

## Public Assessment Report

### Vaksin nOPV2

#### INFORMASI PRODUK

Nama obat jadi	:	Vaksin nOPV2
Bentuk Sediaan	:	Suspensi untuk oral drop
Zat aktif	:	Live attenuated poliomyelitis virus type 2 (modified sabin strain) $\geq 10^{5.0}$ CCID50/dose
Kemasan	:	Box contains 50 vials@ 2 mL ((20 doses), with 50 droppers blistered and packed in separate box
Pendaftar	:	PT. Bio Farma
Produsen	:	PT. Bio Farma
Kategori	:	Produk Biologi Baru
Registrasi	:	
Indikasi yang diajukan	:	<i>Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) is indicated for active immunization in all age groups for emergency use in response to outbreaks caused by Type 2 poliomyelitis virus when and where it is required by the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) or WHO.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) is indicated for active immunization in all age groups and must only be administered orally. Two drops (0.1 mL containing <math>\geq 105.0</math> CCID50) are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser.</i> <i>Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) must only be administered orally. Two drops are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser. Care should be taken not to contaminate a multidose dropper of the vaccine with saliva. Should contact occur, vial should not be used for subsequent dosing.</i> <i>Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C)</i>

#### PENGANTAR

Dalam rangka eradicasi polio, telah dilakukan switching vaksinasi polio dari semula menggunakan Oral Polio Vaksin (OPV) menjadi Inactivated Polio Vaccine (IPV). Vaksin OPV diduga dapat menimbulkan circulating vaccine derived poliovirus (cVDPV) karena secara genetik tidak stabil. Proses switching ini dilakukan bertahap dimulai dengan menggantikan OPV tipe 2 yang merupakan tipe yang paling besar virulensnya. Namun sampai saat ini coverage vaksinasi IPV global belum mencukupi. Berdasarkan data dari WHO, masih terdapat outbreak polio di beberapa negara global dan angkanya kian meningkat setiap tahunnya.

PT. Bio Farma berkerjasama dengan PATH dan Bill Melinda Gates mengembangkan vaksin novel Oral Polio tipe 2. Vaksin nOPV2 merupakan vaksin yang dibuat modifikasi genetik virus polio tipe 2 strain Sabin yang dimiliki oleh Bio Farma. vaksin nOPV2 produksi Bio Farma akan digunakan untuk mengatasi outbreak polio tipe 2 di global.

Saat ini pengembangan vaksin nOPV2 baru sampai tahap studi klinik Fase 2. Namun, karena kasus outbreak polio kian meningkat, maka vaksin nOPV2 saat ini sedang didaftarkan untuk proses Emergency Use Licensing di WHO. Mengingat Bio Farma merupakan produsen vaksin di Indonesia, maka WHO PQ

bekerja sama dengan Badan POM untuk mengevaluasi vaksin nOPV2.

Mengingat vaksin nOPV2 merupakan vaksin baru maka evaluasi difokuskan pada data khasiat keamanan dari non klinik dan klinik.

## ASPEK MUTU

### Zat Aktif

Zat aktif dari nOPV2 adalah *monovalent bulk* dari *novel poliomyelitis virus type 2* yang mengandung virus polio serotype 2 yang dilemahkan turunan dari *modified Sabin-2 infectious cDNA clone*. *Monovalent bulk* nOPV2 diproduksi oleh PT Bio Farma, Bandung dan untuk produksi & pengujian *master seed virus* dan *working seed virus* untuk *poliomyelitis virus type 2* di Intravacc, Belanda, sedangkan produksi & pengujian *master cell bank* dan *working cell bank* untuk sel vero di BioReliance Ltd., UK.

