

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136726- -00005-0000

Fecha: 2012-08-31 16:18:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 34

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "VACUNA DE CONJUGADO DE
SACARIDO DE NEISSERIA MENINGITIDIS".-Clase A61K 39/095.-
Expediente número 07-136.726-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 1º de Junio de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio **No. 09213**, con respecto a la Claridad, Concisión y la presencia de materia relacionada con usos y exenta de patentabilidad dentro del capítulo reivindicatorio, la Claridad y Suficiencia del texto de la Descripción, así como también con la Novedad y el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En relación al capítulo reivindicatorio actualmente presentado para la solicitud, el señor Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 76 carecen de claridad y concisión toda vez que no definen la composición reclamada a través de sus características técnicas esenciales como sus componentes y las proporciones de cada uno de estos dentro de la composición, impidiendo así establecer el alcance de la invención que se reclama.

Además, señala que las reivindicaciones 3 a 7 no son concisas toda vez que presentan múltiples rangos de proporciones de los componentes de la composición.

También señala que las reivindicaciones 21, 31 y 32 no son concisas porque no establecen el enlazante usado para realizar la conjugación entre los sacáridos y la proteína portadora.

Sumado a lo anterior, el señor Examinador considera que las reivindicaciones 20, 28-30 y 112 a 114 caracterizan la composición por un resultado a alcanzar con la misma, lo que no se consideran características técnicas de la composición.

Adicionalmente, sostiene que la reivindicación 82 no es concisa toda vez que reclama una composición de componentes indeterminados. De manera similar afirma que esta reivindicación y sus dependientes no están debidamente soportadas por la descripción actualmente presentada para la solicitud.

Mas aún, manifiesta que las reivindicaciones 27, 28, 59, 60, 111-113 contienen términos como ADH, CDAP y EDAC que deben ser definidos a fin de dar mayor claridad al capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, añade el señor Examinador que las reivindicaciones 47 a 48, y 101-116 reclaman materia que se solapa con la solicitud radicada con el número 07-136.744 y por lo tanto sugiere eliminar estas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Tomando en consideración estos señalamientos, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad sus características técnicas novedosas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada en la cual se han incorporado las proporciones de sacárido:proteína portadora de cada uno de los sacáridos presentes en la composición, de conformidad con lo revelado en las reivindicaciones 3 a 7 actualmente presentadas.

Adicionalmente, a fin de restringir aún más la materia reclamada se ha limitado la nueva reivindicación 1 a aquella que contiene cuando menos 4 sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes.

Así, la nueva reivindicación 1 es como se lee a continuación:

*"Una composición inmunogénica, la cual comprende cuando menos cuatro sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes, en donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA y MenC, los cuales se conjugan con proteína(s) portadora(s), en donde la proporción de sacárido:proteína (p/p) es de entre 1:2 y 1:5, y uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en*

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan con proteína(s) portadora(s), en donde la proporción de sacárido:proteína (p/p) es de entre 5:1 y 1:1.99, en donde MenA esta presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 1:2-1:5, en donde MenC esta presente y tiene un proporción de sacárido a la proteína portadora de 2:1-1:5, en donde MenW esta presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 5:1-1:1.99 y MenY está presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 5:1-1:1.99." (Subrayado fuera de texto)

Como consecuencia de las modificaciones ya mencionadas para la nueva reivindicación 1, las demás reivindicaciones han sido modificadas de conformidad a fin de mantener la congruencia del capítulo reivindicatorio. En este sentido, las nuevas reivindicaciones 2 a 21 del capítulo reivindicatorio ahora modificado corresponden a algunas de las reivindicaciones actualmente presentadas o parte de la materia contenida en las mismas, tal como se muestra a continuación:

Reivindicaciones 2 a 6: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 3 a 7 actualmente presentadas, en las cuales se han limitado los rangos de composición mencionados de conformidad con las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 1.

Reivindicaciones 7 a 17: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 8 a 18 actualmente presentadas.

Reivindicación 18: Corresponde a la reivindicación 46 actualmente presentada.

Reivindicaciones 19 a 21: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 76, 77 y 78 actualmente presentadas.

