

Public Assessment Report
M-M-R II

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	M-M-R® II
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi
Zat aktif	:	Tiap 0,5 ml mengandung: - Measles virus vaccine, Enders Edmonston strain (live attenuated) 1000 TCID50 - Mumps virus vaccine, Jeryl Lynn [Level B] strain (live attenuated) 12.500 TCID50 - Rubella virus vaccine, Wistar RA 27/3 strain (live attenuated) 1000 TCID50
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 0,5 ml + 1 vial pelarut @ 0,7 ml
Pemilik Ijin Edar	:	PT Bio Farma
Produsen	:	MERCK SHARP & DOHME CORP.AMERIKA SERIKAT
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>MMR II is ffidicated for simuultaneous immunization against measles, mumps and rubella in persons 15 months of age or alder, A second dose ofMMR II or monovalent measles vaccine is recommended_ Children first vaccinated younger than 12 months of age should be revaccinated at 15 months of age_.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>DOSAGE AND ADMINISTRATION</i> <i>FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION</i> <i>Do not inject intravenously</i> <i>The dosage of vaccine is the same for all persons. Inject the total volume of the single dose vial (about 0.5 mL) of reconstituted vaccine subcutaneously, preferably into the outer aspect of upper arm. Do not give immune globulin (IG) concurrently with M-M-R® II.</i> <i>During shipment, to insure that there is no loss of potency, the vaccine must be maintained at a temperature of 10°C (50°F) or less.</i> <i>Before reconstitution, store M-M-R® II at 2-8°C (35.6-46.4°F). Protect from light.</i> <i>CAUTION: A sterile syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents should be used for each injection and/or reconstitution of the vaccine because these substances may inactivate the live virus vaccine. A 25 gauge, 5/8" needle is recommended.</i> <i>To reconstitute, use only the diluent supplied, since it is free of preservatives or other antiviral substances which might inactivate the vaccine.</i> <i>SINGLE DOSE VIAL</i> <i>First withdraw the entire volume of diluent into the syringe to be used for reconstitution. Inject all the diluent in the syringe into the vial of lyophilized vaccine, and agitate to mix thoroughly. Withdraw the entire contents into a syringe and inject the total volume of restored vaccine subcutaneously.</i> <i>It is important to use a separate sterile syringe and needle for each individual patient to prevent transmission of hepatitis B and other infectious agents from one person to another. Each dose contains not less than the equivalent of 1,000 TCID₅₀ (tissue culture infectious dose) of the U.S. Reference Measles Virus; 12,500 TCID₅₀ of the U.S. Reference Mumps Virus; and 1,000 TCID₅₀ of the U.S. Reference Rubella Virus.</i> <i>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. M-M-R® II when reconstituted, is clear yellow.</i>

PENGANTAR

M-M-R® II merupakan vaksin trivalent yang mengandung zat aktif live attenuated measles virus (Enders’ attenuated Edmonston Strain) live attenuated mumps virus (Jeryl Lynn train), dan live attenuated rubella virus (Wistar RA 27/3 strain) di produksi oleh Merck Sharp & Dohme Corp di the United States. Vaksin diberikan melalui subkutan dengan

Dirilis oleh Badan POM 24 Januari 1992

dosis 0,5 mL. Measles (campak) disebabkan oleh paramyxovirus dari genus Morbillivirus dan ditransmisikan dari orang ke orang melalui aerosol atau tetesan pernapasan besar yang mengandung infeksi. Mumps (gondongan) disebabkan oleh paramyxovirus dari genus Rubulavirus dan menyebar melalui kontak langsung atau saluran pernapasan. Rubella disebabkan oleh togavirus dari genus Rubivirus dan menyebar melalui tetesan infeksius yang dikeluarkan dari sekresi pernapasan orang yang terinfeksi ke individu yang rentan.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