Secara garis besar, sebelum proses pembuatan *monovalent bulk* nOPV2, dilakukan persiapan kultur sel vero hingga spesifikasi tertentu kemudian *working seed virus* nOPV2 diinokulasi ke dalam sel vero hingga didapatkan *virus culture fluids* (VCF). VCF kemudian difiltrasi dengan filter ukuran 0,45 mcm dan dikumpulkan dalam suatu kemasan ukuran 200 L sebagai *single harvest* dan dilakukan sejumlah pengujian. Proses pembuatan *monovalent bulk* nOPV2 dilakukan dengan memfiltrasi *single harvest* melalui filter ukuran 0,22 mcm. Pengujian dilakukan sebelum dan setelah proses filtrasi. Hasil filtrasi ini disebut sebagai *monovalent bulk* nOPV2 yang kemudian dikumpulkan dalam kemasan ukuran 1 L atau 2L dan segera disimpan pada suhu  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ . Ukuran bets zat aktif skala produksi adalah sebesar 160-200 L. Validasi proses pembuatan zat aktif telah dilakukan dengan menggunakan 3 (tiga) bets zat aktif skala produksi dengan hasil yang memenuhi syarat sesuai parameter validasi yang ditetapkan.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan dan hasil analisis bets pada 3 (tiga) bets zat aktif skala produksi telah dilakukan dengan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Sistem kemasan zat aktif yang digunakan juga telah memenuhi syarat, terutama untuk pengujian kompatibilitas dan *leachable/extractable*. Sesuai data stabilitas, zat aktif ini stabil hingga kondisi penyimpanan 12 bulan pada suhu  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .

### Produk Jadi

Zat aktif kemudian diformulasi dengan berbagai eksipien hingga menjadi produk jadi Vaksin nOPV2. Proses pembuatan produk jadi dilakukan oleh PT Bio Farma, Bandung, begitu pula dengan proses pengujian produk jadi. Komponen yang digunakan dalam produk jadi ini adalah *live attenuated novel poliomyelitis virus type 2*, sukrosa, asam asetat, NaHCO<sub>3</sub>, dan *Basal Medium Eagle* (BME).

Ukuran bets skala produksi produk jadi Vaksin nOPV2 adalah sebesar 400 L. Studi validasi proses pembuatan produk jadi Vaksin nOPV2 telah dilakukan dengan menggunakan 3 (tiga) bets produk jadi skala produksi dengan hasil yang memenuhi syarat sesuai parameter validasi yang ditetapkan. Begitu pula dengan hasil validasi *media fill*. Spesifikasi produk jadi Vaksin nOPV2 telah ditetapkan dan hasil analisis bets pada 3 (tiga) bets produk jadi Vaksin nOPV2 skala produksi telah dilakukan dengan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Sistem kemasan produk jadi Vaksin nOPV2 yang digunakan juga telah memenuhi syarat, terutama untuk pengujian kompatibilitas dan *leachable/extractable*. Sesuai data stabilitas, produk jadi Vaksin nOPV2 stabil hingga kondisi penyimpanan 12 bulan pada suhu -25 hingga -20 $^{\circ}\text{C}$ .

### Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

## ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN STUDI NONKLINIK

Studi nonklinik tidak dilakukan dikarenakan terbatasnya hewan uji, profil nOPV2 diamati dengan NGS, serta uji neurovirulensi tikus dan monyet, studi non-toksikologi nOPV2 terbatas untuk menetapkan keamanan produk vaksin sebelum memulai pengembangan klinik nOPV2. Studi toksikologi tidak dipersyaratkan oleh *National Regularoty Authorities* di negara tempat uji klinis nOPV2 dilakukan.

Ringkasan studi non toksikologi dilakukan pada nOPV2 sebagai berikut:

- Kekurangan hewan uji yang relevan untuk *oral poliovirus infection* dan toksikologi pada dosis manusia yang relevan.
- Implikasi etis dari melakukan studi pada hewan seperti tidak menyediakan data atau *insight* yang bermanfaat.
- Kekuatan data neurovirulensi tersedia pada penelitian dan GMP *seed virus* begitu juga pada GMP *bulk*.
- Kemiripan nOPV2 dengan Sabin-2 dimana telah digunakan selama decade dan tersedia dengan baik profil keamannya.