Adicionalmente, me permito manifestar que se han ajustado las dependencias del capítulo reivindicatorio ahora modificado de conformidad con la nueva numeración ahora dada.

Finalmente, me permito señalar que las reivindicaciones 1, 19 a 45, 47 a 75 y 79 a 116 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **21 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la composición inmunogénica objeto de la presente invención.

En vista de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, anteriormente expuestas, me permito manifestar que quedan completamente superadas todas las objeciones de claridad y concisión presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico antes mencionado.

Adicionalmente, me permito señalar que debido a que las reivindicaciones 47 a 48 y 101-116 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado que se adjunta a este memorial, la materia ahora reclamada por la presente solicitud no se solapa con las revelaciones de la solicitud radicada con número 07-136.744, superando así las objeciones presentadas por el señor Examinador a este respecto.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio ahora modificado es totalmente claro y conciso, superando totalmente las objeciones que en este sentido fueron presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico antes referenciado, y ajustándose así totalmente a lo establecido por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. PRESENCIA DE MATERIA RELACIONADA CON USOS Y EXENTA DE PATENTABILIDAD DENTRO DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En este sentido me permito señalar que las reivindicaciones 79, 80 y 81 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, superando las objeciones que presento el señor Examinador en su Concepto técnico frente a estas reivindicaciones.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio ahora modificado solo hace referencia a materia patentable y no hace referencia a usos con lo cual se ajusta completamente a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. CLARIDAD Y SUFICIENCIA DEL TEXTO DE LA DESCRIPCIÓN

Por otro lado, el señor Examinador sostiene que la descripción no es clara porque contiene varios nombres de marca (señalando a los productos Mencevax^{MR}, Meningitec^{MR}, Infanrix^{MR} y Menjugate^{MR}) para los cuales no se define su descripción genérica, lo que no permite interpretar con claridad los ejemplos presentados.

En respuesta a este señalamiento me permito manifestar que el texto de la descripción define claramente los productos comerciales señalados por el señor Examinador. Por ejemplo, Mencevax^{MR} es una vacuna que contiene polisacáridos capsulares MenACWY y el texto de la solicitud describe el contenido de esta vacuna

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en la página 95, líneas 11 a 13, y en la página 99, líneas 3 a 5, tal como allí se indica Mencevax no tiene ninguna proteína portadora.

De manera similar, por ejemplo, los componentes de interés de Meningitec^{MR} se revelan en la página 67, líneas 16 a 21 y la página 77, líneas 15 a 20, y los de Menjugate^{MR} se describen por ejemplo en la página 80, líneas 18 a 22.

Más aún, me permito manifestar que las composiciones de tales productos comerciales hacen parte del estado del arte bien conocido por la persona medianamente versada en la materia, quien sin ambigüedad logrará establecer los componentes de cada uno de dichos productos comerciales anteriormente señalados. En este sentido, varias fuentes bien conocidas por el técnico medianamente versado en la materia revelan tal información, por ejemplo, para infanrix hexa e infanrix penta se encuentran bien revelados cada uno de sus componentes tal como por ejemplo lo expone el fabricante de dichas vacunas en la información de producto que revela para el público en general (véanse las páginas 1 de los documentos que se anexan a este memorial)^{1 2}.

Por otro lado, el señor Examinador manifiesta que los ejemplos presentados por la presente solicitud no permiten evidenciar adecuadamente el efecto superior de la composición reclamada respecto a las previamente conocidas en el estado de la técnica.

De otra parte, el Señor Examinador indica que no se anexa el certificado de depósito del material biológico empleado para que la invención pueda ser reproducible.

Frente a estos señalamientos, muy respetuosamente me permito manifestar que los efectos técnicos sorprendentes de la presente solicitud saltan a la vista para la persona medianamente versada en la materia. De hecho, la invención ahora reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra bien soportada en los Ejemplos 7 y 8 que proporcionan resultados de ensayos clínicos mostrando que la invención es operacional en una gran población en la que la vacuna sería usada.

