

Public Assessment Report
CHIRORAB (RABIPUR)

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	RABIPUR
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi
Zat aktif	:	Tiap vial mengandung inactivated rabies virus (strain Flury LEP) \geq 2.5 IU
Kemasan	:	Dus, 1 vial serbuk + 1 ampul @ 1 ml pelarut + 1 syringe & jarum suntik
Pemilik Ijin Edar	:	PT Novartis Indonesia
Produsen	:	Chiron Behring Vaccines Pvt. Ltd., Ankleshwar, India
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Active immunisation against rabies.</i> 1. <i>Pre-esposure immunisation</i> <i>Particularly recommended for veterinarians, veterinary students, animal keepers, hunters, forestry workers, animal handlers, butchers, personnel in rabies research laboratory etc, or prior to visits to areas in which rabies is endemic.</i> 2. <i>Post exposure treatment</i>
Posologi yang diajukan	:	(terlampir)

PENGANTAR

Vaksin Rabipur merupakan vaksin inactivated yang mengandung inactivated rabies virus (strain Flury LEP) \geq 2.5 IU, Vaksin ini diajukan untuk pencegahan rabies baik pra maupun pasca paparan.

Penyakit rabies atau penyakit anjing gila, merupakan penyakit yang bersifat fatal atau selalu diakhiri dengan kematian bila tidak ditangani dan diobati dengan baik. Penyakit ini ditularkan oleh gigitan hewan penular rabies. Hewan yang dapat menularkan rabies adalah anjing, kucing, kera, dan kelelawar. Sapi, kambing dan domba dapat menderita apabila digigit oleh hewan penular rabies. Di Indonesia 98 % kasus rabies ditularkan akibat gigitan anjing dan 2 % adalah akibat gigitan kucing dan kera. Gejala rabies pada manusia biasanya diawali dengan demam, nyeri kepala, sulit menelan, hipersalivasi, takut air, peka terhadap rangsangan angin dan suara, kemudian diakhiri dengan kematian.

Di Indonesia, penyakit ini endemis di 24 propinsi di Indonesia, dengan kasus Lyssa (rabies pada manusia) tertinggi adalah Provinsi Bali, Sumatera Utara, Maluku, NTT. Sedangkan 9 provinsi lainnya masih dinyatakan sebagai daerah bebas rabies yaitu Provinsi Bangka Belitung, Kalimantan Barat, DKI Jakarta, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Jawa Timur, NTB, Papua dan Papua Barat.

Di dunia, kasus kematian akibat rabies yaitu Asia 50.000 kematian per tahun, India 20.000-30.000 kematian per tahun, China rata-rata 2.500 kematian per tahun, Vietnam 9.000 kematian per tahun, Filipina 200 – 300 kematian per tahun dan Indonesia selama 4 tahun terakhir rata-rata sebanyak 143 kematian per tahun.

Kejadian Luar Biasa (KLB) Rabies terjadi pada tahun 2005 di Prov. Maluku, Maluku Utara, Kalimantan Barat. Prov Banten pada akhir tahun 2007. Pada November 2008, Provinsi Bali yang semula bebas rabies dilaporkan terjadi kematian karena rabies di Kabupaten Badung dan kemudian menyebar ke kabupaten lainnya. Pada tahun 2010 bulan September telah dilaporkan 41.453 kasus gigitan hewan penular rabies, 37.824 (86,6 %) yang mendapat VAR, dan 61 orang meninggal dengan gejala klinis rabies yang berasal dari 7 Kab/Kota.

ASPEK MUTU

Rabipur merupakan vaksin yang mengandung inactivated rabies virus (strain Flury LEP) yang mengandung 1 dosis dalam tiap vial nya.