## STUDI KLINIK

### Studi M4a

Tujuan dari studi M4a adalah untuk mengevaluasi keamanan, pelepasan virus (termasuk subset untuk neurovirulensi virus gudang), imunogenisitas dan stabilitas genetik Kandidat 1 dan Kandidat 2 dari nOPV2. Disain studi single-center blinded randomisasi menggunakan 30 subyek dewasa sehat (usia 21-50 tahun) yang sebelumnya hanya mendapatkan vaksinasi IPV.

Hasil :

- Tidak ada *SAE* yang dilaporkan. *severe AE* 40% subyek pada kandidat 1 dan 60% subyek kandidat 2. *severe AE* kandidat sebagai berikut: *increased blood creatinine phosphokinase* (6 subyek) diikuti *increase aspartate aminotransferase* (1 subyek) dan *headache* (1 subyek), tidak ada informasi kausalitas *severe AE headache*.
- Semua subjek sudah memiliki GMT di atas tingkat seroprotektif pada awal. Pemberian nOPV2 kandidat 1 dapat meningkatkan GMT sebesar 7,3 kali pada hari ke 28 setelah vaksinasi.
- Peak shedding levels adalah 5,34 log<sub>10</sub> (CCID50/g) pada subyek 2 hari setelah menerima nOPV2-1. Peak levels 5,0 log<sub>10</sub> (CCID50/g) diamati pada 7 subyek setelah nOPV2-c1, tetapi tidak ada subject shed jumlah virus ini selama lebih dari 2 hari.
- Tidak ada mutasi reverting pada situs utama atenuasi (domain V) yang analog dengan reversi domain V A481G pada Sabin-2. Terdapat mutase pada site atenuasi sekunder yang tidak terproteksi, VP1-143, dengan tingkat yang sama dengan yang diamati dengan Sabin OPV2.

### Studi M4

Tujuan dari studi ini untuk membandingkan keamanan dan imunogenisitas kandidat 1 dan kandidat 2 nOPV2 yang sebelumnya menerima OPV/IPV dengan kontrol historis Sabin OPV, serta untuk menilai viral shedding dan stabilitas genetik pelepasan virus. Disain studi *multicenter, partial blind, placebo-controlled, randomized* pada 200 subyek dewasa sehat yang divaksinasi OPV dan pada 48 hingga 132 subyek dewasa hanya divaksinasi IPV (18-50 tahun).

- Tidak ada Serius adverse event yang related dengan vaksin.
- Solicited AE kelompok nOPV2 lebih tinggi dibandingkan kelompok mOPV2, headache, fatigue, diarrhea dan abdominal pain sebagai mild hingga moderate severity.
- Unsolicited AE related nOPV2 adalah gastrointestinal disorders (24%), nervous system disorders (6%), musculoskeletal & connective tissue disorders (6%) and respiratory disorders (6%) and comparable dengan placebo.
- Tidak ada perbedaan persentase yang signifikan antara subjek dengan tingkat seroprotektif pada baseline antara nOPV2 kandidat 1 dengan mOPV2. Namun, tampaknya hamper semua subjek

telah mencapai tingkat seropositif pada awal (97% subjek mOPV2 dan 99% subjek kandidat nOPV2 1).

