

To be sold by retail on the prescription of a Registered Medical Practitioner only.

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell) and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) IP Comvac 4[®]

1. Generic Name

Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell) and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) IP

2. Qualitative and quantitative composition

Each dose of 0.5 mL contains:

Diphtheria Toxoid	≥ 20 Lf to ≤ 30Lf (≥ 30 IU)
Tetanus Toxoid	≥ 5.0 Lf to ≤ 25Lf (≥ 60 IU)
<i>B. Pertussis</i>	≥ 4 IU
Hib-PRP-TT conjugate	≥ 10 µg
Aluminium (Al ⁺⁺⁺) as Aluminium Phosphate Gel	0.3 mg
Thiomersal	NMT 15 µg

3. Dosage form and strength

Comvac⁴ is a suspension for injection of 0.5 mL single-dose in pre-filled syringe (PFS).

Strength:

Diphtheria Toxoid	≥ 20 Lf to ≤ 30Lf (≥ 30 IU)
Tetanus Toxoid	≥ 5.0 Lf to ≤ 25Lf (≥ 60 IU)
<i>B. Pertussis</i>	≥ 4 IU
Hib-PRP-TT conjugate	≥ 10 µg

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indication

Comvac⁴ is indicated for the primary immunization of infants aged 6 weeks and above as a three-dose schedule at 6, 10 and 14 weeks against diseases like Diphtheria, Tetanus, Whooping Cough and those caused by *Haemophilus influenzae* type b or as recommended by WHO or national guidelines as applicable.

4.2 Posology and Method of Administration

Primary immunization consists of 3 doses of vaccine of 0.5 mL, each covered within the first 6 months of a child's age. The first dose should be given at 6 weeks of a child's age. Each dose is administered at an interval of 4 weeks.

The site of injection should be prepared with a suitable antiseptic. Shake well the PFS to obtain a homogeneous, turbid, white suspension before use.

Note: Do not inject subcutaneously or intravenously, under any circumstances.

The vaccine should be given intramuscularly in the vastus lateralis (anterolateral aspect of thigh) in infants <12 months of age or in the deltoid (upper arm) muscle in children ≥12 months of age.

If co-administered with **Comvac⁴**, the other injection should be made at a different site.

If you forget to take one dose of **Comvac⁴** injection, your doctor will decide when to give the missed dose.

4.3 Contraindications

Comvac⁴ should be deferred during the course of an acute infection/illness. It must not be given to an infant with history of immediate anaphylactic reaction associated with a previous dose. Known hypersensitivity to any component of the vaccine is an absolute contraindication. The presence of an evolving or changing neurological disorder is a contraindication to receipt of the vaccine.

Comvac⁴ should not be administered to children over six years of age or to adults because of the danger of reactions to diphtheria toxoid or pertussis component.

The specific contraindications adopted by individual national health authorities should reflect a balance between the risk from the vaccine and the risk from the disease. Because the risk from the vaccine remains extremely low in comparison to the risk from the disease in many developing countries, the relevant authorities may choose to offer immunization to children who are mildly to moderately ill or malnourished.

4.4 Special warnings and precautions for use

There may be a possibility of allergic reactions in individuals sensitive to the components of the vaccine.

Epinephrine Hydrochloride Solution 1:1000 dilution, 0.01 mg per kg in children, should be injected subcutaneously or intramuscularly, usually into the upper arm in case of anaphylactic or acute hypersensitivity reaction occurs.

4.5 Drugs interactions

For concomitant or co-administration, use different injection sites and separate needles/syringes. **Comvac⁴** should not be mixed with any other vaccine or medicinal product, because the interactions with other vaccines or medical products have not been established.

4.6 Use in special populations (such as pregnant women, lactating women, paediatric patients, geriatric patients etc.)

Comvac⁴ is not intended for use in adults and hence information on its safety when used during pregnancy or lactation is unavailable. It is not known whether this vaccine is excreted in human milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect of **Comvac⁴** on the ability to drive or use of any machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

As with the use of injectable vaccine, mild local reactions consisting of erythema, pain, tenderness, swelling and induration at the site of injection are common, usually self-limited and subside without treatment.

A small lump may occasionally be observed at the site of injection that disappears after a few days.

Mild to moderate systemic reactions may occur following injection of the vaccine; these include one or more of the following symptoms like temperature elevation, drowsiness, fretfulness, anorexia, vomiting, irritability and persistent crying. These symptoms occur during the first 24 hours of administration and may persist for one to two days.

Moderate to severe systemic reactions like high fever (>40.5° C), persistent and inconsolable crying for more than 3 hours, and encephalopathy may also occur. The incidence of these reactions is unknown and may occur in extremely rare cases.

The decision to give subsequent doses of **Comvac⁴** should be carefully considered, if any of the following events occur, in temporal relation to its administration:

- Temperature of ≥40°C within 2 days, not attributed to any other cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 2 days.
- Persistent, inconsolable crying lasting ≥3 hours, occurring within 2 days.
- Convulsions, with or without fever, occurring within 3 days.

Prevention and treatment of common, minor vaccine reactions:

- Prior to administration, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks.
- As is the case with the use of any vaccine, the vaccinee should remain under medical supervision for at least 30 minutes after vaccination.
- Paracetamol, at a dose of 15mg/kg every 6 to 8 hours with a maximum of 4 doses in 24 hours, is useful for the common minor reactions. It eases pain and reduces fever.
- A febrile child should be given a tepid sponge bath.
- Extra fluids should be given to a febrile child.
- For local reactions like pain, swelling and redness at the site of injection, a cold cloth applied to the site may ease the pain.

