

Public Assessment Report

RABIVAX-S

INFORMASI PRODUK

Nama produk	: RABIVAX-S
Bentuk sediaan	: Massa liofilisasi
Zat aktif	: Setiap dosis (1 ml) mengandung: Purified rabies antigen tidak kurang dari 2.5 IU (Rabies virus Pitman-Moore strain 3218-VERO adapted and grown on vero cells, inactivated by using β propiolactone)
Kemasan	: Dus, 1 Vial @ 1 Dosis + 1 Ampul Pelarut @ 1 mL Dus, 50 Vial @ 1 Dosis + Dus, 50 Ampul Pelarut @ 1 mL
Pendaftar	: PT. Indofarma, Bekasi
Produsen	: Serum Institute of India, Hadapsar, Pune, India
Kategori registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>RABIVAX-S is indicated for the prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization.</i>

a) Pre-Exposure prophylaxis

Pre-exposure vaccination should be offered to subjects at high risk of contamination by the rabies virus. This vaccination is particularly recommended for veterinarians, veterinary medicine students, animal keepers, hunters, forestry workers, animal handlers, butchers, personnel in rabies research laboratories etc., children at high risk of exposure or prior to visits to areas in which rabies is endemic.

b) Post-Exposure prophylaxis

RABIVAX-S is indicated in post-exposure prophylaxis of rabies infection, when given to individuals with suspected rabies exposure. RABIVAX-S must always be used as per recommendations of the World Health Organization (WHO), depending on the type of contact with a suspected rabid animal.

Category	Type of contact	Recommended Treatment
I	<i>Touching or feeding animals, licks on the intact skin.</i>	<i>No treatment is required</i>
II	<i>Nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding.</i>	<i>Immediate vaccination</i>
III	<i>Single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane with saliva from licks, licks on broken skin, exposure to bats.</i>	<i>Immediate vaccination and administration of immunoglobulin</i>

For all categories, immediate washing and flushing of all wounds and scratches is recommended. If indicated tetanus prophylaxis should also be given with tetanus toxoid.

Treatment should be started as early as possible after exposure, but in no case should it be denied to exposed persons whatever time interval has elapsed.

Posologi yang diajukan : **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

RABIVAX-S should be reconstituted only with the entire contents of the diluent supplied (Sterile Water for Injections) using a sterile syringe and needle, with gentle shaking the until the dried cake is easily dissolved. After reconstitution the vaccine should be used immediately.

The vaccine vial monitor (see figure), for this type of vaccine is attached to the vial cap and should be discarded when the vaccine is being reconstituted.

The diluent and reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and / or variation of physical aspects prior to administration. In the event of either being observed, discard the diluent or reconstituted vaccine.

For adults and children aged ≥ 2 years, the vaccine should always be administered in the deltoid area of the arm; for children aged < 2 years, the anterolateral area of the thigh is recommended. Rabies vaccine should not be administered in the gluteal area, as the induction of an adequate immune response may be less reliable.

Intradermal regimen may be used for people with category II and III exposures in countries where the intradermal route has been endorsed by national health authorities.

a) Pre-Exposure prophylaxis

The following schedule should be followed for pre-exposure prophylaxis in high risk populations.

Route	Dose	Number of doses	Schedule
Intramuscular	1 ml	3	Day 0, 7 and 21 or 28
Intradermal	0.1 ml	3	Day 0, 7 and 21 or 28

Periodic booster injections are recommended as an extra precaution only for people whose occupation puts them at continual or frequent risk of exposure. For people who are potentially at risk of laboratory exposure to high concentrations of live rabies virus, antibody testing should be done every 6 months. Those professionals, who are not at continual risk of exposure through their activities, should have serological monitoring every 2 years. Because vaccine-induced immunity persists in most cases for years, a booster should be administered if rabies virus neutralizing antibody titres fall to < 0.5 IU/ml.

b) Post-Exposure prophylaxis

In order to remove as much of the rabies virus as possible, immediately cleanse the wound with soap and wash thoroughly with water. Then treat with alcohol (70%) or an iodine tincture.

