

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Суходольська Н.А.), інструкції про застосування лікарського засобу (листівки-вкладиша упаковки лікарського засобу), затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ.

До реєстраційного посвідчення

№ UA/17318/02/01

від 16.04.2019

356

Переклад українською мовою інструкції про застосування лікарського засобу
(листівки-вкладиша упаковки лікарського засобу)

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, кон'югована, адсорбована

Опис

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, кон'югована, адсорбована, виробництва «Серум Інститут Індії Пвт. Лтд.», є гомогенною рідиною, що містить очищені дифтерійний і правцевий анатоксини, інактивовані антигени кашлюку, високоочищені неінфекційні частки поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) та компонент гемофільної інфекції (Hib), що містить високоочищений, неінфекційний капсульний полісахарид *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), хімічно кон'югований з протеїном (правцевий анатоксин). Поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBV) отримується культивуванням створених методом генетичної інженерії дріжджових клітин *Hansenula polymorpha*, які мають ген поверхневого антигену вірусу гепатиту В. Поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), експресований у клітинах *Hansenula polymorpha* очищується декількома хімічними методами з використанням процедур рекомбінантної ДНК. Тіомерсал додається в якості консерванта.

Полісахарид *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) виробляється з капсульного полісахариду штаму *H. influenzae* типу b і після активації з'єднується з правцевим анатоксином.

Вакцина відповідає вимогам ВООЗ і Британської Фармакопеї за результатами тестувань за методами, наведеними у Серії технічних доповідей ВООЗ № 980 (2014 р.), 978 (2013 р.), 897 (2000 р.) та у Британській Фармакопеї.

Кожна доза 0,5 мл містить:

дифтерійний анатоксин $\leq 25 \text{ Lf} (\geq 30 \text{ MO})$

правцевий анатоксин $\geq 2,5 \text{ Lf} (\geq 40 \text{ MO})$

кашлюковий антиген (*B. pertussis*) (цільноклітинний) $\leq 16 \text{ OU} (\geq 4,0 \text{ MO})^*$

р-ДНК поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg (rDNA)) $\geq 10 \text{ мкг}$

очищений капсульний полісахарид гемофільної інфекції (PRP)

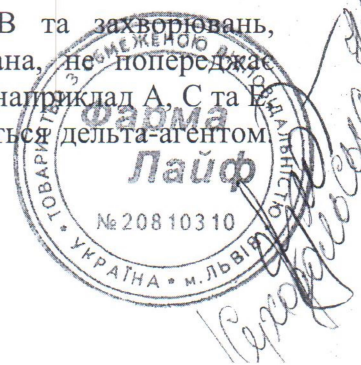
кон'югований з правцевим анатоксином (білок-носій) 10 мкг

Адсорбовано на фосфаті алюмінію, $\text{Al}^{+++} \leq 1,25 \text{ мг}$

Консервант: тіомерсал 0,005 %

*Нижчий довірчий інтервал ($P=0,95$) розрахованої питомої активності не менше, ніж 2,0 МО.

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, кон'югована, адсорбована, не попереджає гепатит, причиною якого є не вірус гепатиту В (HBV), а інші віруси, як наприклад А, С та Е, але вважається ефективною для попередження гепатиту, що спричиняється дельта-агентом.



Вакцина проти захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b* (HIB) не захищає від захворювання, спричиненого іншими типами *H. influenzae*, чи від менінгіту, спричиненого іншими збудниками.

ПОКАЗАННЯ

Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'югована, адсорбована, показана для активної імунізації немовлят віком від 6 тижнів проти дифтерії, правця, кашлюка, гепатиту В і захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*.

Для дітей молодшого віку РПП (Розширена Програма Імунізації) рекомендує введення за один раз максимально можливої кількості антигенів.

Вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'юговану, адсорбовану, НЕ СЛІД застосовувати в якості вакцини, що вводиться дитині при народженні.

В країнах, де кашлюк становить небезпеку для дітей молодшого віку, комбіновані вакцини слід застосовувати якомога раніше: першу дозу слід вводити у віці 6 тижнів, дві наступні – з 4-тижневим інтервалом.

Вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'юговану, адсорбовану, можна безпечно та ефективно вводити разом з вакцинами БЦЖ, вакциною проти кору, поліовакциною (ОПВ та ІПВ), вакциною проти жовтої лихоманки та разом із вітаміном А. Якщо вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'юговану, адсорбовану, вводять одночасно з іншими вакцинами, її слід вводити в інше місце. Вакцину не слід змішувати у флаконі чи шприці з іншими вакцинами, якщо її не ліцензовано для використання в якості комбінованого продукту.

ДОЗУВАННЯ

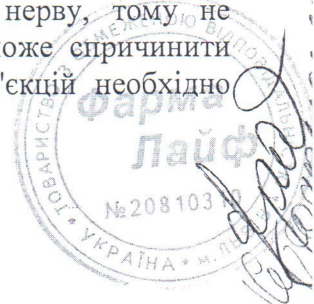
Для активної імунізації немовлят та дітей дошкільного віку рекомендовано вводити три внутрішньом'язові ін'єкції 0,5 мл з інтервалом 4 (чотири) тижні між дозами. Хоча звичний вік для першої дози первинної імунізації становить два місяці, зараз рекомендується введення вакцини у віці 6 тижнів. Бустерна доза кон'югованої вакцини АКДП (DTwP) та для профілактики захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, може бути введена у віці 15-18 місяців.