Safety data in the Clinical Trial:

The infants who received **Comvac⁴** had adverse events like Fever (seen in 60.34% of the vaccine recipients), solicited local adverse events like Pain at the injection site (seen in 36.21% of vaccinees), followed by Swelling at the injection site (seen in 28.45% of vaccinees) and Redness at injection site (seen in 15.52% of vaccinees) being most common AEs. The adverse event profile of **Comvac⁴** is similar to that of **Comvac^{3TM}** + BioHib and is clinically acceptable. No Serious Adverse events were observed in either groups.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

5. Pharmacological properties

5.1 Mechanism of Action

Diphtheria

Diphtheria is an acute toxin-mediated disease caused by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* of global prevalence and severity. Protection against disease is through the development of neutralizing antibodies to diphtheria toxin. Anti-diphtheria toxin levels in serum of 0.01 IU/mL are the lowest level associated with any degree of protection. Hence, Antitoxin levels of ≥0.1 IU/mL are widely considered protective. Levels of 1.0 IU/mL and higher have been associated with long-term protection.

Tetanus

Tetanus is another acute disease, also caused by a highly potent neurotoxin produced by *Clostridium tetani*. Protection against disease is through the development of neutralizing antibodies to this tetanus toxin. Anti-tetanus toxin levels in serum of ≥0.01 IU/mL, as measured by neutralization assay, are considered a minimal protective level. A tetanus anti-toxin level of in serum ≥0.1 IU/mL as measured by an ELISA test used in clinical studies with antitoxin vaccines is considered protective.

Pertussis

Pertussis (whooping cough) is a respiratory disease caused by a Gram-negative coccobacillus, *Bordetella pertussis*. *B. pertussis* produces many biologically active components, who's role in the pathogenesis or immunity generation against pertussis has not been clearly defined yet.

Haemophilus influenzae type b

H. influenzae type b is a gram-negative, non-motile bacteria which causes invasive diseases such as meningitis and sepsis. An anti-PRP antibody against *H. influenzae* has been shown to correlate with protection against the invasive disease of *H. influenzae* type b. Antibody studies and an efficacy study on *H. influenzae* type b polysaccharide vaccine showed a post-vaccination anti-PRP level of ≥0.15 mcg/mL can be considered as the minimal protective level. Further efficacy studies on *H. influenzae* type b polysaccharide vaccine demonstrated anti-PRP level of ≥1.0 mcg/mL at 3 weeks after vaccination, provide protection in subsequent 1-year period. Hib PRP conjugated to Tetanus toxoid has TT Conjugate adsorbed on a mineral carrier Aluminium phosphate gel, which adds to its immunogenicity and improves vaccine effectiveness.

5.2 Pharmacodynamic Properties

Comvac⁴ is a sterile and uniform suspension of Diphtheria toxoid, Tetanus toxoid, *B. pertussis* whole cell inactivated, and Hib PRP-TT Conjugate adsorbed on a mineral carrier Aluminium phosphate gel in isotonic saline solution and acts by inducing anti-diphtheria, anti-tetanus, anti-*B. pertussis* and anti-Hib antibodies.

Immune response

A Phase 3, multicentric, randomized, open-label, active-controlled study was conducted to evaluate the immunogenicity and safety of DTwP-Hib (**Comvac⁴**) vaccine in comparison with reference vaccine Comvac3TM + BioHib in healthy infants of 6 to 7 weeks age. 240 healthy infants participated in this study, of which 232 infants were evaluable for immunogenicity and safety. Three doses of both **Comvac⁴** or Comvac3TM + BioHib vaccines were given to infants at 6, 10 and 14 weeks of age. A baseline blood sample was collected prior to administration of 1st dose of vaccine (Pre-vaccination sample) and another blood sample was collected 28 days after the 3rd dose of vaccination. The immunogenicity in terms of seroprotection rates was evaluated for non-inferiority against the reference vaccine.

The pre-vaccination and post-vaccination geometric mean titers of **Comvac⁴** were found to be comparable to the reference group. The post-vaccination titers were significantly greater than the protective titers of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and *Haemophilus influenzae* type b.

Post-vaccination seroprotection rates of **Comvac⁴** against diphtheria, tetanus and Hib were 99.14%, 100% and 93%, respectively, whereas of Comvac3TM + BioHib[®] were 99.14%, 100% and 94%, respectively. The seroprotection rate against pertussis was 61.2% and 47.4% in the **Comvac⁴** and Comvac3TM + BioHib groups, respectively. The seroprotection levels of each antigen of Diphtheria, Tetanus, Pertussis and *Haemophilus influenzae* as per the reference ranges of the ELISA test kits used in the study as shown in the table below:

Name of Component	Seroprotection limits
Diphtheria anti-D	NLT 0.1 IU/mL
Tetanus anti-T	NLT 0.1 IU/mL
Pertussis anti-PT	NLT 16.0 IU/mL
Hib-anti-PRP	NLT 0.15 µg/mL

NLT: Not Less Than

The study concluded that the seroprotection rates of **Comvac⁴** were proven to be non-inferior to that of the reference vaccine and safe, efficacious and comparable to already registered commercially available combination vaccine for all five antigens.

5.3 Pharmacokinetic Properties

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

6. Nonclinical properties

6.1 Animal Toxicology or Pharmacology

Both DPT and Hib vaccines have been used extensively, either separately or in combination with the Hepatitis B vaccine. It is also known that combined DPT-Hib vaccine use does not result in reduced efficacy when compared to DPT and Hib vaccines given separately. Clinical studies conducted with combination vaccine have shown that 100% of subjects developed protective antibody titers against diphtheria, tetanus, and Hib and 95.3% of subjects developed protective antibody titers against pertussis.