The following schedule should be followed for post-exposure prophylaxis in previously unimmunized individuals.

Route	Dose	Number of doses	Schedule
Intramuscular	1 ml	5	Day 0, 3, 7, 14 and 28
Intradermal	0.1 ml + 0.1 ml	4	Day 0, 3, 7 and 28

For intradermal route, four doses should be administered (2 injections of 0.1 ml at 2 different sites) as per the Updated Thai Red Cross regimen (2-2-2-0-2) as given above. In those previously immunized by complete vaccination schedule (pre-exposure or post-exposure prophylaxis), 2 doses of 1 ml given by intramuscular route or 2 doses of 0.1 ml by intradermal route on Day 0 and Day 3 are recommended. In cases of Category III exposures and of category II exposures in immunodeficient patients, human rabies immunoglobulin (20 IU/kg) or equine rabies immunoglobulin (40 IU per kg) should be given in conjunction with RABIVAX-S on Day 0.

If anatomically feasible, the full dose of rabies immunoglobulin should be thoroughly infiltrated in the area around and into the wounds. Any remaining volume should be injected intramuscularly at a site distant from vaccine administration. Rabies immunoglobulin may be diluted to a volume sufficient for all wounds to be effectively and safely infiltrated.

If rabies immunoglobulin is not available at the time of the first vaccination, it must be administered no later than 7 days after the first vaccination since later administration would result in interference with immune response of the vaccine.

PENGANTAR

Rabivax-S adalah vaksin rabies dengan zat aktif antigen virus rabies yang dimurnikan yang digunakan untuk pencegahan rabies. Pendaftar mengajukan registrasi baru produk ini sehingga perlu evaluasi aspek khasiat dan keamanan produk secara menyeluruh.

Evaluasi terhadap vaksin dilakukan dengan mengacu pada pedoman WHO untuk vaksin rabies (Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, WHO TRS 941, Annex 2, 2007). Dalam pedoman ini, WHO merekomendasikan agar vaksin rabies (inactivated) melakukan studi berikut:

1. Nonklinik:

- a. Persyaratan nonklinik secara umum mengacu pada pedoman WHO untuk uji nonklinik vaksin. Sesuai pedoman ini, diperlukan studi toksisitas dosis tunggal/berulang, toleransi local, studi toksisitas developmental, dan farmakologi keamanan (bila ada data yang menunjukkan potensi pengaruh vaksin terhadap fungsi vital).
- b. Secara khusus, untuk rute alternatif dalam hal ini intradermal) diperlukan:
 - Studi keamanan nonklinik menggunakan formulasi vaksin saja
 - Dosis-respons dan potensi minimal untuk induksi respons imun yang protektif pada model hewan yang relevan.

2. Klinik:

- a. Studi klinik untuk indikasi pre-exposure di daerah endemic pada subyek yang belum dan sudah pernah divaksinasi.
- b. Studi klinik untuk indikasi post-exposure di daerah dan pada subyek berisiko tinggi sesuai regimen yang diajukan.

Data yang diserahkan dievaluasi untuk melihat pemenuhan terhadap persyaratan tersebut di atas.

ASPEK MUTU

Produk jadi Rabivax-S disediakan dalam bentuk massa liofilisasi, berisi Inactivated Rabies Virus (Pitman-Mooore Strain 3218-Vero). Vaksin ini tersedia dalam kemasan vial 1 dosis yang direkonstitusi dengan 1 mL pelarut WFI steril, dimana setiap dosis mengandung tidak kurang dari 2,5 IU purified rabies antigen. Vaksin mengandung eksipien yang terdiri atas glycine, sucrose dan human serum albumin (HSA) yang semuanya berfungsi sebagai stabilizer. Produk harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat Aktif