Бустерна ін'єкція вакцини АКДП (DTwP) повинна вводитись в 5-річному віці (тобто на момент вступу до школи). Індійська академія педіатрії (IAP) рекомендує, за наявності комбінованих вакцин використовувати їх замість моновалентних вакцин у національному графіку вакцинації, згідно з вказівками.

ВВЕДЕННЯ

Не вводити підшкірно чи внутрішньовенно.

Флакон з рідкою вакциною слід збовтати перед використанням, щоб гомогенізувати суспензію. Вакцину слід вводити внутрішньом'язово. Передньо-бокова верхня частина стегна або дельтоподібні м'язи є кращим місцем для ін'єкції для старших дітей чи дорослих. Введення ін'єкції дітям у сідницю може спричинити пошкодження сідничного нерву, тому не рекомендується. Вакцину не слід вводити у шкіру, оскільки введення може спричинити виникнення місцевих реакцій. Одна педіатрична доза – 0,5 мл. Для ін'єкції необхідно



застосовувати стерильний шприц та стерильну голку. Вакцину слід вводити внутрішньом'язово.

Інша ін'єкція в разі одночасного введення з Вакциною для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'югованою, адсорбованою повинна бути введена в інше місце. Для кожної ін'єкції повинні використовуватись виключно стерильні голки і шприци.

Після відкриття багатодозові флакони повинні зберігатись за температури від +2°C до +8°C. Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'югована, адсорбована, у багатодозових флаконах, з яких було взято одну чи декілька доз вакцини під час сесії вакцинації, може використовуватись у наступних серіях вакцинації протягом максимум 28 днів, за умов виконання всіх умов (як вказано у Програмній заяві ВООЗ: Робота з багатодозовими флаконами вакцини після відкриття, WHO/IVB/14.07):

- вакцина на даний час прекваліфікована ВООЗ;
- вакцина дозволена для застосування до 28 днів після відкриття флакону, як визначено ВООЗ;
- строк придатності вакцини не минув;
- флакон з вакциною зберігався і надалі зберігатиметься за температури, рекомендованої ВООЗ чи виробником; більше того, флаконний індикатор (за наявності) є видимим на етикетці вакцини і не досяг терміну утилізації, а також вакцину не було пошкоджено заморожуванням.

До введення вакцину слід оглянути на наявність будь-яких сторонніх часток та/або відхилень фізичних якостей. За наявності будь-яких відхилень, утилізуйте вакцину.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Відома гіперчутливість до будь-якого компоненту вакцини чи важка реакція на попередню дозу комбінованої вакцини чи будь-який з її компонентів є абсолютним протипоказанням для введення наступних доз комбінованої вакцини чи конкретної вакцини, що спричинила небажану реакцію. Для першої дози вакцини АКДП (DTP) є декілька протипоказань: судоми чи аномальні церебральні симптоми у новонароджених а також інші серйозні неврологічні аномалії є протипоказаннями для кашлюкового компоненту. В цьому випадку не слід вводити комбіновану вакцину, але замість вакцини АКДП (DTP) слід вводити вакцину проти дифтерії та правця, а вакцини проти гепатиту В і захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b* слід вводити окремо. Вакцина не нашкодить особам, що на даний час чи в минулому були інфіковані вірусом гепатиту В.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Через довгий інкубаційний період гепатиту В (до 6 місяців або більше) у випадках, коли попередньо мало місце зараження вірусом гепатиту В, вакцинація може бути неефективною. Якщо виникає будь-яка з наступних реакцій у часовому відношенні до отримання вакцини АКДП (DTP), рішення про введення наступних доз вакцини, що містить кашлюковий компонент, має бути добре зваженим. Можуть бути певні обставини, такі як високий рівень захворюваності на кашлюк, коли потенційні переваги переважають можливі ризики, зокрема, якщо ці реакції не пов'язані з постійними наслідками.

- Температура 40,5°C (105°F) чи вище протягом 48 годин після введення дози, що не пояснюється іншими причинами.
- Колапс чи шокоподібний стан (гіпотонічний-гіпореактивний епізод) протягом 48 годин.



- Постійний, невтішний плач протягом 3 годин чи більше, що виник протягом 48 годин.
- Конвульсії з лихоманкою чи без неї, що виникли протягом трьох днів.

Особи, що мали реакції гіперчутливості за типом Артюса або температуру $39,4^{\circ}\text{C}$ ($> 103^{\circ}\text{F}$) після введення дози правцевого анатоксину, зазвичай мають високі рівні правцевого анатоксину в сироватці, тому їм не слід вводити вакцину проти правця і дифтерії навіть у надзвичайних обставинах частіше, ніж раз на 10 років, навіть за наявності рани великого розміру з забрудненням.

АКДП (DTP) не слід вводити дітям з будь-якими порушеннями коагуляції, в тому числі з тромбоцитопенією, що є протипоказанням до внутрішньом'язових ін'єкцій, за винятком випадків, коли потенційні переваги чітко переважають ризики введення.