Además, aunque será discutirá más adelante, me permito señalar que la solicitud proporciona una nueva forma de combinar conjugados meningocócicos en una vacuna multivalente de tal manera que la respuesta inmune contra todos los componentes puede ser balanceada. En este sentido, los inventores de esta solicitud

1

http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddatapinfo/362/FileName/D58F401484B3F7CD68FBC0A2D3A1D77D/Infanrix_Hexa_%28Preservative%29_v4_0_clean_PDF.pdf

2

http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddatapinfo/98/FileName/965C001316FE958C9745E754EA32B6AE/PI_InfanrixPenta.pdf

han observado que algunos antígenos de polisacárido proporcionan una respuesta inmune mucho más fuerte que otros. En particular, en las composiciones tretravalentes ahora reclamadas por la solicitud, MenA tiende a ser el antígeno más débil mientras que MenW y MenY tienden a ser los antígenos más fuertes.

En conexión con lo anterior, los inventores han mostrado que usando un proceso diferente de conjugación para llegar en diferentes proporciones de sacárido a proteína en el conjugado, la respuesta inmune a los antígenos más débiles puede ser mejorada. Esto es hecho seleccionando una gran cantidad de proteína portadora a estar presente en los conjugados que contienen antígenos débiles, de modo que la proporción de sacárido a proteína es de 1:2 a 1:5, y seleccionando proporciones bajas de sacárido a proteína de 5:1 a 1:1.99 para los antígenos mas fuertes tales como MenW y MenY.

En conexión con lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que los Ejemplos 8 y 9 de la solicitud ejemplifican exactamente los conjugados anteriormente descritos, razón por la cual el texto de la solicitud permite evidenciar claramente el efecto superior la materia reclamada.

Por otro lado, en cuanto a las cepas utilizadas en la invención, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la invención no ha desarrollado ninguna cepa bacteriana *per se*, sino que emplea componentes celulares de cepas existentes, y ampliamente conocidas, para introducirlos en una composición inmunogénica.

Es decir, **el objeto de la invención no es de ninguna manera un nuevo tipo de célula bacteriana y por lo tanto, no se requiere un certificado de depósito del material biológico aquí empleado, toda vez que dicho material es ampliamente empleado dentro del campo técnico de la invención y se constituye en las cepas estándar que más comúnmente atacan a la población humanas.**

Como evidencia de lo anterior, me permito presentar anexo a este memorial los certificados de depósito de algunas de las células que son de dominio público y que han sido empleadas por los investigadores durante muchos años.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la descripción de la solicitud es totalmente clara y contiene la información suficiente para que la persona con conocimientos medios en el campo técnico pueda reproducir esta invención, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD**

El señor Examinador señala que la invención carecería de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 2004067030 (D1)** y **WO 03007985 (D2)**, asegurando que las composiciones inmunogénicas allí reveladas anticiparían aquellas que son reclamadas por la presente solicitud.

Sobre este particular me permito manifestar que existen diferencias significativas entre las enseñanzas de los citados documentos y el objeto de la presente invención que hacen que dichos documentos no anticipen la materia reclamada, tal como se discute a continuación.

6.1. **Novedad de la solicitud frente a las enseñanzas del documento WO 2004067030 (D1)**

El documento D1 revela composiciones que comprenden conjugados de MenA, C, W y Y.

En conexión con lo anterior, de la lectura atenta de D1 la persona versada en la materia reconocerá que la revelación de este documento que más se acerca a la presente solicitud se encuentra en el Ejemplo 2 de la página 30 de D1, donde se revelan las dosis de sacárido y proteína portadora para cada conjugado. Sin embargo, la cantidad de proteína portadora es dada como un rango de modo que se dan rangos de las proporciones de sacárido:proteína.

En este sentido, me permito señalar que tales rangos revelados en D1 se extienden a lo largo de los rangos reclamados por la presente solicitud de manera que no es claro si cada conjugado cae dentro de las proporciones de sacárido:proteína de 1:2-1:5 o 5:1-1:1.99 que se presentan en la nueva reivindicación 1 de la solicitud en cuestión.