Zat aktif Rabivax-S merupakan purified rabies antigen yang berasal dari virus rabies pitman moore strain (PM 3218). Bulk zat aktif diproduksi dan diuji di fasilitas produksi Serum Institute of India PVT., Ltd., Hadapsar, India. Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif dibagi menjadi beberapa tahap yaitu thawing working cell bank, pasase sel hingga didapatkan jumlah sel yang diinginkan, propagasi virus, inaktivasi virus menggunakan β -propiolactone (BPL), kemudian dilanjutkan dengan pemurnian antigen dan penambahan stabilizer hingga didapat zat aktif purified rabies antigen yang kemudian disimpan dalam EVA bags pada suhu 2-8°C. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Host strain yang digunakan untuk produksi purified rabies antigen adalah Pitman Moore Strain (PM 3218) dengan sel Vero sebagai cell substrate. Origin of virus, strain dan cell substrate yang digunakan dideskripsikan dengan lengkap. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO dan US FDA. Diserahkan juga informasi bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses produksi.

Kontrol terhadap tahap kritis dan intermediate diserahkan. Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif dari 3 betas skala komersial diserahkan dengan hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Penetapan spesifikasi mengikuti pedoman WHO, British Pharmacopoeia serta hasil uji klinik dan kapabilitas proses. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Shelf life zat aktif didukung dengan data stabilitas sampai 24 bulan pada 2-8°C pada wadah Ethyl Vinyl Acetate (EVA) bags.

Obat jadi

Vaksin Rabivax mengandung antigen virus rabies yang dimurnikan dan eksipien yang terdiri atas glycine, sucrose dan human serum albumin (HSA) yang semuanya berfungsi sebagai stabilizer. Proses produksi dan pengujian produk vaksin dilakukan di Serum Institute of India PVT., Ltd., Hadapsar, India dan produksi pelarut dilakukan di Sovereign Pharma Private Limited, India. Vaksin diproduksi pada skala 98 L.

Proses produksi secara umum terdiri atas blending dan filtrasi bulk zat aktif, dilanjutkan dengan proses liofilisasi, sealing, visual inspection, storage dan labelling and packing. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Tidak ada intermediate dalam proses produksi

obat jadi. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses blending, filling dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Hasil evaluasi betas analisis dari 3 betas produk jadi memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain kapabilitas proses, hasil uji betas yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersil.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

1. Studi toksisitas akut pada mencit

Pada studi ini, vaksin diberikan pada dosis 2.55 IU (0.5 ml per mencit) secara i.m., dosis tunggal yang setara dengan satu dosis pada manusia. Tidak ada efek pada mortalitas, tanda klinik, berat badan, konsumsi makanan dan *gross pathology*. *Maximum Tolerable Dose (MTD)* lebih dari 2.55 IU per mencit.

2. Studi toksisitas akut pada tikus

Pada studi ini, vaksin diberikan pada dosis 5.11 IU per tikus (1 ml) secara i.m., dosis tunggal, pada tikus yang setara dengan 2 kali dosis manusia. Tidak ada efek pada mortalitas, tanda klinik, berat badan, konsumsi makanan dan *gross pathology*. *Maximum Tolerable Dose (MTD)* lebih dari 5.11 IU per mencit.

3. Studi toksisitas dosis berulang intramuskuler pada tikus

Pada studi ini, vaksin diberikan 6 kali (hari 0, 3, 7, 14, 21 dan 28) pada dosis 2.55 IU/tikus secara intramuskuler pada tikus Wistar. Tidak ada tanda klinik, mortalitas, reaksi lokal terkait treatment. Tidak ada perubahan pada berat badan, kenaikan berat badan kumulatif dan asupan makanan. Tidak ada parameter laboratorium yang terpengaruh akibat obat uji. Tidak ada perubahan mikroskopik atau *gross changes* pada autopsi yang terkait obat. *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* lebih dari 2.55 IU/tikus.

