

Public Assessment Report
Stamaril Pasteur

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Stamaril Pasteur
Bentuk sediaan	:	Serbuk Injeksi dan Pelarut
Zat aktif	:	Live Attenuated Yellow Fever Virus (17D/AB237 \geq 1000 Mouse LD50)
Kemasan	:	Dus, 1 Vial @ 1 Dosis + 1 Prefilled Syringe Pelarut @ 0,5 MI
Pendaftar	:	PT Aventis Pharma
Produsen	:	Sanofi Pasteur SA, Lyon, Perancis
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru – Vaksin Baru
Indikasi yang diajukan	:	<i>Prevention of yellow fever</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>Subcutaneous or intramuscular route. Vaccination against yellow fever comprises a single, sc or im injection of 0,5 ml reconstituted vaccine. The vaccination schedule is the same in children and adults. A booster injection is recommended every 10 years</i>

PENGANTAR

Stamaril mengandung strain 17 D dengan titer \geq 1000 mouse LD50, yang merupakan strain dan titer sesuai anjuran WHO. Stamaril telah terdaftar di banyak negara yaitu Perancis, US, Australia, UK, Irlandia, Netherland, Canada, Belgia, Finlandia, Denmark, Jerman, Norwegia, Chile, Itali, Swiss, Swedia, South Africa, Malaysia, Singapura, United Arab Emirates, dan Turkey.

ASPEK MUTU

Vaksin stamaril pasteur terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut, setiap dosis 0,5 mL vaksin yang dilarutkan mengandung suspensi injeksi dalam vaksin yellow fever strain 17D yang dilemahkan. Stamaril dalam bentuk bubuk homogen berwarna krem hingga oranye, yang setelah dilarutkan dengan larutan natrium klorida (larutan jernih dan tidak berwarna) membentuk suspensi berwarna krem hingga merah muda, kurang lebih berwarna putih.

Zat tambahan yang digunakan adalah alanine, calcium chloride dihydrate, disodium phosphate dihydrate, histidine monohydrochloride, lactose monohydrate, magnesium sulfate heptahydrate, monobasic potassium phosphate, potassium chloride, sodium chloride (buffering agent), sorbitol, sodium chloride (tonicity agent) dan water for injections dikemas dalam vial dengan besar kemasan Dus, 1 Vial @ 1 Dosis + 1 Prefilled Syringe Pelarut @ 0,5 MI disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat aktif

Vaksin Stamaril Pasteur mengandung zat aktif Live Attenuated Yellow Fever Virus (17D/AB237 \geq 1000 Mouse LD50 yang terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Vaksin Stamaril Pasteur diproduksi oleh Sanofi Pasteur SA, Lyon, Perancis, Proses produksi secara umum terdiri atas Formulasi, Pengisian, Labeling, Pengemasan dan Penyimpanan 2°C-8°C. 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 proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan 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 hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi Vaksin Stamaril Pasteur mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN STUDI NON KLINIK

Studi non klinik dilakukan pada hewan 39 ekor *rhesus monkey* (macaca Mulatta). Hewan dibagi menjadi 4 kelompok, kelompok 1 (6 ekor) sebagai kontrol (chicken embryo control tissue), kelompok 2 diberi vaksin YF reference, kelompok 3 diberi vaksin YF betas P5070, kelompok 4 diberi vaksin YF betas P5095 (masing-masing kelompok 11 ekor). Dosis yang diberikan masing-masing 0,25 ml, diberikan secara injeksi pada left frontal lobe. Pengamatan klinik selama 30 hari.

Dari hasil pengamatan tidak ada hewan coba yang mati dan tanda-tanda ensefalitis berat setelah 30 hari. Tidak terjadi penurunan bobot badan. Pada semua kelompok hewan mengalami peningkatan suhu tubuh sementara. Satu hewan coba (kelompok 3) mengalami konvulsi karena suhu tubuh tinggi dan setelah dilakukan necropsy tidak terjadi abnormal pada SSP atau meningitis.

STUDI KLINIK

Terdapat 13 (tiga belas) studi yang diserahkan meliputi :