7. Description

Comvac⁴ is a sterile, whitish, cloudy, uniform suspension of Diphtheria toxoid, Tetanus toxoid, *B. pertussis* whole cell inactivated, and Hib PRP-TT Conjugate adsorbed on a mineral carrier Aluminium phosphate gel in isotonic saline solution. The contents, upon keeping, may settle down to deposit at bottom and disperse uniformly upon shaking.

The Diphtheria and Tetanus components are toxoids prepared from the toxins of cultures of *Corynebacterium diphtheriae* and *Clostridium tetani* by formalin inactivation using established technology. The Pertussis component is a whole cell culture of *Bordetella pertussis* inactivated using standard methods.

Hib PRP-TT Conjugate is purified Polyribosyl-Ribitol-Phosphate conjugated to Tetanus Toxoid. PRP is a capsular polysaccharide isolated from *Haemophilus influenzae* type b bacterium and covalently bound to Tetanus Toxoid. This vaccine combination meets WHO requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), and *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccines.

8. Pharmaceutical particulars

8.1 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

8.2 Shelf-life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and carton of the product.

8.3 Packaging information

Comvac⁴ is presented in USP type I glass PFS.

Single dose PFS - 0.5 mL

8.4 Storage and handling instructions

Store in a refrigerator at +2°C to +8°C. Do not freeze. Discard if frozen.

Shake well before use.

Protect from light.

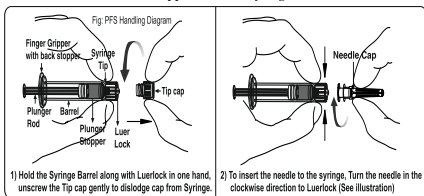
Keep out of reach of children.

Do not use **Comvac⁴** vaccine after the expiry date which is stated on the carton and the label.

PFS Handling procedure:

Prior to administration, ensure that the plunger rod is firmly attached to the rubber stopper by turning the plunger rod clockwise until slight resistance is felt. Do not over tighten. Hold the Syringe Barrel along with Luer-lock in one hand, unscrew the Tip cap gently to dislodge cap from Syringe and fix the needle on syringe by turning in clock wise direction into Luer-lock until it is securely fixed to the syringe, remove the needle cap before injecting. Do not rotate Luer-lock. Finger grip with back stopper will prevent Plunger rod coming out from the syringe Barrel.

“Do not remove the back-stopper from the syringe.”



9. Patient Counseling Information

Prior to the administration of this vaccine, the healthcare professional should inform the individual and his parents/guardians of the following:

- Enquire about any previous or known history of severe hypersensitivity to any component of the vaccine or life-threatening reactions after the previous administration of any vaccine or any history of Guillain-Barre syndrome occurring within 6 weeks of receiving any prior vaccine. **Comvac⁴** should not be administered to any child with a history of immediate anaphylactic reaction associated with a previous dose or an evolving or changing neurological disorder.
- Enquire about any fever, febrile illness, or immunocompromised condition that may alter the response to the vaccine. In such a case, the immunization may need to be postponed until the condition is resolved.
- Enquire about any history of clinically significant bleeding disorders as in the case of all invasive interventions such as intramuscular injections.
- Healthcare providers should assess the benefits and potential risks of administering the vaccine based on the information and advice they receive, taking into consideration the official recommendations.
- As is the case with the use of any vaccine, the vaccinee should remain under medical supervision for at least 30 minutes after vaccination.
- Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine and possible late reactions should be monitored.
- Instruct vaccine recipients and their parent(s)/guardian(s) to report any adverse reactions if encountered to their healthcare provider and/ or report by calling 1-800-102-2245 (Toll-free number) or emailing feedback@bharatbiotech.com. Vaccinated persons and families should be informed of the possible signs and symptoms, which are usually self-limited (erythema, pain, tenderness, swelling and induration at the site of injection) and potential side effects of vaccination and seek medical advice when they persist and do not resolve.

Apart from the above the healthcare personnel should consider the below instructions;

- Injection should be given intramuscularly and not subcutaneously or intravenously, under any circumstances.
- When **Comvac⁴** is co-administered with any other vaccine it should be done at a different site.
- Protection starts within 2 weeks of the **Comvac⁴** vaccination, but for effective protection from the concerned diseases, the whole regimen of vaccination as recommended by WHO or national guidelines as applicable, including the boosters.
- Enquire or look out for a missed dose in the vaccination record, where in they decide when to give the missed dose.

10. Details of Manufacturer

Manufactured and Marketed by:



Bharat Biotech International Limited,

Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, India.

11. Details of permission or licence number with date

Permission No: MF/BIO/21/000107 Dated: 20 SEP 2021

12. Date of revision

March 2025

For complaints and suggestions about the product, and any adverse event, Please email feedback@bharatbiotech.com or call on Toll-free number 1800 102 2245

www.bharatbiotech.com

® Registered Trademark

11A/PID/02
1400002419

केवल पंजीकृत मेडिकल प्रतिस्‍थितर के मुख्‍ये पर ही बुध्‍दरा विकी की जाएगी

डिथीरिया, टेटनस, पर्टुसिस (संपूर्ण कोशिका) और हेमोफलिस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी संयुम वैक्‍सीन (अधिशोषित) आईपी कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]

1. जनेरिक नाम

डिथीरिया, टेटनस, पर्टुसिस (संपूर्ण कोशिका) और हेमोफलिस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी संयुम वैक्‍सीन (अधिशोषित) आईपी

2. गुणवत्‍तासंपरक ब मास्‍तस्‍त्यस संरच्‍ना

0.5 एमएल की प्रत्येक बुराक में शामिल हैं:

डिथीरिया टॉस्‍मांडइ ≥ 20 Lf से ≥ 30Lf (≥ 30 IU)

टेटनस टॉस्‍मांडइ ≥ 5.0 Lf से ≥ 25Lf (≥ 60 IU)

