidermists, animalists
 - Farmers, gamekeepers and forestry workers in enzootic areas and naturalists
- Infants particularly exposed to risk of rabies

B. Treatment after certain or plausible rabies contamination

- Treatment of subjects bitten by rabid animals or those suspected of being so
- Treatment of contact subjects

Posologi

Dosage and administration

Strictly by intramuscular or subcutaneous route.

Reconstitute the freeze-dried powder with accompanying diluent

Reconstituted vaccine is a homogenous, limpid solution without any particles in suspension.

Any reconstituted vaccine must be used immediately.

The syringe should be destroyed after use.

A. *Pre-exposure immunization:*

Primary vaccination:

2 injections of 0,5 mL by the subcutaneous or intramuscular route one month apart, followed by a booster one year later.

For countries which follow the WHO recommendations, it is mentioned that the proposed schedule is of "3 injections of rabies vaccine of potency at least 2,5 IU given on days D0, D7 and D28 or on days D0, D28 and D56 (a few days variation is not important)".

Boosters:

Thereafter one injection every 3 years.

B. *Post-exposure immunization.*

- *In subjects unvaccinated against rabies, the treatment consists of 5 x 0,5 mL injections by the subcutaneous or intramuscular route on days D0, D3, D7, D14 and D30. After contact with an animal who is rabid or suspected of being so. A booster dose on D90 is optional. According to the degree and severity of the risk of infection, in cases of severe bites, 20 IU/kg body weight of specific rabies immunoglobulin of human origin (Imogam Rabies) should be given in conjunction on D0, which will provide protective antibodies immediately.*
- *In those previously immunized by complete preventive vaccination:*
 - *Within a year: 1 booster injection of 0,5 mL given subcutaneously or intramuscularly on days D0.*
 - *More than a year earlier: 3 booster injections of 0,5 mL given subcutaneously or intramuscularly on days D0, D3 and D7.*

