

Public Assessment Report
PROVARIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Provarix
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi liofilisasi
Zat aktif	:	Tiap dosis (0,5 ml) mengandung:- Live attenuated varicella zoster virus (oka strain) no less than 3.3 lg PFU
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 1 dosis + 1 ampul pelarut @ 0,5 mL
Pemilik Ijin Edar	:	PT Beta Pharmacon
Produsen	:	SINOVAC (DALIAN) VACCINE TECHNOLOGY CO.,LTD., DALIAN, CHINA
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru (vaksin program)
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Provarix is indicated for active immunization for the prevention of varicella in individuals aged 1 year (12 months) to 12 years (before 13th birthday).</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>Dosage and administration</i> <i>Subcutaneous administration only.</i>

RECOMMENDED DOSE AND SCHEDULE

Varicella Vaccine, Live must be administered as an approximately 0.5 mL dose by subcutaneous injection into the outer aspect of the upper arm (deltoid region).

One dose for primary immunization. In addition, one dose of booster vaccination can be drawn from experience with epidemiological data and clinical research, or based on the needs of local epidemic control.

RECONSTITUTION INSTRUCTIONS

The diluent does not contain preservatives or other anti-viral substances which might inactivate the vaccine virus.

Use a sterile syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents for each reconstitution and injection of Varicella Vaccine, Live because these substances may inactivate the vaccine virus.

To reconstitute the vaccine, first withdraw the total volume of provided sterile diluent into a syringe, inject all the withdraw diluent into the vial of lyophilized vaccine and gently agitate to mix thoroughly. Withdraw the entire contents into the syringe and inject the total volume (approximately 0.5 mL) of reconstituted vaccine subcutaneously. Varicella Vaccine, Live when reconstituted, is a clear, colorless to slight opalescence solution.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.

PENGANTAR

Provarix (vaksin varicella zoster) diajukan untuk pencegahan varicella pada anak berusia 1 – 12 tahun sebanyak 1 dosis. Hingga saat ini belum tersedia data epidemiologi varicella yang memadai di Indonesia. Pemberian vaksin varicella masih merupakan kelompok imunisasi pilihan, belum menjadi program imunisasi yang diwajibkan oleh pemerintah (Permenkes RI, 2017).

ASPEK MUTU :

Provarix didaftarkan dengan bentuk sediaan serbuk injeksi liofilisasi. Zat tambahan yang digunakan dalam pembuatan Provarix terdiri dari sucrose, sodium glutamate, sodium chloride, potassium chloride, disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, monobasic potassium phosphate, dan water for injection. Provarix dikemas dalam vial dengan besar kemasan Dus, 1 vial @ 1 dosis yang dilengkapi dengan 1 ampul pelarut WFI @ 0,5 mL. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C dengan masa simpan maksimal 24 bulan.

Zat aktif

Vaksin Provarix mengandung zat aktif *Live attenuated Varicella Zoster Virus (OKA Strain)* 3,3-45 lg PFU yang dikembangkan dan diproduksi oleh Sinovac (Dalian) Vaccine Technology Co., Ltd. China. Alur proses produksi terdiri dari cell preparation, virus inoculation, washing and liquid change, preparation of the virus harvest dan bulk preparation (purification, formulation, filling). Proses pembuatan zat aktif dikontrol dengan baik mencakup kontrol terhadap bahan awal yang digunakan termasuk cell bank dan seed lots, tahapan proses kritis, validasi proses pembuatan dan validasi proses aseptis, penetapan spesifikasi yang dilengkapi dengan justifikasi yang memadai, container closure system dari bahan kemas, uji kompatibilitas dan uji stabilitas. Parameter proses kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor dengan baik, dilengkapi dengan kriteria penerimaan. Pengotor dikontrol selama proses pembuatan zat aktif termasuk material yang bersumber dari hewan. Single virus harvest stabil pada kondisi penyimpanan < -60°C selama 30 hari, sedangkan zat aktif/bulk stabil pada kondisi penyimpanan < -60°C selama 6 bulan.