Нещодавні дослідження стверджують, що немовлята і діти, у родичів першого ступеню спорідненості яких (в тому числі братів, сестер і батьків) були конвульсії, мають в 3:2 рази підвищений ризик неврологічних реакцій, порівняно з вакциною АКДП (DTP) та незворотними неврологічними пошкодженнями.

Немовлята і діти з виявленими можливими чи потенційними неврологічними станами мають підвищену загрозу проявів неврологічного порушення в межах двох чи трьох днів після вакцинації.

Введення АКДП (DTP) дітям з підтвердженими чи підозрюваними неврологічними порушеннями, що не прогресують активно, повинно розглядатись для кожного випадку окремо.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Перед введенням будь-якої вакцини слід враховувати всі відомі запобіжні заходи для запобігання небажаним явищам. Це включає перегляд анамнезу батьків щодо можливої чутливості та будь-яких попередніх небажаних реакцій на вакцину чи аналогічні вакцини. Історія попередньої вакцинації, поточний стан здоров'я і знання літератури щодо використання даної вакцини. Діти після курсу імуносупресивної терапії можуть не реагувати на введення вакцини.

Перед введенням вакцини для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, кон'югованої, адсорбованої (DTPНер В Hib), персонал закладу охорони здоров'я повинен проінформувати опікуна дитини про переваги та ризики вакцинації, а також запитати про поточний стан здоров'я дитини, що підлягає вакцинації. Батьки дитини, в сімейному анамнезі якої є судом, повинні бути проінформовані про те, що їх дитина має підвищений ризик виникнення судом після введення вакцини АКДП (DTP), а також повинні пройти інструктаж стосовно відповідної медичної допомоги у випадку виникнення судом. Особливу увагу слід приділити тому, щоб ін'єкція не потрапила у кровоносну судину.

АДРЕНАЛІН (1:1000) ПОВИНЕН БУТИ НЕГАЙНО ДОСТУПНИМ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ НА ВИПАДОК ГОСТРОЇ АНАФІЛАКТИЧНОЇ РЕАКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ БУДЬ-ЯКИМ КОМПОНЕНТОМ ВАКЦИНИ. При важкій анафілаксії внутрішньом'язово чи підшкірно вводиться первинна доза адреналіну, що становить 0,1–0,5 мг (0,1–0,5 мл ін'єкції 1:1000). Разова доза не повинна перевищувати 1 мг (1 мл). Для немовлят та дітей рекомендована доза адреналіну становить 0,01 мг/кг (0,01 мл/кг ін'єкції 1:1000). Разова доза для дітей не повинна перевищувати 0,5 мг (0,5 мл). Ключовий фактор у протидії важкого анафілактичного стану – швидке застосування адреналіну, що може врятувати життя.

Як і при введенні інших вакцин, вакцинована особа повинна залишатись під наглядом не менше 30 хвилин на випадок появи негайних чи ранніх алергічних реакцій. Гідрокортизон та



антигістамінні препарати також повинні бути доступними для додаткових заходів підтримки як, наприклад, кисневі інгаляції.

ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАМИ

Як і інші внутрішньом'язові ін'єкції, застосовуйте обережно для пацієнтів, що проходять антикоагулянтну терапію. Імуносупресивна терапія, в тому числі опромінення, антиметаболіти, алкілувальні агенти, цитотоксичні препарати і кортикостероїди (при застосуванні у дозах, більших за фізіологічні) можуть знизити імунну реакцію на вакцини. Короткострокова (< 2 тижнів) кортикостероїдна терапія або внутрішньосуглобні, бурсальні чи сухожильні ін'єкції кортикостероїдів не повинні бути імуносупресивними.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

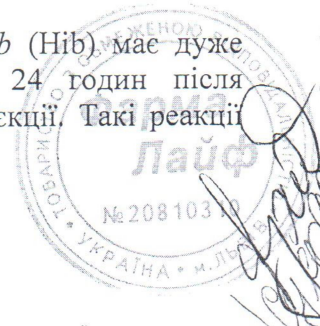
Небажані реакції, пов'язані із застосуванням цієї вакцини, включають місцеве почервоніння, озноб, набряк і ущільнення з чутливістю та або без неї, а також кропив'янку і висип. Системні реакції, такі як лихоманка, головний біль, нудота і слабкість можуть виникнути у невеликої кількості суб'єктів. Деякі дані свідчать про те, що фебрильні реакції більш вірогідно виникнуть у осіб, які мали такі реакції на введення попередніх доз.

Тип та інтенсивність важких небажаних реакцій не відрізняються значно від реакцій на вакцину проти кашлюку, дифтерії, правця (DTP), гепатиту В (Нер В) і захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), що описані окремо.