बी. पर्टुसिस ≥ 4 IU

HiB-पीआरपी-टीडी संयुम ≥ 10 μg

एल्युमीनियम के समतुल्य एल्युमीनियम फॉस्‍फेट जेल (Al³⁺) 0.3 mg

विषासंश्लेष NMT 15 μg

3. बुराक का स्‍वरूप और षमात

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] प्री-फिल्ड सिरिंज (पीएफएस) में 0.5 एमएल एकल बुराक का इंजेक्‍शन के लिए एक ससंश्लेष है।

क्षमात:

डिथीरिया टॉस्‍मांडइ ≥ 20 Lf से ≥ 30Lf (≥ 30 IU)

टेटनस टॉस्‍मांडइ ≥ 5.0 Lf से ≥ 25Lf (≥ 60 IU)

बी. पर्टुसिस ≥ 4 IU

HiB-पीआरपी-टीडी संयुम ≥ 10 μg

4. नैदानिक विवरण

4.1 चिकित्सीय सिद्धान्त संबंधी संकेत

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] को 6 सप्‍ताह और उससे अधिक आयु के शिशुओं के प्राथमिक टीकाकरण के लिए बनाया गया है, जिसे डिथीरिया, टेटनस, कॉफी बांसी और हेमोफिलिस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी के कारण होने वाली बीमारियों के खिलाफ 6, 10 और 14 सप्‍ताह में तीन बुराक के रूप में दिया जाता है या जैसा कि विश्‍व स्‍वास्‍थ्‍य संसंघ या राष्‍ट्रीय दिशानिर्देशों द्वारा अनुमति है।

4.2 पोसोकोली व दवा देने का तरीका

प्राथमिक टीकाकरण में 0.5 एमएल की वैक्‍सीन की 3 बुराकें शामिल हैं, जिनमें से प्रत्येक, बच्‍चे की उम्र के पहले 6 महीनों के भीतर दी जाती है। प्‍थानी बुराक बच्‍चे को 6 सप्‍ताह के उम्र में दी जानी चाहिए। प्रत्येक बुराक 4 सप्‍ताह के अंतराल पर दी जाती है।

इंजेक्‍शन की जगह को उपयुक्त एंटीसेप्टिक से तैयार किया जाना चाहिए। उपयोग से पहले पीएफएस को अच्छी तरह हिलाएं ताकि एक समरूप, वायुमदार, सफेद ससंश्लेष प्राप्त हो सके। **ध्यान दें: किसी भी परिस्‍थिति में ल्‍वाके के नीचे या अंत:शिरा द्वारा इंजेक्‍शन न लगाएं।**

यह वैक्‍सीन 12 महीने से कम आयु के शिशुओं में वैट्‍स लैटरलिस (जोफ का अग्र पार्श्वी भाग) में अंत:पेशीय रूप में दिया जाना चाहिए, या 12 महीने से अधिक आयु के बच्‍चों में डेल्टोइड (ऊपरी भुजा) मांसपेशी में दिया जाना चाहिए।

यदि **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** के साथ सह-प्राप्‍तित किया जाता है, तो दूसरे इंजेक्‍शन को अलग स्‍थान पर लगाया जाना चाहिए।

यदि आप **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** इंजेक्‍शन की एक बुराक लेना भूल जाते हैं, तो आपका डॉक्टर यह निर्णय लेगा कि छुट्टी हुई बुराक कब दी जाए।

4.3 विपरीत संकेत

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] को तीव्र संक्रमण/बीमारी के दौरान टाला जाना चाहिए। इसे ऐसे शिशु को नहीं दिया जाना चाहिए जिसका पिछली बुराक से जुड़ी तत्‍काल एनाफिलैक्टिक प्रतिक्रिया का इतिहास रहा हो। वैक्‍सीन के किसी भी घटक के प्रति ज्ञात अतिसंवेदनशीलता एक पूर्ण प्रतिसंकेतन है। विकसित या बढतने स्यूरोलजिकल विकार की उपस्थिति वैक्‍सीन लेने के लिए एक प्रसंकेतन है।

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] को छह वर्ष से अधिक उम्र के बच्‍चों या बच्‍कों को नहीं दिया जाना चाहिए क्योंकि इसमें डिथीरिया टॉस्‍मांडइ या पर्टुसिस घटक के प्रति प्रतिक्रिया का खतरा रहता है।

अलग-अलग राष्‍ट्रीय स्‍वास्‍थ्‍य प्राधिकरणों द्वारा अपनाए गए विशिष्ट प्रतिरक्षकों में वैक्‍सीन से होने वाले जोषिम और बीमारी से होने वाले जोषिम के बीच संतुलन को दर्शाया जाना चाहिए। बुकि कई विकासशील देशों में बीमारी से होने वाले जोषिम की तुलना वैक्‍सीन होने वाला जोषिम बेहद कम है, इसलिए संबंधित अधिकारी ऐसे बच्‍चों को टीकाकरण देने का विकल्प चुन सकते हैं जो हल्‍के से मध्यम रूप से बीमारी या कुपोषित हैं।

4.4 उपयोग हेतु विशेष चेतावनी व परहेज

वैक्‍सीन के घटकों के प्रति संवेदनशील व्य्‍क्तियों में एलर्जी की संभावना हो सकती है।

बच्‍चों में एपिनेफीन हाइड्रोक्लोराइड सॉल्‍यूशन 1:1000 ननुकरण, 0.01 मिलीग्राम प्रति किग्रा, को ल्‍वाके के नीचे या अंत:पेशीय रूप में, आमतौर पर ऊपरी बांह में, एनाफिलैक्टिक या तीव्र अतिसंवेदनशीलता प्रतिक्रिया होने की स्थिति में इंजेक्‍ट किया जाना चाहिए।