Obat Jadi

Vaksin Provarix didaftarkan dengan bentuk sediaan serbuk injeksi liofilisasi + pelarut. Produk jadi vaksin provarix diproduksi, dikemas dan diluluskan oleh Sinovac (Dalian) Vaccine Technology Co., Ltd. China. Untuk pelarut water for injection diproduksi oleh Jiangsu Desano Pharmaceutical Co., Ltd., China, dimana fasilitas produksi dan proses produksi telah memenuhi ketentuan yang berlaku.

Proses produksi vaksin provarix dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta *Quality control* dilakukan di fasilitas Sinovac (Dalian) Vaccine Technology Co., Ltd. China. Proses produksi secara umum terdiri atas *preparation of final bulk, filling, lyophilization, capping*, dan Pengemasan. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup validasi proses pembuatan (preparasi final bulk, filling, liofilisasi) dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Kontrol proses pembuatan diterapkan mulai dari bahan awal, fasilitas, proses berupa kontrol terhadap parameter proses kritis dan atribut mutu kritis, pengujian, sampai tahap pelulusan produk yang dilakukan oleh personil yang kompeten. Studi kompatibilitas dilakukan terhadap material single use bag dan bahan kemas primer. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan mengacu pada WHO TRS 848 dan Chinese Pharmacopoeia. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data pengembangan proses, serta referensi WHO TRS dan farmakope. Data stabilitas Produk jadi Provarix mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2°C - 8°C. Data stabilitas pelarut menunjukkan stabilitas pelarut pada penyimpanan 2-8°C selama 48 bulan.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Provarix 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 obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas Produk jadi Provarix mendukung penyimpanan vaksin jadi selama 24 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Untuk pengajuan registrasi diserahkan: Studi Non Klinik, Studi Klinik (Fase I VZV1001, Fase III pivotal VZV3001, Fase III konsistensi lot VZV3002, Fase III persistensi imun VZV3002-1, Fase III usia 13 tahun ke atas VZV4002, Fase IV penggunaan bersamaan vaksin hep A VZV4001), Periodic Safety Update Report (PSUR) dan Risk Management Plan (RMP) .

Data Non Klinik

Studi non klinik yang diserahkan yaitu:

- *Acute Toxicity Test of Subcutaneous (s.c.) Injection in Mice*
- *Toxicity and Immunogenicity Test of Repeated Subcutaneous Injection of Varicella Vaccine, Live in Sprague-Dawley (SD) rats for 4 Weeks Followed by a 6-Week Recovery Period,*
- *Immunogenicity Test of Repeated Subcutaneous Injection of Varicella Vaccine, Live in Macaca Fascicularis and Rhesus Monkeys.*
- *Toxicity Test of Repeated Subcutaneous Injection of Varicella Vaccine, Live in Macaca Fascicularis for 6 Weeks Followed by a 6-week Recovery Period*
- *Active Systemic Allergy Test in Guinea Pigs.*
- *Intramuscular Irritation Test in Rabbits.*
- *Neurotoxicity Test of SDYM Injected in Thalamus of Rhesus Monkeys.*

Ringkasan studi non klinik sebagai berikut:

1. Farmakologi: Studi pada tikus SD dan *Macaca fascicularis* menunjukkan pembentukan antibody IgG VZV optimal 2 minggu setelah pemberian s.c. vaksin uji dosis kedua baik pada kelompok dosis rendah (0,5 mL) maupun dosis tinggi (2,5 mL). Titer maksimum pada tikus SD sebesar 1:102400.
2. Toksikologi
 - a. Studi toksisitas akut pada mencit yang diberikan vaksin uji 0,5 ml s.c. menunjukkan tidak ditemukan abnormalitas dalam hal berat badan, asupan makanan, dan pemeriksaan nekropsi (heart, liver, spleen, lungs, kidneys, adrenal glands, brain, stomach, intestines, trachea, testes, uterus, ovaries, thymus, and lymph nodes).
 - b. Studi toksisitas dosis berulang pada tikus SD dan *Macaca fascicularis* yang diberikan vaksin uji 2,5 mL (s.c.) sebanyak 3 dosis menunjukkan tidak ditemukan abnormalitas dalam body temperature, blood cell count, coagulation function, blood biochemistry. Perubahan berat badan dan EKG yang ditemukan pada tikus SD masih dalam batas normal dan dinyatakan tidak terkait dengan vaksin. Tidak ditemukan perubahan patologis pada semua kelompok, dengan NOAEL sebesar 2,5 mL (setara dengan 5 dosis manusia) per hewan.
 - c. Tidak ditemukan reaksi alergi pada uji alergi sistemik pada Guinea Pigs.