Zat Aktif

Virus rabies adalah anggota dari genus Lyssavirus yang termasuk dalam keluarga Rhabdoviridae. Virus rabies merupakan single stranded RNA virus. Virus rabies strain Flury LEP diperbanyak dalam kultur sel fibroblas ayam, diaktivasi, dimurnikan dan dipekatkan melalui sentrifugasi gradien densitas untuk menghasilkan zat aktif konsentrasi antigen rabies inaktivasi.

Validasi proses telah dilakukan untuk memastikan bahwa proses pembuatan zat aktif telah memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Berdasarkan data stabilitas, rabies antigen concentrate stabil selama 24 bulan pada suhu -65°C yang disimpan dalam screw cap polypropylene container.

Obat jadi

Vaksin dibuat dari zat aktif inactivated rabies virus (strain Flury LEP) yang diformulasikan dengan TRIS (hydroxymethyl)-aminomethane, sodium chloride, Titriplex III (disodium edetate), potassium-L-glutamate, polygeline, sucrose dan water for injections. Residu dari proses produksi yaitu neomycin, chlortetracycline dan amphotericin B. Vaksin tidak mengandung adjuvan atau pengawet. Produk jadi diproduksi di Chiron behring Vaccines Private Ltd, Gujarat, India. Pembuatan obat jadi dilakukan secara bertahap mulai dari pencampuran rabies antigen concentrate dengan stabilizer, pengisian dalam vial dan proses liofilisasi.

Sistem kontrol proses telah ditetapkan dengan menggunakan in-process test untuk menjamin konsistensi. Semua critical test untuk memastikan kualitas produk dilakukan selama QC testing. Parameter proses penting telah diidentifikasi secara memadai dan data batch diserahkan. Spesifikasi dan kontrol yang sesuai Farmakope dan in-house telah diterapkan pada eksipien. Metode Non-Farmakope telah divalidasi. Final bulk telah diuji sterilitasnya. Final container diuji sesuai spesifikasi dan kriteria keberterimaan yang ditetapkan, dengan hasil memadai. Produk akhir telah diuji stabilitas dan shelf life ditetapkan 12 bulan pada suhu 2-8C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi toksisitas akut pada mencit dan tikus menggunakan 3 dosis yang berbeda (0,25; 0,5; dan 1,0 mi.) dan control. Vaksin maupun *vehicle* diberikan melalui rute subkutan. Hasil studi menunjukkan tidak ada kematian pada semua kelompok sampai 14 hari setelah pemberian vaksin. Hasil pemeriksaan histopatologi juga tidak menunjukkan kelainan pada organ-organ vital.

Studi toksisitas berulang dilakukan pada anjing dan cynomolgus monkey. Anjing diberikan suntikan vaksin 5 IU selama 45 hari yang diberikan secara IM. Hasil pengamatan menunjukkan tidak ada tanda-tanda toksisitas pada saat pemeriksaan nekropsi setelah 5 hari pemberian dosis terakhir.

Studi toksisitas berulang pada monyet membandingkan vaksin rabies PCEC dan HDC (human diploid cell). Monyet dibagi dalam 2 kelompok untuk mendapatkan 3,5 1U vaksin PCEC atau vaksin HDC sebanyak 6 kali suntikan selama 90 hari. Tidak ada kelompok kontrol dalam studi ini dan pada akhir studi tidak dilakukan necropsy. Parameter penilaian adalah observasi harian dan patologi klinis (ditentukan pada hari ke-97). Hasil studi menunjukkan tidak ada temuan kecuali adanya sedikit peningkatan limfosit pada semua kelompok.

Studi Klinik

Studi klinik yang diserahkan terdiri dari 2 studi klinik fase II, 3 studi klinik fase III, dan 1 studi klinik fase IV. Studi klinik fase II dan fase III menggunakan vaksin Rabipur yang diproduksi oleh Chiron Behring Jerman, sedangkan studi klinik fase IV merupakan bridging study antara vaksin Rabipur yang diproduksi di India dengan vaksin Rabipur yang diproduksi di Jerman.