Щодо АКДП (DTP), м'які місцеві чи системні реакції є характерними. Тимчасовий набряк, чутливість і почервоніння у місці ін'єкції, а також лихоманка виникають у великій кількості випадків. Іноді виникають важкі реакції у вигляді сильної лихоманки, дратівливості та плачу протягом 24 годин після введення. Було зафіксовано гіпотонічні-гіпореактивні епізоди. Фебрильні судоми були зафіксовані в 1 випадку на 12500 введених доз. Введення ацетамінофену в момент вакцинації та за 4-8 години після неї знижує вірогідність виникнення фебрильних реакцій. Національне дослідження енцефалопатії у дітей, проведене у Великобританії, показало дещо підвищений ризик гострої енцефалопатії (здебільшого, судом) після вакцинації АКДП (DTP). Однак, подальші детальні перегляди всіх доступних досліджень декількох груп дослідників, в тому числі Інституту медицини Сполучених Штатів, Консультативного комітету з методики вакцинації (ККМВ) та педіатричних асоціацій Австралії, Канади, Сполученого Королівства і США, привели до висновку, що дані не демонструють причинно-наслідкового зв'язку між АКДП (DTP), і хронічною дисфункцією нервової системи у дітей. Таким чином, немає наукових свідчень, що ці реакції мають будь-які незворотні наслідки для дітей.

Вакцина проти гепатиту В має дуже хорошу переносимість. У плацебо-контрольованих дослідженнях, за винятком місцевого болю, були зафіксовані такі явища як міалгія та лихоманка, що минулась, і вони виникали не частіше, ніж у групі плацебо. Звіти про важкі анафілактичні реакції є дуже рідкісними. Серед доступних даних немає свідчень про причинно-наслідковий зв'язок між вакциною проти гепатиту В та синдромом Гійєна-Барре або демієлінізуючими захворюваннями, в тому числі множинним склерозом, а також немає епідеміологічних даних, що підтверджували б причинно-наслідковий зв'язок між вакцинацією проти гепатиту В та синдромом хронічної втоми, артритом, аутоімунними порушеннями, астмою, синдромом раптової смерті немовлят чи діабетом.

Вакцина проти захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), має дуже хорошу переносимість. Місцеві реакції можуть виникати протягом 24 годин після вакцинації. Вакциновані можуть відчувати біль та чутливість у місці ін'єкції. Такі реакції



загалом є легкими і такими, що проходять. У більшості випадків вони самостійно зникають за два–три дні без додаткової медичної допомоги. Легкі системні реакції, в тому числі лихоманка, рідко виникають після введення вакцин проти захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b* (Hib). Більш серйозні реакції є дуже рідкісними. Причинно-наслідковий зв'язок між більш серйозними реакціями та вакциною не був встановлений.

ІМУНОДЕФІЦИТ

Особи, інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), як асимптоматичним, так і симптоматичним, повинні бути вакциновані комбінованою вакциною згідно зі стандартними графіками.

ЗБЕРІГАННЯ

Вакцину слід зберігати за температури 2-8°C. Транспортувати вакцину також слід за 2-8°C. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

Не використовувати після строку придатності, вказаного на зовнішньому пакуванні.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Флакон з 1 дозою 0,5 мл

Флакон з 2 дозами 1 мл

Флакон з 10 дозами 5 мл

ФЛАКОННИЙ ТЕРМОІНДИКАТОР (опція)

-  ✓ Внутрішній квадрат світліший за зовнішнє коло. Якщо кінцева дата строку придатності ще не настала, **ВИКОРИСТОВУЙТЕ** вакцину.
-  ✓ Пізніше внутрішній квадрат все ще світліший за зовнішнє коло. Якщо кінцева дата строку придатності ще не настала, **ВИКОРИСТОВУЙТЕ** вакцину.

Термін утилізації:

-  ✗ Внутрішній квадрат за кольором співпадає з зовнішнім колом.
НЕ використовуйте вакцину.

Після настання терміну утилізації:

-  ✗ Внутрішній квадрат темніший за зовнішнє коло.
НЕ використовуйте вакцину.

Флаконні термоіндикатори (VVMs) розташовані на кришках (флакон 2 мл)/частина етикетки вакцини для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу *b*, кон'югованої, адсорбованої, що постачається компанією «Серум Інститут Індії Пвт. Лімітед» (Serum Institute of India Pvt. Ltd.). Це крапка, чутлива до часу та температури, що забезпечує покази щодо акумульованого тепла, впливу якого зазнав флакон. Вони попереджають кінцевого користувача, коли вплив тепла вірогідно привів до пошкодження вакцини.

Тлумачення показів флаконних термоіндикаторів (VVMs) просте. Сфокусуйтеся на квадраті в центрі. Його колір поступово змінюється. Коли колір цього квадрата світліший за колір кільця, вакцину можна використовувати. Якщо колір квадрата у центрі співпадає з кольором кільця або темніший, флакон слід утилізувати.



Виробник:

«СЕРУМ ІНСТИТУТ ІНДІЇ ПБТ. ЛТД.» (SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.)