1. Studi “*Amaril pasteur heat-stable leucosis-free yellow fever vaccine single dose*” dengan tujuan untuk melihat toleransi vaksin;
2. Studi “*Reactions to Vaccination Against Yellow Fever dipublikasi pada Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique vol 79, 1986*” dengan tujuan untuk mengevaluasi reaktogenisitas vaksin pada traveller sehat;
3. Studi “*Serological response of human subject to vaccination with IPP (Institut Pasteur Production) stabilised 17D Yellow Fever Vaccine*” dengan tujuan untuk menilai imunogenisitas vaksin;
4. Studi “*Thermostability and efficacy in the field of a new stabilized Yellow Fever virus vaccine. Dipublikasikan dalam Vaccine, vol 3, September 1985*” dengan tujuan untuk menilai stabilitas dan efikasi vaksin YF setelah disimpan pada suhu 10°C;
5. Studi “*Evaluation of l'Institut Pasteur Stabilized Yellow Fever Vaccine in international Travellers dipublikasi pada Journal Biol. Standard, vol 14, 1986*” dengan tujuan untuk menilai toleransi dan efikasi vaksin yellow fever termostabil (TYF), membandingkan efikasi vaksin TYF dengan vaksin yellow fever standar (thermolabil) dan membandingkan efikasi vaksin yellow fever standar yang digunakan bersamaan dengan vaksin difteri, tetanus, polio, kolera oral.
6. Studi “*study of Amaril Pasteur head-stabel Leucosis free yellow fever vaccine*” bertujuan untuk mengetahui respon serologik dari dosis tunggal stamaril;
7. studi “*study comparative clinical study of a new 17D Thermostable yellow fever vaccine*” dipublikasikan dalam vaccine vol 4, pada September 1986. bertujuan membandingkan keamanan dan imunogenisitas thermostable YF vaccine dengan YF vaccine standar (thermolabil);
8. Studi “*A comparative study to Evaluate the safety and imunogenicity of a new 17D thermostable yellow fever vaccine*”, bertujuan untuk membandingkan imunogenisitas dan reaktogenisitas dari 2 vaksin 17D thermostable yellow fever di wilayah UK;
9. Studi “*Randomised trial comparing imunogenicity and tolerance of pasteur merieux and wellcome 17D yellow fever vaccine*”, bertujuan untuk melihat seroconversion rate setelah pemberian vaksin pasteur yellow fever (PYF) pada hari ke 28 (+_3);
10. Studi “*Safety and Immunogenicity of the stabilized yellow fever vaccine*”, bertujuan untuk membuktikan keamanan dan imunogenisitas dari vaksin pada subyek dewasa muda;
11. Studi “*Clinical study of 3 lots of unidose stabilized yellow fever vaccine*”, bertujuan untuk membandingkan keamanan dan imunogenisitas dari 3 lot unidose stabilized yellow fever vaccine (17D) pada dewasa muda;
12. Studi “*Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunozation with 17D yellow fever vaccine*” dipublikasi pada Bulletin WHO vol 59 (6) 895-900 tahun 1981, bertujuan untuk mengetahui efikasi stamaril setelah 30-35 Tahun sejak pemberian dosis pertama;
13. Studi “*Simultaneous injection of plasma-derived of recombinant hepatitis B vaccine with yellow fever and killed polio vaccines*” dipublikasi pada vaccine vol 13 Tahun 1995, bertujuan untuk mengetahui keamanan dan efikasi pemberian vaksin yellow fever bersamaan dengan vaksin HB dan vaksin polio.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut :

Dirilis oleh BPOM 3 Mei 2010

1. Studi yang diserahkan menunjukkan bahwa vaksin Stamaril Pasteur relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik serta imunogenik
2. Data manfaat dan keamanan dari 3 consecutive batches menunjang konsistensi vaksin Stamaril Pasteur
3. Mengingat informasi pada guidance WHO tentang International travel and health dimana vaksin diberikan pada orang yang akan bepergian ke daerah endemik, tidak diberikan pada orang yang tidak beresiko terpapar infeksi YF, booster diberikan 10 tahun setelah dosis pertama, tidak boleh diberikan pada bayi usia < 9 bulan dan pada Studi 13 vaksin diberikan pada bayi usia 9 bulan, maka indikasi dan posologi yang diajukan perlu diperbaiki sesuai informasi tersebut.
4. Antibodi yellow fever dapat bertahan 30-35 tahun.
5. Stamaril dapat diberikan bersama vaksin polio, campak dan hepatitis B

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin stamaril pasteur terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut, setiap dosis 0,5 mL vaksin yang dilarutkan mengandung suspensi injeksi dalam vaksin yellow fever termostabil strain 17D disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi stamaril pasteur 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 selama 36 Bulan.

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

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Vaksin Stamaril Pasteur relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik serta imunogenik
 - ii. Stamaril dapat diberikan bersama vaksin polio, campak dan hepatitis B
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Profil efek samping lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri di tempat suntikan.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah kelelahan, sakit kepala, myalgia, arthralgia, mual, muntah dan diare.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum ada data Keamanan pada anak-anak dibawah usia 10 tahun.
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:
Secara keseluruhan vaksin Stamaril Pasteur menunjukkan kemanfaatan dalam *Prevention of yellow fever*. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi **Stamaril Pasteur** dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Prevention of yellow fever.

Posology

Subcutaneous or intramuscular route

Vaccination against yellow fever comprises a single, sc or im injection of 0,5 ml reconstituted vaccine.

The vaccination schedule is the same in children and adults

A booster injection is recommended every 10 years