1. Study No. BI 1.061/8T-201RA.

Studi bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan vaksin rabies (PCEC) pada subjek sebelum dan sesudah terpapar oleh virus rabies. Studi ini merupakan studi fase II dengan disain open label dan tanpa pembanding. Studi ini melibatkan 63 subjek sehat berusia 19 — 43 tahun pada kelompok pre-exposure dan 69 subjek sehat berusia 4 – 67 tahun (25 subjek adalah anak-anak) pada kelompok post-exposure. Semua subjek tersebut terpapar oleh gigitan anjing dan kucing rabies. Kelompok pre exposure dibagi menjadi 4 kelompok :

- Kelompok 1 (N=22), mendapatkan 3 suntikan pada hari ke-0, 7, dan 21 dengan dosis 1 mL secara IM
- Kelompok 2 (N=24), mendapatkan 3 suntikan pada hari ke-0, 7, dan 21 dengan dosis 0,1 mL secara intradermal,
- Kelompok 3 (N= 10), mendapatkan imunisasi booster tahunan dengan dosis 1 mL secara IM.
- Kelompok 4 (N=7), mendapatkan imunisasi booster tahunan dengan dosis 0,1 ml. secara ID.

Kelompok post-exposure dibagi lagi menjadi 3 kelompok untuk mendapatkan vaksin dengan dosis sebagai berikut:

- Kelompok 5 (N= 30), mendapatkan 6 dosis @ 1 mL secara IM pada hari ke-0, 3, 7, 14, 30, dan 90.
- Kelompok 6 (N= 32), mendapatkan 6 dosis @ 1 mL secara IM pada hari ke-0, 3, 7, 14, 30, dan 90 ditambah dengan HRIG dengan dosis 20 - 30 IU/kg pada hari ke-0.
- Kelompok 7 (N= 7), mendapatkan 6 dosis @ 1 mL secara IM hari ke-0, 3, 7, 14, 30, dan 90. Kelompok merupakan subjek yang memiliki riwayat vaksinasi rabies 2 — 20 tahun sebelumnya.

Hasil studi menunjukkan pemberian rabipur baik pre exposure maupun post exposure, dengan rute pemberian IM atau ID dapat memberikan perlindungan terhadap rabies dengan peningkatan titer antibodi di atas 0,5 IU/mL pada hari ke -14 sampai setahun. Profil keamanan dapat ditolerir, reaksi lokal yang paling sering dilaporkan antara lain soreness (IM), kemerahan (ID). Reaksi sistemik yang paling sering dilaporkan yaitu malaise (IM) dan sakit kepala (ID).

2. Studi no BI 1.061/7YU-201RA

Studi bertujuan menentukan efikasi dan keamanan vaksin PCEC (Rabipur) pada subjek yang sudah terpapar virus rabies. Studi ini merupakan studi fase II dengan disain uncontrolled dan open label. Studi ini melibatkan 57 subjek yang diketahui terpapar oleh hewan rabies, ditangani kurang dari 48 jam setelah terpapar, dan menandatangani informed consent.

Subjek yang ikut dalam studi divaksinasi sesuai dengan regimen yang direkomendasikan oleh WHO untuk imunisasi post-exposure, satu suntikan (1,0 mL) pada setiap hari ke-0, 3, 7, 14, 28, dan 90 secara IM dan mendapatkan HRIB (human rabies immunoglobulin) pada hari ke-0. Pasien yang belum pernah mendapatkan imunisasi tetanus, diberikan tetanus toxoid, dan bila perlu tetanus immunoglobulin.

Parameter penilaian efikasi adalah disease-free survival dan konsentrasi antibodi rabies pada hari ke-0, 7, 14, 28, 90, dan 100 yang diukur dengan menggunakan serum neutralization test (SMNT). Parameter penilaian keamanan adalah reaksi lokal (indurasi, bengkak, nyeri, eritema, gatal, dan lain-lain), dan reaksi unum (demam, meriang, sakit kepala) Pasien dimonitor selama 2 tahun.