Адреса: 212/2, Nadapsar, Pune 411028, INDIA (м. Пуне, Індія)

Захист з народження і протягом життя

20000621/7



sii

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed

DESCRIPTION

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed as supplied by Serum Institute of India Pvt. Ltd., is a homogeneous liquid containing purified diphtheria and tetanus toxoids, inactivated whooping cough (pertussis) organisms, highly purified, non-infectious particles of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hib component as a bacterial subunit vaccine containing highly purified, non-infectious Haemophilus influenzae Type b (Hib) capsular polysaccharide chemically conjugated to a protein (Tetanus Toxoid). Surface antigen of the Hepatitis B virus (HBV) is obtained by culturing genetically engineered *Hansenula polymorpha* yeast cells having the surface antigen gene of the Hepatitis B virus. The Hepatitis B surface antigen (HBsAg) expressed in the cells of *Hansenula polymorpha* is purified through several chemical steps using recombinant DNA procedures. Thiomersal is added as preservative.

The Hib polysaccharide is prepared from capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b strain and after activation is coupled to Tetanus Toxoid.

The vaccine meets the requirements of W.H.O. and B.P. when tested by the methods outlined in W.H.O. TRS. 980 (2014). 978 (2013), 897 (2000) and B.P.

Each dose of 0.5 ml contains

Diphtheria Toxoid	≤ 25 Lf (≥ 30 IU)
Tetanus Toxoid	≥ 2.5 Lf (≥ 40 IU)
B. pertussis (whole cell)	≤ 16 OU (≥ 4.0 IU)*
HBsAg (rDNA)	≥ 10 mcg
Purified capsular Hib Polysaccharide (PRP)	
Conjugated to Tetanus Toxoid (carrier protein)	10 mcg
Adsorbed on Aluminium Phosphate, Al ⁺⁺⁺	≤ 1.25 mg
Preservative: Thiomersal	0.005 %

*The lower fiducial limit (P=0.95) of the estimated potency is not less than 2.0 IU.

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed does not prevent Hepatitis caused by other agents different from HBV (as virus A, C and E) but it is considered effective in preventing Hepatitis caused by the delta agent. Hib vaccine does not protect against disease due to other types of *H. influenzae* nor against meningitis caused by other organisms.

INDICATIONS

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed is indicated for the active immunization of infants, at or above the age of 6 weeks against Diphtheria, tetanus, pertussis, Hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b.

In young children the EPI recommends as many antigens as possible to be administered at a single visit.

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed should NOT be used for the birth dose.

In countries where pertussis is of particular danger to young infants, the combination vaccine should be started as soon as possible with the first dose given as early as 6 weeks, and two subsequent doses given at 4-week intervals.

The Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed can be given safely and effectively at the same time as BCG, measles, polio (OPV or IPV), and yellow fever vaccines and vitamin A supplementation. If Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed is given at the same time as other vaccines, it should be administered at a separate site. It should not be mixed in the vial or syringe with any other vaccine unless it is licensed for use as a combined product.

DOSAGE

For active immunization of infants and pre-school children, it is recommended that three intramuscular injection of 0.5 ml be administered with an interval of four weeks between doses. Although the customary age for first dose of primary immunization is two months but is now recommended to be given at 6 weeks of age. A booster dose of DTWP and *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccine can be given at the age of 15-18 months.

A reinforcing injection of DTWP vaccine should be administered at 5 years of age (i.e. at the time of school entry). IAP (Indian Academy of Pediatrics) recommends that wherever combination vaccines are available they can be substituted for monovalent formulations in the national immunisation schedule wherever indicated.

ADMINISTRATION

Do not inject subcutaneously or intravenously.

The liquid vaccine vial should be shaken before use to homogenize the suspension. The vaccine should be injected intramuscularly. The anterolateral aspect of the upper thigh is the preferred site of injection, or into the deltoid muscles of older children or adults. An injection into a child's buttocks may cause injury to the sciatic nerve and is not recommended. It must not be injected into the skin as this may give rise to local reaction. One paediatric dose is 0.5 ml. A sterile syringe and sterile needle must be used for the injection. The vaccine should be administered by intramuscular injection.

Another injection if coadministered with Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed should be made at a different site. Only sterile needles and syringes should be used for each injection.

Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C. Multi-dose vials of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunisation session may be used in subsequent immunisation sessions for up to a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO policy statement: Handling of multi dose vaccine vials after opening, WHO/IVB/14.07):

- The vaccine is currently prequalified by WHO;
- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO;
- The expiry date of the vaccine has not passed;
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at WHO - or manufacturer recommended temperatures; furthermore, the vaccine vial monitor, if one is attached, is visible on the vaccine label and is not past its discard point, and the vaccine has not been damaged by freezing.

The vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and /or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed discard the vaccine.

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to any component of the vaccine, or a severe reaction to a previous dose of the combination vaccine or any of its constituents is an absolute contraindication to subsequent doses of the combination vaccine or the specific vaccine known to have provoked an adverse reaction. There are few contraindications to the first dose of DTP - fits or abnormal cerebral signs in the newborn period or other serious neurological abnormality are contraindications to the pertussis component. In this case, the vaccines should not be given as a combination vaccine but DT should be given instead of DTP and Hep B and Hib vaccines given separately. The vaccine will not harm individuals currently or previously infected with the hepatitis B virus.