Data Klinik

Studi yang diserahkan adalah:

1. Studi fase I. VZV1001. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Live Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Adults, Adolescents and Children in China* (China, 2016).
Studi bertujuan menilai keamanan. Desain studi *randomized, double blind, controlled*. Subjek sehat terdiri dari 3 kelompok usia yaitu dewasa (18-49 tahun), remaja (13-17 tahun) dan anak (1-12 tahun). Subjek menerima 1 dosis vaksin uji atau vaksin kontrol (Shanghai Institute of Biologicals Product Co., Ltd) atau plasebo.
2. Studi Fase III VZV3001. *A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in 1~12 years old children* (China, 2016-2017).
Tujuan studi untuk menilai efikasi, keamanan dan imunogenisitas. Desain studi *randomized, double-blind, controlled*. Subjek studi dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan usia (1-4 tahun, 5-8 tahun dan 9-12 tahun) untuk menerima satu dosis vaksin atau plasebo. Subjek sehat dan belum pernah mendapatkan vaksin VZV sebelumnya.
3. Studi Fase IIIb. VZV3002. *A double-blind, randomized, and bridging phase IIIb clinical trial to Evaluate the Lot-to Lot Consistency, Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Varicella Vaccines in 1-3 Years Old Children*.
Tujuan studi untuk menilai imunogenisitas, keamanan dan konsistensi lot. Desain studi *randomized, double-blind*. Subjek studi dibagi menjadi 4 kelompok, masing masing menerima vaksin varicella skala komersial Lot 1, 2, 3 dan vaksin varicella skala pilot. Subjek sehat berusia 1-3 tahun dan belum pernah mendapatkan vaksin VZV sebelumnya.
4. Studi Fase III. VZV3002-1. *An Open-label Clinical Trial to Evaluate Immunity persistence of Varicella Vaccine, Live at Different Time Points following a Single Dose as well as Safety and Immunogenicity of Booster Dose* (China 2018-2020).
Tujuan studi untuk menilai antibodi persisten dan keamanan. Desain studi *open label*. Subjek pada studi ini merupakan subjek studi VZV3002 konsistensi lot. Subjek ini menerima dosis booster pada 1,2 dan 3 tahun setelah vaksinasi primer.
5. Studi Fase IV VZV4001. *A Randomized, Controlled Phase IV Clinical Trial to Evaluate the Immunogenicity and Safety of the Concomitant Administration of Varicella Vaccine, Live with Hepatitis A Vaccine (Human Diploid Cell), Inactivated* (China 2021-2022).
Tujuan studi untuk menilai imunogenisitas dan keamanan dari pemberian bersamaan vaksin varicella dan vaksin hepatitis A. Desain studi *randomized*. Subjek studi dibagi menjadi 2 kelompok, Kelompok 1: D0 menerima vaksin varicella dan hepatitis A (HAV) dosis pertama, D180 menerima HAV dosis kedua.. Kelompok 2: D0 menerima vaksin varicella, D42 menerima HAV dosis pertama dan D222 menerima HAV dosis kedua. Subjek sehat berusia 12-15 bulan dilibatkan, dengan ketentuan

diantaranya belum pernah menerima vaksin varicella sebelumnya.

6. Periodic Safety Update Report (18 Desember 2022 sampai 17 Desember 2023) menunjukkan: Sebanyak 11.936 subjek terpapar vaksin ini pada uji klinik, dan 10.900.833 subjek terpapar pada pasca pemasaran. Dilaporkan 2239 kasus AEFI (Adverse Events Following Immunization), terbanyak yaitu demam 1179 kasus, eritema dan pembengkakan masing masing 333 kasus, indurasi 183 kasus. Ditemukan kasus anaphylactoid purpura terkait vaksinasi yang memerlukan perhatian.
7. Risk Management Plan (RMP) tahun 2022 menunjukkan: Tidak ada Risiko penting yang teridentifikasi dan risiko penting potensial yang berhubungan dengan vaksin. Pharmacovigilance Plan meliputi aktivitas farmakovigilans rutin yaitu proses pengumpulan dan analisis KIPI. Tidak ada aktivitas farmakovigilans tambahan. Risk minimization measures meliputi update Informasi Produk terkait keamanan.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas yaitu:

1. Efikasi
 - a. Studi fase III (studi VZV3001) yang dilakukan pada anak 1-12 tahun (n= 5997) dengan lama pengamatan 210 hari menunjukkan hasil efikasi
 - i. Efikasi vaksin terhadap infeksi varicella (semua tingkat keparahan) pada anak 1-12 tahun sebesar 87,1% (95% CI 69,7 – 94,5%).
 - ii. Analisis efikasi berdasarkan usia menunjukkan efikasi vaksin terhadap infeksi varicella (semua tingkat keparahan) pada anak 1-4 tahun sebesar 80,2%, 5-8 tahun 88,6% dan 9-12 tahun 90,2%.
 - iii. Analisis efikasi berdasarkan tingkat keparahan menunjukkan efikasi vaksin terhadap infeksi varicella moderate or more serious sebesar 100%.
2. Imunogenisitas
 - a. Studi fase III (studi VZV3001, n=5997) menunjukkan:
 - i. Seropositive rate (>1:8) sebesar 96.28%. Seroconversion rate sebesar 94.27%, dengan *geometric mean titer* (GMT) sebesar 46,48 dan *geometric mean increase* (GMI) 6,91 kali.
 - ii. Profil respon imun sebanding antar usia 1-4 tahun, 5-8 tahun dan 9-12 tahun.
 - iii. Imunogenisitas pada subjek seronegative saat baseline menunjukkan seroconversion rate sebesar 92,44% pada kelompok vaksin vs 6,43% pada kelompok plasebo, dengan nilai GMT 18,35 vs 2,17 dan GMI 9,18 kali vs 1,08 kali.
 - b. Studi persistensi imun (studi VZV3002-1, n=849) menunjukkan:
 - i. Seropositive rate masih dipertahankan sampai dengan 3 tahun setelah vaksinasi yaitu sebesar 96,32% dengan nilai GMT 18,45.
 - ii. Setelah booster, seropositive rate dan GMT sebanding antara kelompok yang mendapat booster 1,2 dan 3 tahun setelah vaksinasi primer. Namun seroconversion dan GMI lebih baik pada kelompok yang mendapat booster 2 dan 3 tahun setelah vaksinasi dibanding 1 tahun setelah vaksinasi.
 - iii. Studi konsistensi lot (studi VZV3002, n=1197) menunjukkan konsistensi respon imun antar lot berdasarkan parameter rasio GMT berada pada rentang 0,67-1,5 (rasio GMT lot 1/3, lot 1/2 dan lot 2/3 sebesar 0,93, 0,98 dan 1,05).
 - iv. Studi pemberian bersamaan vaksin varicella (VZV) dan vaksin hepatitis A (HAV), yaitu studi VZV4001 (n=450), menunjukkan pemberian vaksin VZV bersamaan dengan HAV tidak mempengaruhi respon imun kedua vaksin tersebut.
3. Keamanan.
 - a. Studi Fase I menunjukkan:
 - i. Profil keamanan pemberian vaksin dosis tunggal pada usia 1–49 tahun pada studi ini dapat ditoleransi dan sebanding antara kelompok vaksin uji, vaksin pembandingan dan plasebo.
 - ii. *Solicited local reaction* yang paling sering dilaporkan yaitu kemerahan, nyeri dan pembengkakan.
 - iii. *Solicited systemic reaction* yaitu demam, diare dan nausea. Tidak ada Adverse Events serius (SAE) dan kematian yang dilaporkan selama studi.
 - b. Studi fase III (vaksin vs placebo)
 - i. Subjek yang melaporkan Adverse Reactions (AR) 30 hari setelah vaksinasi sebesar 16,61% vs 17,61% (p=0,320), Sebagian besar AR grade 1-2.
 - ii. *Solicited local reaction* yang paling banyak dilaporkan yaitu kemerahan (0,43% vs 0,27%), nyeri (0,33% vs 0,13%) dan ruam (0,23% vs 0,30%).