Hasil studi menunjukkan berdasarkan data follow up 10-24 bulan, semua pasien (n=47) terbebas dari rabies. Hasil pengukuran serum dari 28:stibjek menunjukkan nilai GMT pada hari ke-14 adalah 4,57 IU/mL Tingkat serokonversi (titer > 0,5 IU/mL) menunjukkan bahwa 96,2% subjek mencapai level serokonversi. Selama studi dilaporkan 8 reaksi lokal pada 6 subjek. Reaksi lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri pada tempat suntikan. Disebutkan tidak ada laporan efek imunosupresif dari penggunaan HRIG.

3. Study No. BI 1.061/7T-3011P-A

Studi ini bertujuan untuk menilai imunogenisitas vaksin rabies PCEC pada profilaksis pasca paparan dengan menggunakan regimen 2-1-1 dibandingkan dengan regimen konvensional 6 dosis pada vaksinasi primer dengan atau tanpa HRIG dan pada subjek yang telah mendapatkan imunisasi sebelumnya. Selain itu studi ini bertujuan untuk mengetahui toleransi vaksin rabies PCEC (Rabipur) dan HRIG (Berirab).

Studi ini merupakan studi fase III dengan disain open label, randomized, control trial. Subjek yang ikut dalam studi adalah subjek yang terkena gigitan hewan rabies dan tidak menunjukkan kondisi-kondisi yaitu memiliki penyakit akut dan kronis, terapi kortikoid selama studi atau dalam 6 minggu sebelum memasuki studi, terapi imunosupresif selain kortikoid selama studi atau pada anamnesis pasien. Subjek yang memenuhi kriteria tersebut diacak untuk masuk ke dalam kelompok sebagai berikut:

- Kelompok 1 (N=26): regimen 2-1-1 + HRIG (vaksin diberikan hari ke-0, 7, dan 21; dan HIRG diberikan hari ke-0)
- Kelompok 2 (N=29): regimen 2-1-1 tanpa HRIG (vaksin diberikan hari ke-0, 7, dan 21)
- Kelompok 3 (N=11): regimen konvensional + HRIG (vaksin diberikan hari ke-0, 3, 7, 14, 28 dan 90; dan HIRG diberikan hari ke-0)
- Kelompok 4 (N=21): regimen konvensional tanpa HRIG (vaksin diberikan hari ke 0, 3, 7, 14, 28 dan 90).

Hasil pengukuran terhadap titer antibodi menunjukkan peningkatan titer antibodi pada kedua kelompok mulai hari ke 14 hingga hari ke 56, namun titer antibodi tersebut menurun pada hari ke-180. Imunogenisitas vaksin rabies PCEC (rabipur) pada profilaksis pasca paparan dengan menggunakan regimen 2-1-1 sebanding dengan regimen konvensional dengan atau tanpa HRIG. Profil keamanan dapat ditoleransi dengan AE sistemik yang dilaporkan adalah demam dan asthenia, sedangkan AE lokal yang dilaporkan adalah reaksi pada tempat suntikan. Semua AE yang dilaporkan tersebut bersifat ringan.

4. Studi no BI 1.061/7T-304RA

Studi bertujuan untuk melihat non-inferioritas antara Rabipur vs Verorab yang diberikan intradermal dengan regimen Thailand Red Cross. Selain itu, studi bertujuan membandingkan konsentrasi antibodi, proporsi subjek seropositif, survival experience, dan keamanan.

Studi ini merupakan studi fase III dengan disain multisenter (2 senter), kontrol, terstratifikasi, teracak, dan tersamar dengan 3 kelompok paralel vaksinasi. Kriteria inklusi yaitu subjek pria dan wanita yang diduga atau dipastikan kontak dengan hewan rabies dalam 72 jam (bila tergigit pada wajah, tangan, leher dan jari kontak harus kurang dari 24 jam), dan menandatangani informed consent. Jumlah subjek 221.