MMR II adalah sediaan terliofilisasi steril dari (1) ATTENUVAX[®] (Measles Virus Vaccine Live, MSD), sejenis virus campak yang lebih dilemahkan, berasal dari strain Edmonston Enders yang dilemahkan dan ditanam dalam kultur sel embrio ayam; (2) MUMPSVAX[®] (Mumps Virus Vaccine Live, MSD), strain virus gondok Jeryl LynnTM (level B) yang ditumbuhkan dalam kultur sel embrio ayam; dan (3) MERUVAX[®] II (Rubella Virus Vaccine Live, MSD), strain Wistar RA 27/3 dari virus rubella hidup yang dilemahkan yang ditanam dalam fibroblas paru-paru diploid manusia (WI-38). Ketiga virus tersebut dicampur selama proses produksi produk jadi sebelum diliofilisasi.

Validasi dilakukan menggunakan prosedur uji yang berlaku pada saat itu. Parameter yang dievaluasi sebagai bagian dari validasi metode untuk uji telah disediakan untuk setiap prosedur analitik.

Parameter proses kritis (*Critical Process Parameters*, CPPs), atribut kualitas kritis (*Critical Quality Attributes*, CQAs), serta spesifikasi/kriteria penerimaan ditentukan sesuai dengan data historis, spesifikasi saat ini, dan spesifikasi yang ditetapkan. Hasil validasi proses, pengujian rilis dan studi stabilitas memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditetapkan.

Obat jadi

Vaksin M-M-R[®] II diberikan melalui subkutan dengan dosis injeksi 0,5 mL dan mengandung live attenuated measles virus (edmonston b strain) mengandung tidak kurang dari 1000 TCID₅₀, live attenuated mumps virus (Jeryl Lynn Strain) 12,500 TCID₅₀, dan live attenuated rubella virus (RA27/3 strain) 1000 TCID₅₀. Setiap dosis mengandung sekitar 25 mcg neomycin. Vaksin ini tidak mengandung bahan pengawet. Sorbitol dan gelatin terhidrolisis ditambahkan sebagai penstabil. Parameter proses penting telah diidentifikasi secara memadai dan data batch diserahkan. Spesifikasi dan kontrol yang memuaskan (Farmakope dan in-house) telah diterapkan sebagaimana mestinya pada eksipien. Metode Non-Farmakope telah divalidasi. Final bulk telah diuji sterilitasnya. Hasil pengujian validasi proses, rilis produk jadi dilakukan dan hasil sesuai dengan kriteria penerimaan yang telah ditetapkan. Produk akhir telah diuji stabilitas dan shelf-life ditetapkan 24 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik tidak menunjukkan issue keamanan tertentu.

Studi Klinik

Efikasi

Pada studi klinik dengan 279 subyek usia 11 bulan hingga 7 tahun yang menerima vaksin MMR[®] II secara subkutan menunjukkan tingkat serokonversi yang tinggi. Suntikan dosis tunggal menginduksi antibodi hemagglutination inhibition (HI) measles pada 95%, neutralizing antibodies mumps pada 96% dan antibodi HI rubella pada 99% individu yang rentan. Antibodi masih terdeteksi pada 11-13 tahun setelah pemberian vaksinasi primer masing-masing 95-100% individu terhadap measles, 74-99% individu terhadap mumps, 90%-100% individu terhadap rubella.

Keamanan

Efek samping yang berhubungan dengan penggunaan MMR[®] II adalah

Sering : Rasa terbakar/tertusuk dalam waktu singkat di tempat suntikan

Jarang: Demam dan ruam.

Efek samping lain yang telah teridentifikasi selama penggunaan vaksin MMR II dalam studi klinik atau yang dilaporkan selama penggunaan pasca persetujuan adalah sakit kepala, pusing, kejang demam, anafilaksis dan reaksi anafilaktoid, radang sendi, trombositopenia, ensefalitis dan ensefalopati.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

Dirilis oleh Badan POM 24 Januari 1992

Vaksin MMR® II menunjukkan:

- Tingkat serokonversi yang tinggi setelah pemberian dosis tunggal secara subkutan pada anak pada anak (tingkat serokonversi > 90%), dengan respons antibodi terhadap measles (95%), mumps (96%), dan rubella (99%).
- Efek samping umumnya ringan, seperti nyeri di tempat suntikan, demam, dan ruam. Efek samping serius seperti reaksi alergi dan gangguan neurologis jarang terjadi.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

M-M-R® II merupakan vaksin trivalent yang mengandung zat aktif live attenuated measles virus (Enders' attenuated Edmonston Strain) live attenuated mumps virus (Jeryl Lynn Strain), dan live attenuated rubella virus (RA 27/3 strain) diproduksi oleh Merck Sharp & Dohme Corp di the United States. Vaksin diberikan secara subkutan dengan dosis 0,5 mL. Hasil validasi proses dan rilis zat aktif serta produk jadi dilakukan dengan kriteria penerimaan yang telah ditetapkan untuk produk. Masa kadaluarsa produk hingga 24 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin M-M-R® II memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Efikasi tinggi dengan serokonversi mencapai > 90% setelah dosis tunggal.
 - b. Perlindungan jangka panjang hingga 11-13 tahun setelah vaksinasi.
 - c. Kombinasi tiga vaksin (measles, mumps, rubella) dalam satu dosis mengurangi jumlah suntikan yang diperlukan.
 - d. Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efek samping umum seperti nyeri di tempat suntikan, demam, dan ruam.
 - b. Risiko efek samping serius, meskipun jarang, seperti anafilaksis, trombositopenia, dan gangguan neurologis.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Perlindungan jangka panjang terhadap mumps bervariasi (74-99%) dibandingkan measles dan rubella.
 - b. Tidak semua individu mungkin mencapai respons imun optimal setelah vaksinasi.
 - c. Efikasi dan durasi perlindungan dapat dipengaruhi oleh faktor individu dan lingkungan.
 - d. Belum ada data penggunaan pada pasien immunocompromised.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin M-M-R® II menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan penyakit campak (measles), gondongan (mumps), dan rubella. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin M-M-R® II lebih besar dari risikonya untuk digunakan pada usia lebih dari 15 bulan sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi M-M-R® II diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

MMR II is indicated for simultaneous immunization against measles, mumps and rubella in persons 15 months of age or older. A second dose of MMR II or monovalent measles vaccine is recommended. Children first vaccinated younger than 12 months of age should be revaccinated at 15 months of age.

Posology

DOSAGE AND ADMINISTRATION

FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION

Do not inject intravenously

The dosage of the vaccine is the same for all persons. Inject the total volume of the single dose vial (about 0.5 mL) of reconstituted vaccine subcutaneously, preferably into the outer aspect of upper arm. Do not give immune globulin (IG) concurrently with M-M-R® II.

During shipment, to ensure that there is no loss of potency, the vaccine must be maintained at a temperature of 10°C (50°F) or less.

Before reconstitution, store M-M-R® II at 2-8°C (35.6-46.4°F). Protect from light.

CAUTION: A sterile syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents should be used for each injection and/or reconstitution of the vaccine because these substances may inactivate the live virus vaccine. A 25 gauge, 5/8" needle is recommended.

To reconstitute, use only the diluent supplied, since it is free of preservatives or other antiviral substances which might inactivate the vaccine.

SINGLE DOSE VIAL

First withdraw the entire volume of diluent into the syringe to be used for reconstitution. Inject all the diluent in the syringe into the vial of lyophilized vaccine, and agitate to mix thoroughly. Withdraw the entire contents into a syringe and inject the total volume of restored vaccine subcutaneously.

It is important to use a separate sterile syringe and needle for each individual patient to prevent transmission of hepatitis B and other infectious agents from one person to another. Each dose contains not less than the equivalent of 1,000 TCID₅₀ (tissue culture infectious dose) of the U.S. Reference Measles Virus; 12,500 TCID₅₀ of the U.S. Reference Mumps Virus; and 1,000 TCID₅₀ of the U.S. Reference Rubella Virus.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. M-M-R® II when reconstituted, is clear yellow