4.5 अपेक्षी की परस्‍तरर क्रिया

सहजवी या सह-प्राप्तन के लिए, अलग-अलग इंजेक्‍शन साइट और अलग-अलग सुइयों/सिरिंज का उपयोग करें। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** को किसी अन्य वैक्‍सीन या औषधीय उत्पाद के साथ नहीं मिलाया जाना चाहिए, क्योंकि अन्य वैक्‍सीन या चिकित्‍सा उत्पादों के साथ इसकी परस्‍तरर क्रिया स्‍थापित नहीं की गई है।

4.6 विशेष लोगों में उपयोग (जैसे गर्भवती महिला, स्‍तनपान कराने वाली महिला, बाल रोमी, जलवस्‍था रोमी आदि)

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] वयस्‍कों में उपयोग के लिए नहीं है और इसलिए गर्भावस्‍था या स्‍तनपान के दौरान इसके उपयोग की सुरुआत के बारे में जानकारी उपल्‍ब्‍ध नहीं है। यह ज्ञात नहीं है कि यह वैक्‍सीन मानव दूध में उत्‍सर्जित होता है या नहीं।

4.7 संचालन उपयोग त्‍तों के प्रति क्षमता पर प्रभाव

बाह्‍न चलाते या किसी मशीन का उपयोग करने की क्षमता पर **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** के प्रभाव पर कोई अध्ययन नहीं किया गया है।

4.8 अवांछनीय प्रभाव

जैसा कि इंजेक्‍शन द्वारा वैक्‍सीन दिए जाने पर होता है, इंजेक्‍शन स्‍थल पर एरिथेमा, दर्द, छुने पर दर्द, सूजन और कठोराता जैसी हल्‍की स्‍थानीय प्रतिक्रियाएं आम हैं, जो आमतौर पर स्‍वत: सीमित हो जाती हैं और बिना उपचार के ठीक हो जाती हैं।

कभी-कभी इंजेक्‍शन के स्‍थान पर एक छोटी सी गांठ देवी जा सकती है जो कुछ दिनों के बाद गायब हो जाती है।

वैक्‍सीन के इंजेक्‍शन के बाद हल्‍के से मध्यम प्रणालीगत प्रतिक्रियाएं हो सकती हैं, इनमें निम्नलिखित पदार्थों में से एक या अधिक शामिल हैं जैसे तापमान में वृद्धि, उनींदापन, चिन्‍घरा, भूख न लगना, टीटी, चिड़चिड़ापन और लगातार रोना जैसे। ये लक्षण प्राशानन के पहले 24 घंटे के दौरान होते हैं और एक से दो दिनों तक बने रह सकते हैं।

मध्यम से गंभीर प्रणालीगत प्रतिक्रियाएं जैसे तेज बुखार (>40.5^o C), 3 घंटे से ज्‍वादा समय तक लगातार और असहनीय रोना, और एन्‍फेक्‍शनोंभी भी हो सकती है। ये लक्षण प्रतिक्रियाओं का होना अज्ञात है और अस्‍वंत दुर्लभ मामलों में हो सकते हैं।

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] की अगली बुराक देने के निर्णय पर सावधानीपूर्वक विचार किया जाना चाहिए, यदि इसके प्रशासन के समय के संवंध में निम्नलिखित में से कोई भी घटना घटित होती है:

- 2 दिनों के भीतर ≥ ४०^o C तापमान, किसी अन्य कारण से नहीं।
- 2 दिनों के भीतर पतन या सभसे जैसी स्थिति (हाइपोटेंशन-हाइपोरेस्प्यासिब एपिसोड)।
- लगातार, असहनीय रोना जो 3 घंटे से अधिक समय तक रहता है, 2 दिनों के भीतर घटित होता है।
- तीन दिनों के भीतर बुखार के साथ या बिना बुखार के रेंगटन।

साभाय, मासूकी वैक्‍सीन प्रतिक्रियाओं की रोकथाम और उपचार:

- टीकाकरण से पहले, स्‍वास्‍थ्‍य सेवा प्रदाता को संभावित वैक्‍सीन संवेदनशीलता और पिछले टीकाकरण-संबंधी प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के लिए टीकाकरण इतिहास की समीक्षा करनी चाहिए, ताकि लार्गों और जोषिमों का आकलन किया जा सके।
- जैसा कि किसी भी वैक्‍सीन के उपयोग के मामले में होता है, वैक्‍सीन लगाने के बाद कम से कम 30 मिनट तक चिकित्‍सक की निगरानी में रहना चाहिए।
- पैरासिटामोल, 15 मिलीग्राम/किग्रा की निगरानी पर हर 6 से 8 घंटे में और 24 घंटे में अधिकतम 4 बुराक, आम छोटी प्रतिक्रियाओं के लिए उपयोगी है। यह दर्द को कम करता है और बुखार को कम करता है।
- बुखार से पीड़ित बच्‍चे को सुनगुने पाते से स्पंज शान करना चाहिए।
- बुखार से पीड़ित बच्‍चे को अतिरिक्‍त तरल पदार्थ दिया जाना चाहिए।
- इंजेक्‍शन के स्‍थान पर दर्द, सूजन और लालिमा किसी स्‍थानीय प्रतिक्रियाओं के लिए, उस स्‍थान पर ठंडा कपड़ा रखने से दर्द कम हो सकता है।

नितिलेख परीक्षण से सुरुआ डेटा:

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] प्राप्त करने वाले शिशुओं में बुखार (वैक्‍सीन प्राप्त करने वाले 60.34% में देखा गया), इंजेक्‍शन स्‍थल पर दर्द (वैक्‍सीन प्राप्त करने वाले 36.21% में देखा गया), इंजेक्‍शन स्‍थल पर सूजन (वैक्‍सीन प्राप्त करने वाले 28.45% में देखा गया) और इंजेक्‍शन स्‍थल पर लालिमा (वैक्‍सीन प्राप्त करने वाले 15.52% में देखा गया) जैसी प्रतिकूल घटनाएं सबसे आम आई थीं। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** की प्रतिकूल घटना प्रतिकूल **कॉम्‍पैक्‍ट ३[™]** + बायोहिब के समान है और चिकित्‍सीय रूप से स्‍वीकार्य है। दोनों समूहों में कोई गंभीर प्रतिकूल घटना नहीं देवी गई।

4.9 अधिक बुराक

अधिक बुराक का कोई मामला सामने नहीं आया है।

5 फार्माकोलोजिकल गुण

5.1 कार्पाई की प्रणाली

डिथीरिया

डिथीरिया एक तीव्र विष. मध्यस्थ रोग है जो बैक्‍टीय व्यापकता और गंभीरता के कोरनिबैक्‍टीरियम डिथीरिए के विभि्ने उपभेदों के कारण होता है। रोग के विरुद्ध सुरुआ डिथीरिया विष के प्रति निष्‍पायी बावी एंटीबांड़ी के विकास के माध्यम से होती है। सीरम में 0.01 IU/mL का एंटी-डिथीरिया विष स्‍तर किसी भी सुरुआ स्‍तर से जुड़ा सभसे कम स्‍तर है। इसलिए, ≥0.1 IU/mL के एंटीटांकिन स्‍तर को व्यापक रूप से सुरुआयक माना जाता है। 1.0 IU/mL और उसमें अधिक के स्‍तर को दीर्घकालिक सुरुआ से जोड़ा गया है।

टेटनस

टेटनस और तीव्र बीमारी है, जो क्लोस्ट्रीडिफम टेटानी द्वारा उत्पादित एक अल्‍पचिकित्‍सायनीस्यूरोस्ट्रिक के कारण होती है। इसमें टेटनस के लिए स्यूडोटाइपस एंटीबांड़ी के विकास के माध्यम से बीमारी से बचाव होता है। स्यूडोटाजेनन एंसे द्वारा मापे गए सीरम में ≥0.01 IU/mL के एंटी-टेटनस विष स्‍तर को सुरुान सुरुआयक स्‍तर माना जाता है। एंटी-टेटनस टीकों को साथ नैदानिक अध्ययनों में उपयोग किए जाने वाले एलिया सीरीज द्वारा मापे गए सीरम में ≥0.1 IU/mL का टेटनस एंटी-टॉकिन स्‍तर सुरुआयक माना जाता है।

पर्टुसिस

पर्टुसिस (कानी बांसी) एक खरन रोग है जो ग्राम-नेगेटिव कोकोबैसिलस, बोर्डेटेल्ला परटुसिस के कारण होता है। बी. पर्टुसिस कई जैविक रूप से सक्रिय घटकों का उत्पादन करता है, जिनकी रोगजनन या पर्टुसिस के खिलाफ प्रतिक्रिया उत्पादन में भूमिका अभी तक कम स्पष्ट रूप से परिभाषित नहीं की गई है।

हेमोफिलस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी

एच. इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी एक ग्राम-नेगेटिव, गैर-प्रातिशील बैक्‍टीरिया है जो सेलिन्‍टाइडिस असे सेप्‍सिस जैसी आक्रामक बीमारियों या कारण बनता है। एच. इन्‍फ्लुएंजा के खिलाफ एक एंटी-पीआरपी एंटीबांड़ी की एच. इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी की आक्रामक बीमारी के खिलाफ सुरुआ के साथ सहसंबंधित दिखाया गया है। एंटीबांड़ी अध्ययन और एच. इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी पॉलीसीकेराइड वैक्‍सीन पर एक प्राबकारिता अध्ययन ने दिखाया कि टीकाकरण के बाद एंटी-पीआरपी का स्‍तर ≥0.15 mcg/mL है जिसे न्यूनतम सुरुआयक स्‍तर माना जा सकता है। एच. इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी पॉलीसीकेराइड वैक्‍सीन पर ओ के प्राबकारिता अध्ययनों ने टीकाकरण के 3 सप्‍ताह बाद ≥1.0 mcg/mL के एंटी-पीआरपी स्‍तर का पदरित किया, जो बार के 1-सर्ष की अधधि में सुरुआ प्रदान करता है। टेटनस टॉस्‍मांडइ से संयुग्मित द्विच पीआरपी में टीडी संयुम एक

खनिज बाह्‍क एल्युमीनियम फॉस्‍फेट जेल पर अवशोषित होता है, जो इसकी प्रतिस्‍थापनकता को बढाता है और वैक्‍सीन की प्रभावशीलता में सुधार करता है।

5.2 फार्माकोडायनेमिक गुण

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] डिथीरिया टॉस्‍मांडइ, टेटनस टॉस्‍मांडइ, बी. परटुसिस संपूर्ण कोशिका निष्क्रिय, तथा द्विच पीआरपी-टीडी संयुम का एक जीवाणुरहित तथा समरूप ससंश्लेष है, जो आसंशोटीनिक सलाइन फोल में बलित बाह्‍क एल्युमीनियम फॉस्‍फेट जेल पर अधिशोषित होता है तथा डिथीरिया-रोमी, टेटनस-रोधी, बी. परटुसिस-रोधी तथा द्विन्‍-रोधी प्रसिधियों को प्रेरित करके कार्य करता है।