Subjek yang mengikuti studi dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- Kelompok 1 (N=76): mendapatkan vaksin Rabipur ID dosis 0,1 mL dengan regimen 2 dosis untuk setiap hari ke- 0, 3, dan 7; dan 1 dosis untuk hari ke- 30 dan 90.
- Kelompok 2 (N=74): mendapatkan vaksin Verorab ID dosis 0,1 mL dengan regimen 2 dosis untuk setiap hari ke- 0, 3, dan 7; dan 1 dosis untuk hari ke- 30 dan 90.
- Kelompok 3 (N=53): mendapatkan vaksin Rabipur IM dosis 1,0 ml. dengan regimen 1 dosis untuk setiap hari ke- 0, 3, 7, 14, 30, 90.

Hasil pengukuran terhadap titer antibodi rabies menunjukkan bahwa nilai GMT pada kelompok yang mendapatkan vaksin Rabipur ID sebanding dengan pada kelompok yang mendapatkan vaksin rabies pembanding (Verorab) dengan dosis dan rute pemberian yang sama. Nilai GMT pada kelompok yang mendapatkan vaksin dengan rute pemberian IM terlihat lebih kecil dibandingkan pada rute pemberian ID, namun tingkat seroproteksi sebanding.

Kejadian efek samping lebih kecil pada pemberian IM dibanding ID, namun secara keseluruhan dapat ditoleransi.

5. Study No. BI 1.061/8USA201RA

Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas Rabipur dibandingkan dengan Verorab pada dosis standar dengan rute pemberian ID dan IM. Studi ini merupakan studi fase III dengan disain single blind, randomized; parallel group, control trial. Subjek dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok untuk mendapatkan vaksin Rabipur IM 1,0.mL; vaksin Rabipur ID 0,1 mL ; vaksin Verorab IM 1,0 mL; dan vaksin Verorab ID 0,1 mL. Kriteria inklusi yaitu subjek sehat berusia 18 tahun atau lebih, belum pernah mendapatkan vaksinasi rabies sebelumnya, tidak memiliki gangguan imunosupresif atau mendapatkan terapi yang dapat mempengaruhi peningkatan antibodi.

Vaksin Rabipur IM dosis 0,1 mL menunjukkan profil imunogenisitas yang sebanding dengan Verorab dengan dosis dan rute pemberian yang sama. Pemberian vaksin melalui rute ID juga menunjukkan profil imunogenisitas yang baik hingga 90 hari namun terlihat lebih rendah dibandingkan rute pemberian IM.

Pemberian vaksinasi booster setelah 2 tahun dapat meningkatkan kembali imunogenisitas terhadap rabies, namun pada hasil pengukuran 1 tahun titer antibodi sudah sangat rendah.

Profil keamanan vaksin Rabipur sebanding dengan vaksin pembanding. Tidak ada laporan kematian dan SAE selama studi. AE lokal yang terbanyak dilaporkan adalah nyeri dan inflamasi pada lokasi penyuntikan, sedangkan AE sistemik yaitu sakit kepala, myalgia, demam nausea.

6. Study No. M49P1

Tujuan utama dari studi ini adalah untuk melihat non inferioritas vaksin Rabipur yang dibuat di India terhadap vaksin Rabipur yang dibuat di Jerman. Studi juga bertujuan menunjukkan konsistensi lot vaksin Rabipur India. Studi ini merupakan studi fase IV dengan disain multicenter, single-blind controlled randomized trial.

Hasil studi menunjukkan vaksin Rabipur yang dibuat oleh Chiron Behring India menunjukkan profil imunogenisitas dan keamanan yang sebanding dengan vaksin Rabipur yang dibuat oleh Chiron Behring Jerman. Konsistensi lot dalam hal titer antibodi rabies dapat ditunjukkan.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Post-exposure

Profil imunogenisitas vaksin Rabipur yang diberikan melalui rute IM maupun ID sebanding dengan vaksin pembanding (Verorab) yang diberikan melalui rute yang sama, namun data imunogenisitas hanya sampai satu tahun dimana titer antibodi pada 1 tahun sudah turun namun masih di atas level proteksi (0,5 IU/mL).