- Kenaikan titer neutralization dalam nOPV2 kandidat 1 lebih tinggi dari pada kelompok mOPV2 ( $>4,5$  kali pada nOPV2-c1 dan 3,6 kali dalam mOPV2). Ini konsisten dengan kenaikan GMT (17,9 kali dalam nOPV2-c1 dan 3,8 kali dalam mOPV2).
- GMT pada kelompok nOPV2 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan placebo.
- Puncak pelepasan virus terjadi pada Hari ke-7 pada kelompok nOPV2 dan pada Hari ke-8 pada kelompok mOPV2. Persentase subjek dengan Shedding Index Point (mean Log10CCID50/g) lebih tinggi pada kelompok nOPV2-C1 (94%) dibandingkan pada kelompok mOPV2 (58%).
- Persentase subyek dengan Shedding Index Point (mean Log10CCID50/g) lebih tinggi pada kelompok nOPV2-C1 (77%) dibandingkan dengan kelompok placebo (75%).
- Varian utama hadir dalam kandidat 1 virus dari subjek latar belakang IPV [mis. cre 5 tetap 123/179 varian di hari ke-8 EES; VP1-143 pada 66% (nilai gabungan dari varian yang ada di isolat EES) serta varian 55% cre5 pada 123/179 pada hari ke 21 EES] dikaitkan dengan 0% dan 10% kelumpuhan masing-masing pada tikus transgenik. Diperkirakan bahwa EES Hari ke- 21 dengan profil varian serupa (positif untuk 123/179 serta 459 varian, serta VP1-143 varian) akan menunjukkan tingkat kelumpuhan yang sama rendahnya. EES lain tanpa perubahan di situs utama menunjukkan kelumpuhan 0%.

### **Studi M5**

Studi M5 adalah studi satu-pusat, multi-lokasi, penurunan usia, sebagian-acak. Dua kohort peserta yang berbeda direkrut: anak-anak sehat berusia 1 hingga  $<5$  tahun (dirujuk sebagai "Kohort A" atau "anak-anak" di seluruh laporan ini) dan bayi sehat dari 6 minggu usia (disebut sebagai "Kohort B" atau "bayi" di seluruh laporan).

### **Studi M2**

Studi M2 adalah studi multi-situs terbuka, acak, pusat tunggal, yang dirancang untuk berfungsi sebagai kontrol historis yang dihasilkan secara prospektif untuk studi M5. M2 secara bersamaan terdaftar anak sehat usia 1 sampai  $<5$  tahun (sebelumnya diimunisasi polio) dan sehat bayi dari usia 6 minggu. Sedangkan untuk M5, bayi diperbolehkan masuk ke fase aktif penelitian hanya jika mereka menerima 3 dosis bOPV dan 1 dosis IPV dalam kerangka studi M2.

Hasil cohort A dan B- Children and Infant:

- Serokonversi dan peningkatan ke baseline Nab serum tampak lebih rendah di nOPV2-c1 daripada di mOPV2. Membandingkan dosis rendah dan dosis tinggi nOPV2-c1 pada bayi, seroproteksi dan serokonversi serupa, Namun serokonversi dan peningkatan ke baseline serum Nab muncul lebih tinggi dalam dosis tinggi.
- Tak satu pun dari anak-anak dalam kelompok Studi M5 dan dalam kelompok studi M2 melaporkan Efek Serius. Reaksi. Efek samping terkait vaksinasi sebagian besar dilaporkan ringan (nOPV2-c1: 71,4% setelah dosis pertama dan 63,8% setelah dosis kedua; mOPV2: 74% setelah dosis pertama dan 48,9% setelah dosis kedua).
- Reaksi merugikan yang parah (kehilangan nafsu makan) dilaporkan pada satu subjek kelompok nOPV2 setelah menerima dosis ke-2. Peristiwa itu dikatakan diselesaikan tanpa gejala sisa pada hari yang sama. AE yang tidak diminta yang dilaporkan terlihat lebih tinggi pada kelompok nOPV2-c1 daripada pada kelompok mOPV2. Itu AE paling umum yang tidak diminta yang dilaporkan dalam nOPV2-c1 adalah influenza (51%), diare (18,4%), gastroenteritis (12,2%), rinitis alergi 12,2% dan tumbuh gigi (10,2%). Yang paling AE umum yang tidak diminta yang dilaporkan pada kelompok mOPV2 adalah influenza (48,0%), nasofaringitis (18,0%), demam (14,0%), batuk (14,0%) dan anemia (12,0%).
- Pelepasan virus lebih sering terjadi pada nOPV2-c1 daripada pada mOPV2. puncak dari shedding juga lebih tinggi dan lebih awal di nOPV2-c1 daripada di mOPV2.