4. Studi toksisitas dosis berulang intradermal pada tikus

Pada studi ini, vaksin diberikan pada dosis 0.5 IU/tikus (0.2 mL) berupa lima suntikan intradermal (hari 0, 3, 7, 14, 28). Tidak ada tanda klinik, kematian, dan reaksi lokal terkait treatment. Tidak ada perubahan berat badan terkait obat. Tidak ada perubahan mikroskopik atau *gross changes* di tempat injeksi saat otopsi. Temuan mikroskopik yang diamati pada tempat injeksi menunjukkan adanya *acanthosis*, *hiperkeratosis*, infiltrasi sel inflamasi pada tikus yang menerima vaksin maupun kontrol, sehingga perubahan ini mungkin disebabkan karena perubahan post traumatik akibat inokulasi jarum berulang.

5. Satu studi toksisitas dosis berulang pada kelinci

Pada studi ini, vaksin diberikan 5 kali (hari 0, 3, 7, 14 dan 28) pada dosis 2.5 IU/kelinci (0.57 mL) secara intradermal. Tidak ada tanda klinik, kematian, reaksi lokal terkait treatment. Tidak

ada perubahan pada berat badan, *cumulative net body weight gains* dan asupan makanan yang disebabkan oleh obat uji. Tidak ada parameter laboratorium yang dipengaruhi oleh obat studi. Tidak ada perubahan mikroskopik atau *gross changes* pada autopsi. NOAEL lebih dari 2.5 IU/kelinci (0.57 ml).

6. Studi toksisitas perkembangan prenatal pada tikus hamil

Pada studi ini, toksisitas perkembangan prenatal dilakukan pada tikus hamil pada dosis 0.5 mL/tikus (hari 5 gestasi), 1 mL/tikus (0.5 mL pada hari 5 dan hari 12 gestasi) dan 1.5 mL/tikus (0.5 mL pada hari gestasi ke 5, 12 dan 18) (setara dengan 1, 2 dan 3 kali dosis manusia) selama periode gestasi. Tidak ada kejadian malformasi atau variasi (eksternal, viseral dan skeletal) yang diamati pada fetus. Tidak ada toksisitas maternal, embriotoksitas, fetotoksitas yang diamati pada dan sampai dosis 1.5 mL/tikus.

Vaksin dengan dosis 0.5 mL, 1 mL dan 1.5 mL/tikus tidak teratogenik pada tikus Wistar. NOAEL untuk toksisitas maternal, fetotoksitas dan teratogenisitas lebih besar dari 1.5 mL/tikus (yaitu lebih besar dari 3 kali dosis pada manusia).

Kesimpulan studi non klinik:

- Data nonklinik yang diberikan tidak menunjukkan isu toksisitas dari pemberian vaksin uji pada hewan pada dosis yang setara atau lebih tinggi dari dosis pada manusia, baik pada rute intradermal maupun intramuskular.
- Data yang diserahkan tidak menunjukkan risiko vaksin terhadap perkembangan prenatal pada hewan uji
- WHO mempersyaratkan studi dosis-response dan potensi minimal untuk induksi respons imun protektif namun data ini tidak ada.

Studi Klinik

1. Studi Vero 001

- Studi merupakan studi *randomized, open label, active controlled*, fase I.
- Studi melibatkan 60 subyek yang dirandomisasi menjadi 3 kelompok dengan rasio 1:1:1 sebagai berikut:
 - o 20 subyek menerima 1 mL vaksin uji secara intramuskuler, (1 mL obat uji setara dengan 2.5 IU)
 - o 20 subyek menerima 0.1 mL vaksin uji secara intradermal, (0.1 mL setara dengan 0.25 IU)
 - o 20 subyek menerima 0.5 mL Verorab secara i.m. (0.5 mL Verorab setara dengan 2.5 IU)
- Vaksin diberikan 3 dosis, pada hari ke 0, 7 dan 21 (jumlah dan interval ini mengikuti rekomendasi WHO).
- Studi menunjukkan profil imunogenisitas yang sebanding antara pemberian obat uji secara IM, ID dan pembandingan (IM).
- Kejadian AE secara umum dapat ditoleransi baik dan sebanding antar kelompok.
- WHO merekomendasikan ada studi klinik *pre exposure* pada lansia namun tidak ada studi klinik *pre exposure* yang melibatkan subyek lansia.
- Jumlah subyek dalam studi tidak ditentukan menggunakan analisis *power*. Dalam studi disebutkan analisis *power* tidak dilakukan karena masih studi fase 1.