2. Pre-exposure

Profil imunogenisitas vaksin Rabipur yang diberikan melalui rute IM maupun ID sebanding dengan vaksin pembanding (Verorab) yang diberikan melalui rute yang sama, namun data imunogenisitas hanya sampai satu tahun dimana titer antibodi pada 1 tahun sudah turun hingga di bawah level proteksi (0,5 IU/mL).

3. Booster

- a. Titer antibodi satu tahun setelah vaksinasi primer sudah turun mendekati batas proteksi untuk pemberian rute IM bahkan untuk pemberian rute ID titer antibodi pada 1 tahun sudah di bawah batas proteksi.

- b. Hasil titer antibodi pada dua tahun (pre-booster) terlihat sudah sangat rendah dan sebagian titer antibodinya sudah berada di bawah batas proteksi.
 - c. Hasil titer antibodi pada dua tahun (pree booster) terlihat sudah sangat rendah dan sebagian titer antibodinya berada di bawah batas proteksi.
4. Profil imunogenisitas dan keamanan yang sebanding dengan vaksin Rabipur yang dibuat oleh Chiron Behring Jerman.
 5. Uji konsistensi bets menunjukkan bahwa tiga bets vaksin Rabipur produksi Chiron Behring India memberikan hasil yang konsisten antar bets dalam titer antibodi Rabies. Profil keamanan menunjukkan hasil yang konsisten.
 6. Profil imunogenisitas dan keamanan yang sebanding dengan vaksin Rabipur yang dibuat oleh Chiron Behring Jerman. Konsistensi lot dalam hal titer antibodi rabies dapat ditunjukkan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Rabipur merupakan vaksin yang mengandung inactivated rabies virus (Flury LEP). Vaksin diajukan untuk perlindungan terhadap rabies pre exposure dan post exposure dan mengandung 1 dosis dalam tiap vial nya.

Di Indonesia, penyakit ini endemis di 24 propinsi di Indonesia, dengan kasus Lyssa (rabies pada manusia) tertinggi adalah Provinsi Bali, Sumatera Utara, Maluku, NTT. Sedangkan 9 provinsi lainnya masih dinyatakan sebagai daerah bebas rabies yaitu Provinsi Bangka Belitung, Kalimantan Barat, DKI Jakarta, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Jawa Timur, NTB, Papua dan Papua Barat.

Saat ini sudah terdaftar vaksin Rabies lain (Verorab) namun belum memenuhi kebutuhan nasional.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif 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 bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Masa kadaluarsa produk hingga 12 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 Rabipur memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Profil imunogenisitas vaksin Rabipur yang diberikan melalui rute IM maupun ID sebanding dengan vaksin pembanding (Verorab) yang diberikan melalui rute yang sama, untuk jadwal pre dan post exposure.
 - b. Ketiga lot vaksin konsisten dalam hal respon imunogenisitas dan keamanan.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efek samping lokal yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri dan indurasi di tempat suntikan .
 - b. Efek samping sistemik yang paling sering dilaporkan yaitu sakit kepala, myalgia, fatigue, demam.
 - c. Titer antibodi menurun mulai dari 6 bulan setelah vaksinasi primer, karena itu pemberian booster dianjurkan 6 bulan sampai 1 tahun setelah vaksinasi primer.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Belum ada data terkait transmisi melalui ASI, karena itu diperlukan perhatian penggunaan pada ibu menyusui.
 - b. Penggunaan pada ibu hamil harus dilakukan dengan hati-hati karena data keamanan terbatas.
 - c. Tidak ada data penggunaan pada subjek immunocompromised.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Rabipur menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan Rabies. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada issue keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Rabipur lebih besar dari risikonya,

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Rabipur diterima dengan **indikasi dan perbaikan posologi pada bagian *booster dose*** sebagai berikut:

Indication

Active immunisation against rabies.