- iii. Solicited systemic reaction yang paling banyak dilaporkan yaitu demam (14,04% vs 17,01%), batuk (14,04% vs 15,24%) dan mual muntah (0,93% vs 1,03%).
- iv. Profil keamanan berdasarkan kelompok usia menunjukkan persentase kejadian adverse events (AE) maupun AR sebanding antara vaksin dan plasebo pada usia 1-4 tahun, 5-8 tahun dan 9-12 tahun.
- v. SAE di kelompok vaksin yang dinyatakan terkait dengan vaksin uji yaitu allergic purpura yang dialami seorang anak laki-laki 6 tahun dengan outcome membaik.
- c. Studi persistensi imun menunjukkan AR setelah vaksinasi booster sebesar 7,35% - 8,33% sebagian besar grade 1-2. AR grade 3 yaitu demam (3 subjek), pruritus dan papul (masing-masing 1 subjek).
- d. Studi konsistensi lot menunjukkan profil keamanan yang sebanding antara ketiga lot, dengan angka kejadian AR 17.84%, 13.45%, 14.96%, sebagian besar grade 1 dan 2.
- e. Studi pemberian bersamaan vaksin varicella dan hepatitis A menunjukkan Subjek yang melaporkan AE sebesar 47,11% (concomitant) dan 41,89% (separate) tidak berbeda secara statistik antara kedua kelompok ($p=0,2954$). Subjek yang melaporkan AR sebesar 9,33% vs 16,22% lebih banyak pada kelompok separate ($p=0,0334$).
- f. Periodic Safety Update Report (18 Desember 2022 sampai 17 Desember 2023) menunjukkan:
 - i. Sebanyak 11.936 subjek terpapar vaksin ini pada uji klinik, dan 10.900.833 subjek terpapar pada pasca pemasaran.
 - ii. Dilaporkan 2239 kasus AEFI, terbanyak yaitu demam 1179 kasus, eritema dan pembengkakan masing masing 333 kasus, indurasi 183 kasus.
 - iii. Ditemukan kasus anaphylactoid purpura terkait vaksinasi yang memerlukan perhatian.
- g. Risk Management Plan (RMP) tahun 2022 menunjukkan:
 - i. Tidak ada Risiko penting yang teridentifikasi dan risiko penting potensial yang berhubungan dengan vaksin.
 - ii. Pharmacovigilance Plan meliputi aktivitas farmakovigilans rutin yaitu proses pengumpulan dan analisis KIPI. Tidak ada aktivitas farmakovigilans tambahan.
 - iii. Risk minimization measures meliputi update Informasi Produk terkait keamanan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Provarix adalah vaksin varicella zoster yang diindikasikan untuk pencegahan varicella pada anak berusia 1 – 12 tahun sebanyak 1 dosis.

Varisela (cacar air) adalah penyakit akut yang sangat menular yang disebabkan oleh virus varicella-zoster (VZV), anggota dari keluarga virus herpes. Setelah infeksi, virus tetap berada dalam keadaan laten di ganglia saraf, dan pada sekitar 10–20% kasus virus tersebut dapat reaktivasi dan menyebabkan herpes zoster atau cacar api, yang umumnya terjadi pada orang berusia di atas 50 tahun atau individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Infeksi ini terkadang dapat disertai komplikasi berupa pneumonia atau ensefalitis (peradangan otak), yang pada beberapa kasus dapat menimbulkan dampak serius atau bahkan berakibat fatal. Herpes zoster (cacar api) merupakan ruam yang menimbulkan nyeri dan dalam beberapa kasus dapat menyebabkan kerusakan saraf permanen atau gangguan penglihatan. Penyakit ini relatif sering terjadi pada penderita HIV, dan kadang-kadang berakibat fatal. (WHO)

Hingga saat ini belum tersedia data epidemiologi varicella yang memadai di Indonesia. Pemberian vaksin varicella masih merupakan kelompok imunisasi pilihan, belum menjadi program imunisasi yang diwajibkan oleh pemerintah (Permenkes RI, 2017).

Saat ini telah tersedia 3 vaksin varisela tunggal dan 2 vaksin varisela dalam kombinasi dengan vaksin MMR yang memiliki Izin Edar di Indonesia.