Catatan dari WHO TRS 1004

5.5.2.3 Trials designed to demonstrate non-inferiority

Most comparative immunogenicity trials are intended to show that the test vaccinated groups achieve comparable immune responses to the selected reference groups. If these

trials are intended to be pivotal they should be designed and powered to demonstrate non-inferiority using a predefined and justifiable non-inferiority margin.

- Pendaftar mengajukan indikasi pada anak, namun tidak ada studi klinik pre-exposure yang melibatkan anak.
- WHO merekomendasikan studi klinik pre exposure dilakukan pada subyek yang sudah dan belum pernah divaksinasi. Tidak ada studi pre exposure pada subyek yang sudah pernah diimunisasi rabies.

2. Studi Vero-02/12

- Studi merupakan studi *randomized, open label, active controlled*, fase II/III.
- Total 181 subyek menyelesaikan studi. Total 91 subyek pada kategori II dan 90 subyek pada kategori III.
- Studi menunjukkan noninferioritas imunogenisitas vaksin uji dibandingkan vaksin pembanding baik untuk penggunaan intramuskular maupun intradermal, serta untuk penggunaan pada subyek kategori II maupun kategori III dilihat dari parameter GMC ratio dengan hasil sebagai berikut:
 - o Kategori II
 - GMC Ratio vaksin uji IM vs Rabipur IM, kategori II: 1,28, 98.75% CI (0.86, 1.92)
 - GMC Ratio vaksin uji ID vs Rabipur IM, kategori II: 1,31, 98.75% CI (0,88, 1.95)
 - o Kategori III
 - GMC Ratio vaksin uji IM+HRIG vs Rabipur IM+HRIG, kategori III: 1.17, 98.75% CI (0.80, 1.69)
 - GMC Ratio vaksin uji ID+HRIG vs Rabipur IM +HRIG. kategori III: 1.38. 98.75% CI (0.96, 1.98)
- GMC sebanding antar kelompok baik pada kategori II dan 111. Perbedaan GMC tidak bermakna secara statistik untuk hari 7, 14, 28 dan 42 pada subyek kategori II dan III kecuali untuk hari 7 dimana vaksin uji IM+HRIG lebih tinggi bermakna dibandingkan Rabipur IM + HRIG (p=0.0253)
- Semua subyek kategori II dan III mengalami seroproteksi pada hari 7 setelah hanya 2 dosis vaksin dan tetap mengalami seroproteksi sampai hari ke 42.
- Sebagian besar AE berupa AE mild dan hilang tanpa gejala sisa.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas adalah sebagai berikut:

1. Kemanfaatan Rabivax-S untuk pencegahan rabies pada penggunaan sebagai imunisasi primer dapat ditunjukkan berdasarkan hal-hal sebagai berikut:
 - a. Studi pada populasi sebelum paparan (pre-exposure) menunjukkan data imunogenisitas yang sebanding antara Rabivax dan Verorab, namun demikian jumlah subjek kecil (n=60), tidak ada studi pada anak, lansia, dan subjek yang pernah divaksinasi.
 - b. Studi pada populasi setelah paparan (post-exposure) menunjukkan non inferioritas Rabivax dan Rabipur namun tidak ada pengamatan imunogenisitas sampai 1 tahun sehingga tidak diketahui durasi proteksinya.
 - c. Assessment report WHO PQ menunjukkan kedua studi dapat menunjukkan efikasi dan keamanan, setidaknya pada jangka pendek, namun jumlah subjeknya kecil.
2. Kemanfaatan Rabivax-S untuk booster tidak didukung oleh studi imunogenisitas dan keamanan.
3. Terdapat kebutuhan vaksin rabies di Indonesia yang tidak dapat dipenuhi oleh vaksin terdaftar saat ini.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Rabivax-S merupakan vaksin Inactivated Rabies Virus (Pitman-Mooore Strain 3218-Vero) yang mengandung 2,5 IU purified rabies antigen.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan produksi zat aktif dan produk jadi Rabivax-S telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan konsisten antar betasnya. Kualitas produk bets komersial menunjukkan kesebandingan dengan bets uji klinik sehingga imunogenisitas dan keamanan vaksin bets komersial sesuai dengan hasil studi khasiat keamanan produk. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan kualitas produk selama penyimpanan.

