

**Public Assessment Report
Havrix 720 Junior**

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Havrix 720 Junior
Bentuk sediaan	: Suspensi injeksi
Zat aktif	: Inactivated Hepatitis A Virus 720 ELISA Unit
Kemasan	: Dus, 1 Pre-Filled Syringe @ 0,5 mL (1 Dosis)
Pendaftar	: Smithkline Beecham Pharmaceuticals
Produsen	: Glaxosmithkline Biologicals Sa
Kategori Registrasi	: Registrasi Baru – Vaksin Baru
Indikasi yang diajukan	: <p><i>Havrix is indicated for active immunisation against hepatitis A virus (HAV) infection in subjects at risk of exposure to HAV.</i></p> <p><i>Havrix will not prevent hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus or other pathogens known to infect the liver.</i></p> <p><i>In areas of low to intermediate prevalence of hepatitis A, immunization with Havrix is particularly recommended in subjects who are, or will be, at increased risk of infection such as:</i></p> <p><i>Travellers. Persons travelling to areas where the prevalence of hepatitis A is high. These areas include Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America.</i></p> <p><i>Armed Forces. Armed Forces personnel who travel to higher endemicity areas or to areas where hygiene is poor have an increased risk of HAV infection. Active immunization is indicated for these individuals.</i></p> <p><i>Persons for whom hepatitis A is an occupational hazard or for whom there is an increased risk of transmission. These include employees in day-care centres, nursing, medical and paramedical personnel in hospitals and institutions, especially gastroenterology and paediatric units, sewage workers, food handlers, among others.</i></p> <p><i>Persons at increased risk due to their sexual behaviour. Homosexuals, persons with multiple sexual partners.</i></p> <p><i>Haemophiliacs.</i></p> <p><i>Abusers of Injectable Drugs.</i></p> <p><i>Contacts of Infected Persons. Since virus shedding of infected persons may occur for a prolonged period, active immunization of close contacts is recommended.</i></p> <p><i>Persons who require protection as part of hepatitis A outbreak control.</i></p> <p><i>Specific population groups known to have a higher incidence of hepatitis A. For example American Indians, Eskimos, recognised community-wide HAV epidemics.</i></p> <p><i>Subjects with chronic liver disease or who are at risk of developing chronic liver disease (e.g. Hepatitis B (HB) and Hepatitis C (HC) chronic carriers and alcohol abusers).</i></p> <p><i>In areas of intermediate to high prevalence of hepatitis A (eg Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America) susceptible individuals may be considered for active immunization.</i></p>
Posologi yang diajukan	: <p><i>Posology</i></p> <p><i>Primary vaccination</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Adults from age 19 years and onwards</i> <i>A single dose of Havrix 1440 Adult (1.0 mL suspension) is used for primary immunisation.</i> - <i>Children and adolescents from 1 year up to and including 18 years of age</i> <i>A single dose of Havrix 720 Junior (0.5 mL suspension) is used for primary immunisation.</i>

	<p><i>Booster vaccination</i> <i>After primary vaccination with either Havrix 1440 Adult or Havrix 720 Junior, a booster dose is recommended in order to ensure long term protection. This booster dose should be given at any time between 6 months and 5 years, but preferably between 6 and 12 months after the primary dose</i></p>
--	--

PENGANTAR

Havrix 720 Junior merupakan vaksin hepatitis A (HAV) yang mengandung *inactivated* hepatitis A virus 720 ELISA unit, diindikasikan untuk imunisasi aktif terhadap infeksi virus hepatitis A (HAV) pada subjek yang berisiko terpapar HAV.

Havrix 720 Junior tidak digunakan dalam pencegahan infeksi hepatitis yang disebabkan oleh agen lain seperti virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis E atau patogen lain yang diketahui dapat menginfeksi hati.

Di daerah dengan prevalensi hepatitis A yang rendah hingga sedang, imunisasi dengan Havrix 720 Junior sangat direkomendasikan pada subjek yang memiliki, atau akan memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi.

Havrix 720 Junior tidak boleh dicampur dengan vaksin atau imunoglobulin lain dalam jarum suntik yang sama.

ASPEK MUTU

Vaksin Havrix 720 Junior terdaftar dengan bentuk sediaan suspensi injeksi, setiap dosis 0,5 mL mengandung vaksin Hepatitis A virus 720 ELISA unit yang dilemahkan. Vaksin Havrix 720 Junior dalam bentuk suspensi cairan keruh, setelah penyimpanan, endapan putih halus dengan supernatan jernih tidak berwarna. Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.

Zat tambahan yang digunakan adalah aluminium hydroxide, *amino acids for injections*, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20, potassium chloride, sodium chloride, *water for injections* dikemas dalam *pre-filled syringe* dengan besar kemasan Dus, 1 *pre-filled syringe* @ 0,5 mL disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat aktif

Havrix 720 Junior mengandung *inactivated* hepatitis A virus 720 ELISA unit, yang terdaftar dengan bentuk suspensi injeksi. 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

Havrix 720 Junior diproduksi oleh Glaxosmithkline Biologicals SA. Proses produksi dari formulasi sampai dengan pengemasan serta *quality control* dilakukan di fasilitas Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart, Belgium. Proses produksi secara umum terdiri atas formulasi, pengisian, labeling, pengemasan dan penyimpanan pada suhu 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 relevan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Studi non klinik dilakukan pada percobaan 8 primata hewan tersebut dipaparkan pada *strain* hepatitis A heterolog dan divaksinasi 2 hari setelah terpapar. Hasil dari pengujian tersebut, studi non klinik Vaksinasi pasca paparan ini menghasilkan perlindungan terhadap semua hewan.