Provarix didaftarkan dengan bentuk sediaan serbuk injeksi liofilisasi + pelarut, dikemas dalam vial dengan besar kemasan Dus, 1 vial @ 1 dosis + 1 ampul pelarut @ 0,5 mL. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, baik produksi zat aktif maupun produk jadi, Provarix telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas produk jadi vaksin mendukung *shelf-life* yang diajukan, yaitu 24 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C; data stabilitas pelarut menunjukkan stabilitas pelarut pada penyimpanan 2-8°C selama 48 bulan.

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

1. Aspek yang menguntungkan:
 - a. Efikasi vaksin terhadap infeksi varicella (semua tingkat keparahan) pada anak 1-12 tahun sebesar 87,1% (95% CI 69,7 – 94,5%), dan pada tingkat keparahan moderate or more serious sebesar 100%.
 - b. Seropositive rate ($>1:8$) sebesar 96.28%. Seroconversion rate sebesar 94.27% GMT sebesar 46,48 dan GMI 6,91 kali.
 - c. Profil respon imun sebanding antar usia 1-4 tahun, 5-8 tahun dan 9-12 tahun.
 - d. Seropositive rate masih dipertahankan sampai dengan 3 tahun setelah vaksinasi yaitu sebesar 96,32% dengan nilai GMT 18,45.
 - e. Setelah booster, seropositive rate dan GMT sebanding antara kelompok yang mendapat booster 1,2 dan 3 tahun setelah vaksinasi primer. Namun seroconversion dan GMI lebih baik pada kelompok yang mendapat booster 2 dan 3 tahun setelah vaksinasi dibanding 1 tahun setelah vaksinasi.
 - f. Pemberian vaksin VZV bersamaan dengan HAV tidak mempengaruhi respon imun kedua vaksin tersebut.
 - g. Profil keamanan berdasarkan kelompok usia menunjukkan persentase kejadian *adverse reaction* sebanding antara vaksin dan plasebo pada usia 1-4 tahun, 5-8 tahun dan 9-12 tahun.
2. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - a. Efek samping yang sering dilaporkan pada studi fase III terdiri dari local reaction yaitu kemerahan, nyeri dan ruam dan systemic reaction yaitu demam, batuk dan mual-muntah.
 - b. Pada pengamatan pasca pemasaran, ditemukan kasus anaphylactoid purpura terkait vaksinasi yang memerlukan perhatian.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan :

Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik pre-approval adalah:

 - a. Penggunaan pada kehamilan dan menyusui
 - b. Pasien immunocompromised, immunodeficient dan immunosuppressive
 - c. Penggunaan pada pasien dengan sakit akut, penyakit kronik parah atau penyakit kronik eksaserbasi akut
 - d. Pasien dengan encephalopathy, uncontrolled epilepsy, penyakit neurologis progresif yang lain.

Kesimpulan Manfaat-Risiko:

Secara keseluruhan produk ini menunjukkan kemanfaatan pada anak usia 1-12 tahun untuk pencegahan varicella zoster. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan risiko keamanan penggunaan minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Provarix lebih besar dibandingkan risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan bahwa registrasi **Provarix** serbuk injeksi liofilisasi suspensi injeksi **diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan**, yaitu

Indikasi:

Provarix is indicated for active immunization for the prevention of varicella in individuals aged 1 year (12 months) to 12 years (before 13th birthday).

Posologi

*Dosage and administration
Subcutaneous administration only.*

RECOMMENDED DOSE AND SCHEDULE

Varicella Vaccine, Live must be administered as an approximately 0.5 mL dose by subcutaneous injection into the outer aspect of the upper arm (deltoid region). One dose for primary immunization. In addition, one dose of booster vaccination can be drawn from experience with epidemiological data and clinical research, or based on the needs of local epidemic control.

RECONSTITUTION INSTRUCTIONS

The diluent does not contain preservatives or other anti-viral substances which might inactivate the vaccine virus.

Use a sterile syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents for each reconstitution and injection of Varicella Vaccine, Live because these substances may inactivate the vaccine virus.

To reconstitute the vaccine, first withdraw the total volume of provided sterile diluent into a syringe, inject all the withdraw diluent into the vial of lyophilized vaccine and gently agitate to mix thoroughly. Withdraw the entire contents into the syringe and inject the total volume (approximately 0.5 mL) of reconstituted vaccine subcutaneously. Varicella Vaccine, Live when reconstituted, is a clear, colorless to slight opalescence solution.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.