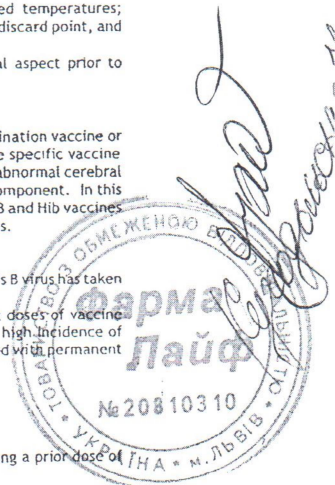
WARNINGS

Due to the long incubation period of Hepatitis B (upto 6 months or more), cases where prior exposure to Hepatitis B virus has taken place, vaccination may not be effective.

If any of the following events occur in temporal relation to receipt of DTP, the decision to give subsequent doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered. There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks, particularly since these events are not associated with permanent sequelae.

- Temperature 40.5°C (105°F) or more within 48 hours of a dose unexplained by another cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours.
- Persistent, inconsolable crying lasting 3 hours or more occurring within 48 hours
- Convulsions with or without fever occurring within three days.

Persons who experience Arthus-type hypersensitivity reactions or a temperature of 39.4°C (> 103°F) following a prior dose of



tetanus toxoid usually have high serum tetanus antitoxin levels and should not be given even emergency doses of Td more frequently than every 10 years even if they have a wound that is neither clean nor minor.
DTP should not be given to children with any coagulation disorder, including thrombocytopenia that would contraindicate intramuscular injection unless the potential benefit clearly outweighs the risk of administration.
Recent studies suggest that infants and children with a history of convulsions in first-degree family members (i.e. siblings and parents) have a 3.2 fold increased risk for neurologic events compared DTP vaccine and permanent neurologic damage.
Infants and children with recognized possible or potential underlying neurologic conditions seem to be at enhanced risk for the appearance of manifestation of the underlying neurologic disorder within two or three days following vaccination.
The administration of DTP to children with proven or suspected underlying neurologic disorders that are not actively evolving must be decided on an individual basis.

PRECAUTIONS

Prior to an injection of any vaccine, all known precautions should be taken to prevent adverse reactions. This includes a review of the parent's history with respect to possible sensitivity and any previous adverse reactions to the vaccine or similar vaccines. Previous immunization history, current health status and a current knowledge of the literature concerning the use of the vaccine under consideration. Immunosuppressed children may not respond.

Prior to administration of DTP/Hep B Hib, health care personnel should inform the guardian of the child the benefits and risks of immunization, and also inquire about the recent health status of the child to be injected. Parents of a child with a family history of seizures should be informed that their child has an increased risk of seizures following DTP administration and should be instructed regarding appropriate medical care in the unlikely event of a seizure. Special care should be taken to ensure that the injection does not enter a blood vessel.

ADRENALINE INJECTION (1:1000) MUST BE IMMEDIATELY AVAILABLE SHOULD AN ACUTE ANAPHYLACTIC REACTION OCCUR DUE TO ANY COMPONENT OF THE VACCINE. For treatment of severe anaphylaxis the initial dose of adrenaline is 0.1-0.5 mg (0.1-0.5 ml of 1:1000 injection) given s/c or i/m. Single dose should not exceed 1 mg (1 ml). For infants and children the recommended dose of adrenaline is 0.01 mg/kg (0.01 ml/kg of 1:1000 injection). Single paediatric dose should not exceed 0.5 mg (0.5 ml). The mainstay in the treatment of severe anaphylaxis is the prompt use of adrenaline, which can be lifesaving.

As with the use of all vaccines the vaccinee should remain under observation for not less than 30 minutes for possibility of occurrence of immediate or early allergic reactions. Hydrocortisone and antihistaminics should also be available in addition to supportive measures such as oxygen inhalation.

DRUG INTERACTIONS

As with other intramuscular injections, use with caution in patients on anticoagulant therapy. Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses) may reduce the immune response to vaccines. Short-term (< 2 weeks) corticosteroid therapy or intra-articular, bursal, or tendon injections with corticosteroids should not be immunosuppressive.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions associated with the use of this vaccine include local redness, warmth, edema, and induration with or without tenderness, as well as urticaria and rash. Systemic reactions such as fever, headache, nausea and weakness may appear in a few subjects. Some data suggests that febrile reactions are more likely to occur in those who have experienced such responses after prior doses.

The type and rate of severe adverse reactions do not differ significantly from the DTP, HepB and Hib vaccine reactions described separately.

For DTP, mild local or systemic reactions are common. Some temporary swelling, tenderness and redness at the site of injection together with fever occur in a large proportion of cases. Occasionally severe reactions of high fever, irritability and screaming develop within 24 hours of administration. Hypotonic-hyporesponsive episodes have been reported. Febrile convulsions have been reported at a rate of one per 12500 doses administered. Administration of acetaminophen at the time and 4-8 hours after immunization decreases the subsequent incidence of febrile reactions. The national childhood encephalopathy study in the United Kingdom showed a small increased risk of acute encephalopathy (primarily seizures) following DTP immunization. However subsequent detailed reviews of all available studies by a number of groups, including the United States Institute of Medicine, the Advisory Committee on Immunization Practices, and the paediatric associations of Australia, Canada, the United Kingdom and the United States, concluded that the data did not demonstrate a causal relationship between DTP and chronic nervous system dysfunction in children. Thus there is no scientific evidence that these reactions have any permanent consequences for the children.