STUDI KLINIK

Dalam studi klinis, 99% vaksin mengalami serokonversi 30 hari setelah dosis pertama. Dalam sebagian studi klinis yang mempelajari kinetika respon imun, serokonversi dini dan cepat ditunjukkan setelah pemberian dosis tunggal pada 79% vaksin pada hari ke-13, 86,3% pada hari ke-15, 95,2% pada hari ke-17 dan 100% pada hari ke-19, yang mana lebih pendek dari rata-rata masa inkubasi hepatitis A (4 minggu). (lihat juga *Preclinical Safety Data*).

Efektivitas telah dievaluasi di berbagai wabah di berbagai negara (Alaska, Slovakia, Amerika Serikat, Inggris, Israel, dan Italia). Studi-studi ini menunjukkan bahwa vaksinasi berhasil menghentikan wabah. Cakupan vaksin sebesar 80% menyebabkan penghentian wabah dalam waktu 4 hingga 8 minggu.

Untuk memastikan perlindungan jangka panjang, dosis penguat harus diberikan antara 6 dan 12 bulan setelah dosis utama. Dalam uji klinis, hampir semua vaksin seropositif satu bulan setelah dosis *booster*.

Namun, jika dosis *booster* belum diberikan antara 6 dan 12 bulan setelah dosis primer, pemberian dosis *booster* ini dapat ditunda hingga 5 tahun. Dalam uji coba perbandingan, dosis *booster* yang diberikan hingga 5 tahun setelah dosis primer terbukti menginduksi tingkat antibodi yang sama dengan dosis *booster* yang diberikan antara 6 dan 12 bulan setelah dosis primer.

Persistensi titer antibodi hepatitis A dalam jangka panjang setelah 2 dosis yang diberikan dalam rentang waktu 6 hingga 12 bulan telah dievaluasi.

Data yang tersedia setelah 17 tahun memungkinkan prediksi bahwa setidaknya 95% dan 90% subjek akan tetap seropositif (>15 mIU/mL) masing-masing 30 dan 40 tahun setelah vaksinasi.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Havrix 720 Junior terdaftar dengan bentuk sediaan suspensi injeksi, setiap dosis 0,5 mL vaksin yang dilarutkan mengandung suspensi injeksi dalam vaksin hepatitis A virus 720 ELISA unit disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Havrix 720 Junior 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*.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Havrix 720 Junior memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

Vaksin Havrix 720 Junior untuk pencegahan hepatitis A pada:

- 1) orang dewasa dari usia 19 tahun dan seterusnya.
- 2) anak-anak dan remaja dari usia 1 tahun hingga dan termasuk 18 tahun.

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

- i. Profil efek samping yang paling sering dilaporkan adalah sakit kepala, pusing, diare, mual, muntah, nyeri dan kemerahan di tempat penyuntikan, kelelahan, dan demam (37,5°C)
- ii. Profil efek samping yang perlu menjadi perhatian namun jarang adalah hipoaesthesia, paraesthesia, gangguan pencernaan, gatal-gatal, mialgia, kekakuan muskuloskeletal dan menggigil.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan :

- i. Belum ada data Keamanan pada anak-anak dibawah usia dibawah 1 tahun.

d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan vaksin Havrix 720 Junior menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan pada infeksi hepatitis A. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada isu keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Havrix 720 Junior dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Havrix is indicated for active immunisation against hepatitis A virus (HAV) infection in subjects at risk of exposure to HAV.

Havrix will not prevent hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus or other pathogens known to infect the liver.

In areas of low to intermediate prevalence of hepatitis A, immunization with Havrix is particularly recommended in subjects who are, or will be, at increased risk of infection such as:

Travellers. Persons travelling to areas where the prevalence of hepatitis A is high. These areas include Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America.

Armed Forces. Armed Forces personnel who travel to higher endemicity areas or to areas where hygiene is poor have an increased risk of HAV infection. Active immunization is indicated for these individuals.

Persons for whom hepatitis A is an occupational hazard or for whom there is an increased risk of transmission. These include employees in day-care centres, nursing, medical and paramedical personnel in hospitals and institutions, especially gastroenterology and paediatric units, sewage workers, food handlers, among others.

Persons at increased risk due to their sexual behaviour. Homosexuals, persons with multiple sexual partners.

Haemophiliacs.

Abusers of Injectable Drugs.

Contacts of Infected Persons. Since virus shedding of infected persons may occur for a prolonged period, active immunization of close contacts is recommended.

Persons who require protection as part of hepatitis A outbreak control.

Specific population groups known to have a higher incidence of hepatitis A. For example American Indians, Eskimos, recognised community-wide HAV epidemics.

Subjects with chronic liver disease or who are at risk of developing chronic liver disease (e.g. Hepatitis B (HB) and Hepatitis C (HC) chronic carriers and alcohol abusers).

In areas of intermediate to high prevalence of hepatitis A (eg Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America) susceptible individuals may be considered for active immunization.

Posology

Primary vaccination

- *Adults from age 19 years and onwards*
A single dose of Havrix 1440 Adult (1.0 mL suspension) is used for primary immunisation.
- *Children and adolescents from 1 year up to and including 18 years of age*
A single dose of Havrix 720 Junior (0.5 mL suspension) is used for primary immunisation.

Booster vaccination

After primary vaccination with either Havrix 1440 Adult or Havrix 720 Junior, a booster dose is recommended in order to ensure long term protection. This booster dose should be given at any time between 6 months and 5 years, but preferably between 6 and 12 months after the primary dose.