- Pelepasan virus setelah dosis pertama pada bayi serupa sering terjadi pada nOPV2-c1 dan pada mOPV2. Shedding masih terjadi sampai hari ke 28, namun shedding lebih sedikit terjadi di kelompok nOPV2-c1 daripada di mOPV2.

### Evaluasi Khasiat dan Keamanan

1. Hasil studi klinik fase 1 M4a, vaksin nOPV2 dapat ditoleransi.
2. Hasil studi klinik 2 M4 pada subyek dewasa usia 18-50 tahun menunjukkan 100% seroprotection rate pada hari ke 28 setelah pemberian vaksin.
3. Hasil studi klinik fase 2 M5 pada anak 1-<5 tahun yang menunjukkan 100% seroprotection rate dan pada bayi usia 18 minggu menunjukkan seroprotection rate berkisar 91,8% - 93,7% pada hari ke 28 setelah pemberian vaksin.
4. Data studi klinik fase 3 untuk konfirmasi efikasi dan keamanan vaksin belum tersedia.
5. Vaksin nOPV3 sangat dibutuhkan untuk mengatasi outbreak polio, mengingat vaksin polio yang tersedia sekarang masing-masing ada keterbatasan penggunaan.

## PENILAIAN MANFAAT DAN RISIKO

### Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin polio oral (OPV) yang telah tersedia diduga dapat menimbulkan *circulating vaccine derived poliovirus* (cVDVP) karena secara genetik kurang stabil. Oleh karena itu, sebagai tahap awal proses *switching* penggunaan vaksin polio dalam rangka eradicasi polio, dilakukan modifikasi genetik pada strain virus OPV agar lebih stabil. Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) mengandung virus polio serotype-2 hidup yang dilemahkan yang berasal dari klon cDNA Sabin tipe-2 infeksius yang dimodifikasi dan diperbanyak dalam sel Vero. Saat ini di seluruh dunia belum ada vaksin poliomyelitis oral (OPV) yang dilakukan modifikasi genetik seperti vaksin nOPV2 ini.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, konsistensi proses dan hasil produksi telah ditunjukkan menggunakan 3 bents zat aktif dan 3 bents produk jadi skala produksi. Produksi zat aktif dan produk jadi nOPV2 juga 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*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin nOPV2 pada suhu -25°C hingga -20°C selama 12 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan, Vaksin nOPV2 memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

#### a. Efek yang menguntungkan:

1. Pada subyek dewasa sehat usia 18-50 tahun yang sebelumnya divaksinasi dengan OPV atau IPV, pemberian nOPV2 meningkatkan titer antibodi netralisasi sebesar >4,5 kali sedangkan kenaikan GMT antibodi netralisasi pada nOPV2 sebesar 17,9 kali, yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan placebo dan lebih tinggi dibandingkan kontrol historis mOPV. Selain itu, pemberian nOPV2 menghasilkan *seroprotection rate* sebesar 100%.
2. Pada subyek anak sehat usia 1 - <5 tahun yang sebelumnya divaksinasi dengan bOPV dan IPV, pemberian nOPV2 menghasilkan median titer antibodi netralisasi sebesar  $\geq 10,50$ , *seroconversion rate* sebesar 94,0% dan *seroprotection rate* sebesar 100% pada hari ke 28 setelah pemberian vaksin.
3. Pada subyek bayi sehat usia 18 minggu yang sebelumnya divaksinasi dengan bOPV dan IPV, pemberian nOPV2 menghasilkan kenaikan GMT antibodi netralisasi sebesar 35,0 – 41,8 kali, *seroconversion rate* sebesar 83,7% - 87,0% dan *seroprotection rate* sebesar 91,8% - 93,7% pada hari ke 28 setelah pemberian vaksin.
4. Tidak terjadi mutasi *reverting* pada situs utama atenuasi (domain V) yang analog dengan reversi domain V A481G pada Sabin-2.