Hepatitis B vaccine is very well tolerated. In placebo-controlled studies, with the exception of local pain, reported events such as myalgia and transient fever have not been more frequent than in the placebo group. Reports of severe anaphylactic reactions are very rare. Available data do not indicate a causal association between hepatitis B vaccine and Guillain Barré syndrome, or demyelinating disorders including multiple sclerosis, nor is there any epidemiological data to support a causal association between hepatitis B vaccination and chronic fatigue syndrome, arthritis, autoimmune disorders, asthma, sudden infant death syndrome, or diabetes.

Hib vaccine is very well tolerated. Localized reactions may occur within 24 hours of vaccination, when recipients may experience pain and tenderness at the injection site. These reactions are generally mild and transient. In most cases, they spontaneously resolve within two to three days and further medical attention is not required. Mild systemic reactions, including fever, rarely occur following administration of Hib vaccines. More serious reactions are very rare; a causal relationship between more serious reactions and the vaccine has not been established.

IMMUNE DEFICIENCY

Individuals infected with the human immuno-deficiency virus (HIV), both asymptomatic and symptomatic, should be immunized with combined vaccine according to standard schedules.

STORAGE

The vaccine should be stored at a temperature between 2-8°C. Transportation should also be at 2-8°C. DO NOT FREEZE.

SHELF LIFE

Do not exceed the expiry date stated on the external packaging.

PRESENTATION

- 1 dose vial of 0.5 ml
- 2 dose vial of 1 ml
- 10 dose vial of 5 ml

THE VACCINE VIAL MONITOR (Optional)

- ✓ Inner square lighter than outer circle. If the expiry date has not passed, USE the vaccine.
- ✓ At a later time, inner square still lighter than outer circle. If the expiry date has not passed, USE the vaccine.
- ✗ Discard point:
Inner square matches colour of outer circle.
DO NOT use the vaccine.
- ✗ Beyond the discard point:
Inner square darker than outer ring.
DO NOT use the vaccine.

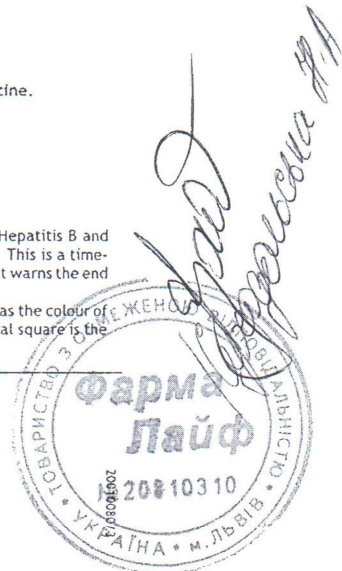
Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap (2 ml vial) / part of the label of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed supplied through Serum Institute of India Pvt. Ltd. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded.



Manufactured by:
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIA

Protection from birth onwards



Diphtheria, Tetanus, Pertussis,
Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b
Conjugate Vaccine Adsorbed

The Hib polysaccharide is prepared from capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b strain and after activation is coupled to Tetanus Toxoid.

*The lower fiducial limit ($P=0.05$) of the estimated potency is not less than 2.0 IU.

In countries where pertussis is of particular danger to young infants, the combination vaccine should be started as soon as possible with the first dose given as early as 6 weeks, and two subsequent doses given at 4-week intervals. The Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type B Conjugate Vaccine Adsorbed can be given safely and effectively at the same time as BCG, measles, polio (OPV or IPV), and yellow fever vaccines and vitamin A supplementation. If Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type B Conjugate Vaccine Adsorbed is given at the same time as other vaccines, it should be administered at a separate site. It should be mixed in the vial.

ADMINISTRATION
Do not inject subcutaneously or intravenously. The liquid vaccine vial should be shaken before use to homogenize the suspension. The vaccine should be injected intramuscularly. The anterolateral aspect of the upper thigh is the preferred site of injection, or into the deltoid muscles of older children or adults. An injection into a child's buttocks may cause injury to the sciatic nerve, and is not recommended. It must be injected into the skin as this may give rise to local reaction. One paediatric dose is 0.5 ml. A sterile syringe and sterile needle must be used for the injection. The vaccine should be administered by intramuscular injection.

- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO;
- The expiry date of the vaccine has not passed;
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at WHO – or manufacturer – recommended temperatures; furthermore, the vaccine vial monitor, if one is attached, is visible on the vaccine label and is not past its discard point; and
- The vaccine should be visually inspected for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. In event of either being observed, discard the vaccine.

WARNINGS: Due to the long incubation period of Hepatitis B (6 months or more), cases where prior exposure to Hepatitis A virus has taken place in any of the following events occur in temporal relation to receipt of DTP, the decision to give subsequent doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered. Since these may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, where the potential benefits outweigh the possible risks, particularly since these events are not associated with permanent sequelae.

Temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F) or more within 48 hours of a dose unexplained by another cause.

СВЕТЛО

PRECAUTIONS

Prior to an injection of any vaccine, all known precautions should be taken to prevent adverse reactions. This includes a review of the parent's history with respect to possible sensitivity and any previous adverse reactions to the vaccine or similar vaccines. Previous immunization history, current health status and a current knowledge of the literature concerning the use of the vaccine under consideration. Immunosuppressed children may not respond.