En relación con lo dicho, me permito indicar, por ejemplo, que el rango del conjugado de MenA esta dado como 1:1.25 a 1:3.3. Así, la mitad de este rango, de 1:1.25 a 1:1.99, cae dentro del rango bajo de proteína portadora, mientras que la otra mitad de dicho rango, de 1:2 a 1:3.3, cae dentro del rango alto de proteína portadora. Para los otros tres rangos mostrados contienen partes tanto en el rango bajo como en el rango alto de proteína portadora de la reivindicación 1.

Consecuentemente, **para la persona versada en la materia será evidente que el documento D1 no contiene ninguna revelación clara de si cada conjugado tiene una proporción alta o baja de sacárido:proteína portadora.**

En relación con lo anterior, me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que para afectar la novedad de una solicitud el arte previo debe divulgar **de manera explícita** todas y cada una de las características técnicas de la invención, tal como por ejemplo lo señalan la Guía para el examen de solicitudes en la Oficina Europea de Patentes³:

*"Un documento le quita la novedad a cualquier materia reclamada **derivable de manera directa y sin ambigüedades** a partir de ese documento que incluye todos las características implícitas para una persona versada en el arte el cual está expresamente mencionado en el documento (...)*

La limitación de materia "derivable de manera directa y sin ambigüedades" a partir del documento es importante. Así, cuando se está considerando la novedad, no es correcto interpretar la enseñanzas de un documento como que comprende equivalentes bien conocido que no son revelados en los documentos; esto es un asunto de obviedad".

Adicionalmente, me permito señalar que en el Manual Andino de Patentes, -una guía práctica que no constituye un marco normativo para el estudio y análisis de patentabilidad de una solicitud en trámite, se establece lo siguiente en relación con el requisito de novedad:

*"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica **que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica."*⁴(Resaltado fuera del texto).

Consecuentemente, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, este debe revelar de manera **explícita y específica** todas y cada una de las características de la invención.

Así, dado que el documento D1 no revela de manera explícita y específica si cada conjugado de la composición tiene una proporción alta o baja de sacarido:proteína portadora, tal como lo reclama la reivindicación 1 ahora modificada de la solicitud, es entonces evidente que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial, y sus reivindicaciones dependientes, son novedosas frente a las enseñanzas de D1.

³ European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" Munich, Abril 2010. Parte C, Capítulo IV-27 y -28, numeral 9.2.

⁴ SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina; Lima: Perú; 2004. Páginas 65 y 66.

6.2. **Novedad de la solicitud frente a las enseñanzas de WO 03007985 (D2)**

Por otro lado, el documento D2 se refiere a una composición inmunogénica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y los polisacáridos capsulares individuales de *N. meningitidis* de los serogrupos A y W así como proteínas portadoras como TT, DT, o CRM197 en donde los dos elementos están conjugados.

De la lectura de D2, la persona versada en la materia notará que la revelación de D2 que más se acerca al objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud, es la vacuna multivalente de conjugados meningocócicos mostrada en el Ejemplo L de la página 29 de D2. Este ejemplo revela proporciones de sacárido/proteína portadora para los sacáridos MenA, MenW y MenY.

Sin embargo, **es evidente que el documento D2 no contiene ninguna revelación de una proporción de sacárido:proteína para el conjugado de MenC.**

En contraste con lo anterior, **las características técnicas incluidas en la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud, tal como se expuso anteriormente, requieren de una proporción de sacárido:proteína para MenC de 2:1-1:5 (p/p).**

En relación con lo anterior, considero pertinente resaltar que para que la novedad de una invención se vea afectada por un documento del estado de la técnica, dicho documento debe revelar de manera idéntica la invención reclamada, tal como es contemplado dentro del "*Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad*"⁵, documento recientemente preparado por la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia el cual pretende reunir los lineamientos básicos con los cuales se evalúan las solicitudes de patente en Colombia, en donde bajo su numeral 2.12 refiriéndose a la novedad de una solicitud señala que:

"- Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es **idéntica** a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad" (página 62) (resaltado fuera de texto).

Consecuentemente, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, este debe revelar de manera **explícita y específica todas y cada una de las características de la invención,** interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud.