रोग प्रतिरोधक क्षमता

6 से 7 सप्‍ताह की आयु के स्‍वस्‍थ शिशुओं में संदर्भ वैक्‍सीन **कॉम्‍पैक्‍ट ३[™]** + बायोहिब[®] की तुलना में DTWp-Hib (**कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]**) वैक्‍सीन की प्रतिरक्षाजनकता और सुरुआ का सुरूवांकन करने के लिए चरण 3, बुकेंड्रिय, वायुच्छिद्र, ओपन-नेक्‍ल, सफिक-निस्सित अध्ययन किया गया था। इस अध्ययन में 240 स्‍वस्‍थ शिशुओं ने भाग लिया, जिनमें से 232 शिशु प्रतिरक्षाजनकता और सुरुआ के लिए सुरूवांकन योग्य थे। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** + **कॉम्‍पैक्‍ट ३[™]** + BioHib[®] दोनों टीकों को तीन बुराकें शिशुओं को 6, 10 और 14 सप्‍ताह की आयु में दी गई। वैक्‍सीन की पहली बुराक देने में पहले एक आधारभूत रक्त का नमूना एकत्र किया गया था (टीकाकरण पूर्व नमूना) और टीकाकरण की तीसरी बुराक के 28 दिन बाद एक और रक्त का नमूना एकत्र किया गया। सीरीप्रोटैक्‍शन दरों के संदर्भ में प्रतिरक्षाजनकता का सुरूवांकन संदर्भ वैक्‍सीन के मुकाबले गैर-हीनता के लिए किया गया था।

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] के टीकाकरण-पूर्व और टीकाकरण-पश्चात जगमिनीय बाह्‍क टाईटर्स संदर्भ समूह के बगैर पाए गए। टीकाकरण-पश्चात टाईटर्स डिथीरिया, टेटनस और हीमोफिलस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी के सुरुआयक टाईटर्स में काफी अधिक थे।

डिथीरिया, टेटनस और द्विच के खिलाफ **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** की टीकाकरण के बाद की सीरीप्रोटैक्‍शन दरें क्रमश: 99.14%, 100% और 93% थीं, जबकि कॉम्‍पैक्‍ट ३[™] + बायोहिब[®] की क्रमश: 99.14%, 100% और 94% थीं। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** + **कॉम्‍पैक्‍ट ३[™]** + बायोहिब[®] समूहों में पर्टुसिस के खिलाफ सीरीप्रोटैक्‍शन दर क्रमश: 61.2% और 47.4% थीं। अध्ययन में इस्‍तेमाल की गई एलिसा टेस्ट किट की संदर्भ धेणियों के अनुसार डिथीरिया, टेटनस, पर्टुसिस और हेमोफिलस इन्‍फ्लुएंजा के प्रत्येक एंटीजन के सीरीप्रोटैक्‍शन स्‍तर नीचे दी गई तालिका में दिखाए गए हैं।

घटक का नाम	सीरीप्रोटैक्‍शन सीमाएं ^a
डिथीरिया एंटी-डी	NLT0.1 IU/mL
टेटनस एंटी-डी	NLT 0.1 IU/mL
पुसिस एंटी-पी	NLT 0.6 IU/mL
HiB-एंटी-पीआरपी	NLT 0.15 μg/mL

एनालूटी: इससे कम नहीं

अध्ययन ने निकार निकाान कि **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** की सीरीप्रोटैक्‍शन दरें संदर्भ वैक्‍सीन की तुलना में कमतर नहीं हैं और सभी पांच एंटीजन के लिए पहले से पंजीकृत व्यावसायिक रूप से उपल्‍ब्‍ध संयोजन वैक्‍सीन के लिए सुरक्षित, प्रभावकारी और तुलनीय हैं।

5.3 फार्माकोडिनेटिक गुण

टीकों के लिए फार्माकोडिनेटिक गुणों का सुरूवांकन आवश्यक नहीं है।

6. गैर नैदानिक गुण

6.1 न्यू विषास विज्ञान या फार्माकोलोजी विवरण

डीपीटी और द्विच दोनों वैक्‍सीन का बड़े पैमाने पर इस्‍तेमाल किया गया है, या तो अलग-अलग या होपेटाइसि बी के वैक्‍सीन के साथ संयोजन में। यह भी ज्ञात है कि संयुक्त डीपीटी-द्विच वैक्‍सीन को एंटीसेप्टिक रीफेरेट कर वैक्‍सीन के साथ संयोजन में। यह भी ज्ञात है कि संयुक्त डीपीटी-द्विच वैक्‍सीन को एंटीसेप्टिक सलाइन फोल में एक खनिज बाह्‍क एल्युमिनियम फॉस्‍फेट जेल पर अवशोषित होता है। सामग्री, रचने पर, नीचे जमा हो सकती है और हिलाने पर समान रूप से फेल सकती है।

7. विवरण

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] डिथीरिया टॉस्‍मांडइ, टेटनस टॉस्‍मांडइ, बी. परटुसिस संपूर्ण कोशिका निष्क्रियता, और द्विच पीआरपी-टीडी संयुम का एक जीवाणुरहित, सफेद, वायुमदार, सफेदमान ससंश्लेष है जो आइसोटोनिक सलाइन फोल में एक खनिज बाह्‍क एल्युमिनियम फॉस्‍फेट जेल पर अवशोषित होता है। सामग्री, रचने पर, नीचे जमा हो सकती है और हिलाने पर समान रूप से फेल सकती है।

डिथीरिया और टेटनस घटक, स्‍थापित तकनीक का उपयोग करके फॉर्मिलिन निष्क्रियता द्वारा कोरनिबैक्‍टीरियम डिथीरिया और क्लोस्ट्रीडियम टेटानी की कल्‍त्स के विषाक्त पदार्थों में तैयार किए गए टॉस्‍मांडइ हैं। पर्टुसिस घटक-मानक विधियों का उपयोग करके निष्क्रिय किए गए बोर्डेटेल्ला पर्टुसिस की एक-संपूर्ण कोशिका कल्‍त्तर है।