As with the use of all vaccines the vaccinee should remain under observation for not less than 30 minutes for possibility of occurrence of immediate or early allergic reactions. Hydrocortisone and antihistaminics should also be available in addition to supportive measures such as oxygen inhalation.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions associated with the use of this vaccine include local redness, warmth, edema, and induration with or without tenderness, as well as urticaria and rash. Systemic reactions such as fever, headache, nausea and weakness may appear in a few subjects. Some data suggests that febrile reactions are more likely to occur in those who have experienced such responses after

study the United Kingdom showed a small increased risk of acute encephalopathy (primarily seizures) following DTaP. A recent review of all available studies by a number of groups, including the United States Institute of Medicine, the American Academy of Pediatrics, the Centers for Disease Control and Prevention, the United Kingdom, and the United States, concluded that the data did not demonstrate a causal relationship between DTaP and chronic nervous system dysfunction in children. Thus there is no scientific evidence that these reactions have any permanent consequences for the children.

Hepatitis B vaccine is very well tolerated. In placebo-controlled studies, with the exception of local pain, reported events

IMMUNE DEFICIENCY
Individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV), both asymptomatic and symptomatic, should be immunized with combined vaccine according to standard schedules.

PRESENTATION
1 dose vial of 0.5 ml

THE VACCINE VIAL MONITOR (Optional)
 Q ✓ Inner square lighter than outer circle. If the expiry date has not passed, USE the vaccine.

DO NOT use the vaccine.

Beyond the discard point:
Inner square darker than outer ring.

ALL	Manufactured by:
-----	------------------

Protection from birth onwards

[illegible]

Vacuna Conjugada Adsorbida
Antidiférica, Antitetánica, Contra la Tos Ferina

[illegible]

Polisacárido capsular purificado de Hib (PcP)
conjugado con el toxide tetánico (proteína transportadora). 10 mcg
Adsorbido en Fosfato de aluminio, Al*** $\leq$ 1,25 mg
Preservativo: Triomerval 0,005%
***El límite fiducial más bajo (p=0,95) de la potencia estimada no es menos de 2,0 UI;
La Verina Conjugado Adsorbido Anticógeno de Hib (VcA) no contiene el toxide tetánico ni el toxide difterico. Contra la Difteria, la Tétanos y la Coqueluche.

En los países que EPI recomienda la administración de tantos antígenos como posibilicen una visita única. La Vacuna Conjugada Antidifiteria, Antitetanica, Contra la Tos Ferina, Hepatitis B y la Haemophilus influenzae tipo b debe ser usada para la dosis justo después del nacimiento. En los países en que la tos ferina representa un peligro para los bebés recién nacidos, la vacuna de combinación debe ser iniciada cuatro a seis semanas después del nacimiento. El calendario de vacunación debe ser revisado cada vez que sea posible con la administración de la primera dosis hecha a las 6 semanas y dos subsiguientes administradas en intervalos de 4 meses.

La vacuna deberá utilizarse en el momento del ingreso a la escuela. Se debe administrar una inyección de refuerzo de la vacuna DTPw a los 5 años de edad (es decir en el momento del ingreso a la escuela). La Academia India de Pediatría (IAP) por sus siglas en inglés recomienda que cuandoquiera estén disponibles las vacunas, las autoridades de salud pública deben recomendar la combinación ellas pueden sustituir las formulaciones monovalentes indicadas en el esquema nacional de inmunización.

Otra inyección, si administrada concomitantemente con la vacuna conjugada, adsorbida antitétanica, antipertuésica, antiepatitis B y anti-haemophilus influenzae tipo b debe ser administrada en un sitio distinto. Se debe usar sólo agujas e jeringas esterilizadas. Si se debe usar una jeringa y aguja estériles para la inyección. Se debe administrar la vacuna por inyección intramuscular.

Adorbidia Antidiférica, Contra la Tor Ferina, Hepatitis B y la Haemophilus influenzae tipo b de los cuales hayan sacadas una o más dosis de la vacuna en el transcurso de una sesión de inmunización, pueden ser usados en sesiones subsecuentes de inmunización hasta un máximo de 28 días, a condición de que todas las condiciones se cumplan (según descrito en la declaración de uso de la vacuna).

- El frasco de la vacuna ha sido y seguirá siendo, almacenados en OMS - o fabricante de las temperaturas recomendadas; además, sensores de control de vacuna, si uno se fija, es visible en la etiqueta de la vacuna y no más allá de su punto de descartar la vacuna no haya sufrido daños por congelación.

DTP y las vacunas de Hepatitis B y Hib deben ser administradas separadamente. La vacuna no perjudicará a los individuos infectados actualmente o previamente por el virus de hepatitis B.

subsecuentes de la vacuna contiene el componente de tos terina debe considerarse cuidadosamente. Puede haber circunstancias tal como una alta incidencia de tos terina, en las cuales los beneficios potenciales pesen más que los riesgos, particularmente dado estos eventos no se asocian con secuelas permanentes.

12