b. Efek yang tidak menguntungkan

1. *AE solicited* pada bayi (usia 18 – 22 minggu) dan anak-anak (usia 1 - <5 tahun) yang menerima vaksinasi nOPV2 sebagian besar memiliki tingkat keparahan ringan atau sedang. AE ini meliputi tangisan abnormal (15%), mengantuk (7%), demam (11%), *irritability* (15%), kehilangan nafsu makan (11%), dan muntah (13%). AE yang parah dialami oleh 4 (1,2%) subjek, termasuk tangisan abnormal (0,3%), kehilangan nafsu makan (0,6%), mengantuk (0,3%) dan muntah (0,3%). Terdapat 3 kejadian *AE unsolicited* yang terkait dengan vaksinasi, yaitu 1 bayi dan 1 anak mengalami diare ringan (0,6%) dan 1 bayi (0,3%) mengalami nasofaringitis ringan.
2. *AE solicited* pada subyek dewasa sebagian besar berderajat ringan atau sedang yang sebagian besar terdiri dari nyeri perut, diare, kelelahan, dan sakit kepala. AE yang parah berupa sakit kepala (2,2%) dan mialgia (0,8%). *AE unsolicited* yang umum (>2%) yang dianggap terkait dengan vaksinasi adalah diare (5,3%) dan infeksi saluran pernapasan atas (2,3%). Peningkatan enzim asimtotik sementara (kreatin kinase, aspartat aminotransferase, alanin transaminase, tanpa perubahan pada bilirubin dan gamma-glutamiltransferase) umumnya diamati pada subjek dalam studi fase 1.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan

1. Belum tersedia data studi klinik fase 3 sebagai konfirmasi khasiat dan keamanan vaksin nOPV2, yang mencakup seluruh rentang usia sesuai indikasi yang diajukan.
2. Belum tersedia studi pada bayi baru lahir.
3. Belum tersedia data keamanan vaksin nOPV2 pada wanita hamil.
4. Belum tersedia data penggunaan vaksin nOPV2 bersamaan dengan vaksin lain.

### **Kesimpulan manfaat-risiko**

Data khasiat dan keamanan menunjukkan adanya efek yang menguntungkan dan efek yang tidak menguntungkan, dimana vaksin nOPV2 memberikan efek menguntungkan yang lebih signifikan dibandingkan efek tidak menguntungkan. Data uji klinik menunjukkan vaksin memberikan respon imun yang baik, dan dari data keamanan diketahui vaksin relatif aman dan dapat ditoleransi dengan mayoritas *adverse events* (AE) termasuk derajat ringan hingga sedang. Tidak ada efek samping serius yang ditimbulkan pasca pemberian vaksin nOPV2. Secara umum tidak terdapat permasalahan dengan aspek mutu maupun GMP. Dengan demikian, vaksin nOPV2 ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan polio tipe 2. Risiko penggunaan vaksin minimal dan dapat ditoleransi. Secara keseluruhan kajian risiko-manfaat menunjukkan hasil positif dan vaksin nOPV2 dapat digunakan untuk mendukung eradicasi polio pada kondisi wabah pandemi.

## **KEPUTUSAN**

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi nOPV2 terbatas pada kondisi wabah pandemi diterima dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

### **Indication**

*Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) is indicated for active immunization in all age groups for emergency use in response to outbreaks caused by Type 2 poliomyelitis virus when and where it is required by the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) or WHO.*

### **Posology and method of administration**

#### **Posology**

*Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) is indicated for active immunization in all age groups and must only be administered orally. Two drops (0.1 mL containing  $\geq 105.0$  CCID50) are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser.*

#### **Method of administration**

*Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) must only be administered orally. Two drops are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser. Care should be taken not to contaminate a multidose dropper of the vaccine with saliva. Should contact occur, vial should not be used for subsequent dosing. Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C.*