Pre-exposure immunisation

Particularly recommended for veterinarians, veterinary students, animal keepers, hunters, forestry worker, animal handlers, butchers, personnel in rabies research laboratory etc, or prior to visits to area in which rabies is endemic.

Post exposure treatment

Posology :

[...]

Antibody titers have already decreased below protection level in one year after primary vaccination.

Therefore it is recommended to have booster vaccination for pre-exposure between 6 months and 1 year after primary vaccination.

[...]

Lampiran 1. Posologi yang diajukan

The Recommended single dose is 1 mL. The vaccine must be given by intramuscular injection into deltoid muscle or into the anterolateral region of the thigh in small children. It must not be given by intragluteal injection. Do not administer by intravascular injection.

Pre-exposure Prophylaxis

One immunisation (1 mL) on days 0, 7 and 21 or 28.

Booster doses

International recommendation (WHO ACIP) are as follows:

- *For persons at continuous risk, evaluate the rabies virus neutralizing antibody by Rapid Focus-Fluorescent Inhibition Test (RFFIT) every 6-month.*
- *For persons at frequent risk, the WHO recommends antibody titre estimations every year whereas the ACIP advocates testing every 2 years.*

If titres are below 0.5 IU/mL at any time, one booster dose should be administered.

Considering the long term satisfactory antibody titres observed with Rabipur, if serological test cannot be conducted due to cost considerations or inaccessible medical facilities, a booster dose one year after primary immunisation followed by one dose every 5 years would be advisable.

Post-exposure immunisation.

Unimmunised or incompletely immunised individuals: one single dose of vaccine on days 0,3,7,14,28 (5-dose schedule).

As an alternative to the above mentioned schedule the WHO also recommends the abbreviated multisite schedule the 2-1-1 regimen.

Previously fully immunised individuals : patients who have previously received a complete course of primary vaccination (pre-and post-exposure) should receive 2 doses of Rabipur, one of each of day 0 and 3 respectively.

Immunocompromised persons: patients receiving immunosuppressive therapy or who have congenital or acquired immunodeficiency, must be vaccinated on each of the days 0,3,7, 14, 28. Additionally the initial immunisation dose (day 0) should be doubled with a single dose of vaccine being administered as soon as possible after exposure into each of the right and left deltoid muscles, or in small children, into the anterolateral region of each of the right and left thighs.

Intradermal schedule.

Dosage and administration (post exposure):

One i.d. dose comprised of 0,1 mL of the total reconstituted vaccine, is to be administered in the upper arm, over the deltoid.

Non-vaccinated individuals

The 2-site intradermal method (2-2-0-1-1) also known as the TRC schedule is recommended:

- *One i.d injection of 0.1 mL over each left and right deltoid on days 0,3,7*
- *. One i.d injection of 0.1 mL at a single site on upper arm (deltoid) on day 28 (or 30) and day 90. (Alternatively, the i.d injection for day 90 can be administered as a second dose on day 28 (or 30). This schedule is the updated TRC regimen (2-2-2-0-2).*

The 8-site intradermal (Oxford) regimen (8-0-4-0-1-1) is recommended.

- *One i.d injection of 0.1 mL at each of the following 8 sites : the left and right deltoids, lateral thighs, suprascapular region and lower quadrants of the abdomen on day 0.*
- *One i.d injection of 0.1 mL at each of 4 sites: the left and right deltoids and lateral thighs on day 7.*
- *One i.d injection of 0.1 mL at a single site on upper arm (deltoid) on day 28 and day 90.*

Fully vaccinated individuals (see above definition):

Immediate booster injection of a single dose of 0.1 mL on days 0/3.