द्विच पीआरपी-टीडी संयुम शुद्ध पॉलीरिबोसिल-रिबिटोला-फॉस्‍फेट है जो टेटनस टॉस्‍मांडइ से संयुग्मित है। पीआरपी एक कैल्‍सुर पॉलीसेकेराइड है जो हेमोफिलस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी बैक्‍टीरिया से अलग किया जाता है और टेटनस टॉस्‍मांडइ में सहसंयोजक रूप में बंधा होता है। यह वैक्‍सीन उपकरण डिथीरिया, टेटनस, पर्टुसिस (संपूर्ण कोशिका) और हेमोफिलस इन्‍फ्लुएंजा टाइप बी संयुम वैक्‍सीन के लिए डब्ल्यूएचके की आवश्यकताओं को पूरा करता है।

8. फार्मास्यूटिकल विवरण

8.1 विनिर्णयों

इस औषधीय उत्पाद को अन्य औषधीय उत्पादों के साथ मिश्रित नहीं किया जाना चाहिए।

8.2 लेक्‍क लाइक

वैक्‍सीन की समाप्ति तिथि उत्पाद के लेबल और कार्टन पर अंकित होती है।

8.3 फेकैसिड सुरुआ

कॉम्‍पैक्‍ट ४[®] को पुरानी टाइप 1 सस पीएफएस में प्रस्तुत किया गया है एकल बुराक पीएफएस - 0.5 एमएल

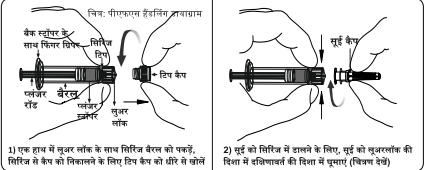
8.4 थंडरापेन व च्‍लोरिफॉर्म निदेश

रेफ्रिगेरेटर में +2^oC से +8^o C पर स्टोर करें। फ्रीज न करें। अगर जम गया हो तो फेंक दें। इस्‍तेमाल से पहले अच्छी तरह हिलाएं। रोमनी न बनाएं। बच्‍चों की पहुँच से दूर रखें। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** वैक्‍सीन का इस्‍तेमाल कार्टन और लेबल पर बताई गई समाप्ति तिथि के बाद न करें।

पीएफएस हैंडलिंग प्रक्रिया

इंजेक्‍शन लगाने से पहले, सुनिश्चित करें कि प्‍व्‍नजर रॉइ रबर स्टॉपर से मजबूती से जुड़ी हुई है, इसके लिए प्‍व्‍नजर रॉइ को घड़ी की दिशा में सब तक घुमाएं जब तक कि हल्‍का प्रतिरोध महसूस न हो। इयारा करें नहीं। सिरिंज बैरल को प्‍व्‍नजर-नॉक के साथ एक हाथ में पकड़ें, सिरिंज से कैप को हटाने के लिए टिच कैप को धीरे से सोनें और सूई को घड़ी की दिशा में प्‍व्‍नजर-नॉक के घुमाकर सिरिंज पर तब तक लगाएं जब तक कि यह सिरिंज से सुरक्षित रूप से फिसल न हो जाए, इंजेक्‍शन लगाने से पहले सूई की कंक हटा दें। प्‍व्‍नजर-नॉक को घुमाएं नहीं। बैक स्टॉपर के साथ फिनर ग्रिप प्‍व्‍नजर रॉइ को सिरिंज बैरल से बाह्‍र आने से रोकेनी।

“सिरिंज से बैक-स्टॉपर न निकालें।”



1) एक हाथ में सुइयों के साथ सिरिंज बैरल को पकड़ें।

सिरिंज में बैक को निकालने से सिरिंज बैरल को धीरे से सोनें।

2) सूई को सिरिंज में डालने के लिए, सूई को सुइयों की दिशा में घड़ियालने से हटाएं।

दिशा में घड़ियालने से हटाएं।

9. रोगी परामर्श सूचना

इस वैक्‍सीन को देने से पहले, स्‍वास्‍थ्‍य देखभाल पेशेवर को व्यक्ति और उसके माता-पिता/अभिभावकों को निम्नलिखित बातों से सूचित करना चाहिए:

i. वैक्‍सीन के किसी भी घटक के प्रति गंभीर अतिवेदनशीलता या पहले दिए गए किसी भी वैक्‍सीन के बाद जीवनी-घातान वाली प्रतिक्रियाओं या किसी भी पिछले वैक्‍सीन का प्राप्त करने के 6 सप्‍ताह के भीतर होने वाले निम्नितन-बैर सिंड्रोम के किसी भी इतिहास के बारे में पृछताछ करें। **कॉम्‍पैक्‍ट ४[®]** को किसी भी बच्‍चे को नहीं दिया जाना चाहिए, जिसका पिछली बुराक से जुड़ी तत्‍काल एनाफिलैक्टिक प्रतिक्रिया या विकसित या बढतने स्यूरोलजिकल विकार का इतिहास हो।

ii. किसी भी बुखार, जर संबंधी बीमारी या प्रतिक्रिया प्रणाली की कमी के बारे में पृछताछ करें जो वैक्‍सीन के प्रति प्रतिक्रिया को प्रभावित कर सकती है। ऐसे मामले में, स्थिति के ठीक होने तक टीकाकरण को स्थगित करने की आवश्यकता हो सकती है।

iii. डीट्रामस्युरर इंजेक्‍शन जैसे सभी आक्रामक हस्तक्षेपों के मामले में, चिकित्‍सीय रूप से महत्वपूर्ण रक्तचाप विकारों के किसी भी इतिहास के बारे में पृछताछ करें।