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

a. Aspek yang menguntungkan :

- i. Efikasi vaksin ditunjukkan dari studi Vero-02/12 semua subyek kategori II dan III mengalami seroproteksi pada hari 7 setelah hanya 2 dosis vaksin dan tetap mengalami seroproteksi sampai hari ke 42.
- ii. Efikasi vaksin pada hari 7 menunjukan nilai GMC vaksin uji IM+HRIG lebih tinggi bermakna dibandingkan Rabipur IM + HRIG ($p=0.0253$)
- iii. Studi pada populasi sebelum paparan (pre-exposure) menunjukkan data imunogenisitas yang sebanding antara Rabivax dan Verorab
- iv. Dari data non-klinik tidak menunjukkan isu toksisitas dari pemberian vaksin uji pada hewan pada dosis yang setara atau lebih tinggi dari dosis pada manusia, baik pada rute intradermal maupun intramuskular.
- v. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.

b. Aspek yang tidak menguntungkan :

- i. Profil efek samping lokal yang dilaporkan berupa nyeri, eritema, pruritus dan indurasi, Sebagian besar efek samping terjadi di hari pemberian vaksin dan berlangsung antara 1-3 hari
- ii. Profil efek samping solicited systemic yang dilaporkan berupa asthenia, sakit kepala, nyeri otot, pusing, arthralgia, faintness. Sebagian besar efek samping muncul dalam 1-3 hari sejak pemberian vaksin dan berlangsung 1-3 hari

c. Ketidakpastian dan keterbatasan :

- i. Studi pada populasi setelah paparan (post-exposure) menunjukkan non inferioritas Rabivax dan Rabipur namun tidak ada pengamatan imunogenisitas sampai 1 tahun sehingga tidak diketahui durasi proteksinya
- ii. Kemanfaatan Rabivax-S untuk booster tidak didukung oleh studi imunogenisitas dan keamanan
- iii. Tidak ada studi pada anak, lansia dan subjek yang pernah divaksinasi

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko

Secara keseluruhan vaksin Rabivax-S menunjukkan kemanfaatan dalam jangka pendek serta terdapat kebutuhan vaksin rabies di Indonesia yang tidak dapat dipenuhi oleh vaksin yang terdaftar saat ini. Namun diperlukan persyaratan tambahan yaitu :

- Melakukan studi untuk menilai data imunogenisitas sampai dengan 360 hari pada pasien post exposure

KEPUTUSAN

Berdasarkan hal tersebut di atas, Badan Pengawas Obat dan Makanan memutuskan bahwa registrasi produk biologi baru Rabivax-S massa liofilisasi **diterima untuk imunisasi primer** dengan indikasi sebagai berikut:

RABIVAX-S is indicated for the prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization.

a) Pre-Exposure prophylaxis

Pre-exposure vaccination should be offered to subjects at high risk of contamination by the rabies virus. This vaccination is particularly recommended for veterinarians, veterinary medicine students, animal keepers, hunters, forestry workers, animal handlers, butchers, personnel in rabies research laboratories etc., children at high risk of exposure or prior to visits to areas in which rabies is endemic.

For all categories, immediate washing and flushing of all wounds and scratches is recommended. If indicated tetanus prophylaxis should also be given with tetanus toxoid.

Treatment should be started as early as possible after exposure, but in no case should it be denied to exposed persons whatever time interval has elapsed.