⁵ http://www.slc.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf

En vista de lo anterior, aún cuando el documento D2 revela una composición inmunogénica multivalente de conjugados meningocócicos con algunas características técnicas comunes a las reveladas en la nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio, es evidente que este documento no revela "explícitamente todas las características técnicas esenciales" de la invención en cuestión, dado que **D2 no revela una composición en la cual la proporción de sacárido:proteína para MenC sea revelada, razón por la cual mucho menos D2 podría revelar una composición en la que la proporción de sacárido:proteína para MenC sea de 2:1-1:5 tal como se reclama en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.** En consecuencia es evidente que D2 no puede afectar la novedad de la composición inmunogénica reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial, toda vez que lo anterior constituye una característica técnica esencial que diferencia la presente invención del estado del arte comprendido en D2.

Sumado a lo anterior, también vale la pena resaltar que D2 tampoco revela el concepto inventivo de la presente solicitud que es la manipulación de la proporción sacárido:proteína de diferentes conjugados en la composición de manera que sea lograda una respuesta inmune balanceada.

Así, es a todas luces evidente que la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud y sus reivindicaciones dependientes son Novedosas frente a las enseñanzas del documento D2.

Por otro lado, me permito señalar que las objeciones presentadas por el señor Examinador frente a la reivindicación 82 actualmente presentada quedan totalmente superadas toda vez que dicha reivindicación fue eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

7. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 2002000249 (D3)** y Tamm E., et. al., *"Double-blind study comparing the immunogenicity of a licensed DTwPHib-CRM197 conjugate vaccine (Quattvaxem™) with three investigational, liquid formulations using lower doses of Hib-CRM197 conjugate"*, Vaccine, 2005, Vol. 23, pp. 1715-1719 **(D4)**.

Respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que "la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de proporcionar un kit alternativo al revelado en D3, disminuiría la dosis de polisacárido de Hib con la expectativa razonable de obtener títulos de anticuerpo anti-hib significativamente

mayores a los revelados en D4, puesto que el documento D4 revela que dosis de hasta 1.25 µg de polisacárido de Hib siguen siendo inmunogénicas, y el documento D3 revela que las vacunas de combinación que comprenden conjugado de Hib producen títulos de anticuerpo anti-Hib significativamente mayores en un huésped en comparación con una vacuna de conjugado de Hib monovalente."

A lo anterior añade que frente a las enseñanzas del documento D3 el proceso divulgado en la reivindicación 78 actualmente presentada "es una alternativa a los procedimientos ya conocidos porque este sigue siendo útil para preparar composiciones inmunogénicas."

Sobre estos particulares me permito señalar que existen diferencias significativas entre las composiciones inmunogénicas reveladas en el arte previo y aquella que hace parte de la presente invención, diferencias que son aún más evidentes en virtud de las modificaciones ahora realizadas en el capítulo reivindicatorio, las cuales, tal como me permito exponer a continuación, hacen que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna manera obtener la composición inmunogénica reclamada partiendo de las enseñanzas de los documentos D1, D2, D3 y D4, razón por la cual tampoco podría haber obtenido el kit de vacuna y el proceso para elaborar una vacuna que contienen dicha composición inmunogénica.

7.1. Nivel inventivo de la composición inmunogénica reclamada frente a las enseñanzas de los Documentos D1, D2, D3 y D4

Para comenzar, me permito señalar que el concepto inventivo de la presente solicitud es la comprensión que una respuesta inmune balanceada contra todos los 4 componentes de una vacuna tetravalente de conjugados meningocócicos puede ser obtenida alterando las condiciones de conjugación, de manera que los antígenos más débiles (MenA y MenC) tengan una proporción sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 (p/p) de manera que con la proteína portadora en exceso se permite la ayuda adicional mediada por células T para estimular la respuesta inmune contra estos antígenos, y que por el contrario, los antígenos más fuertes tales como MenW y MenY tengan proporciones sacárido:proteína de 5:1 a 1:1.99 (p/p) de manera que la ayuda mediada por células T a estos antígenos es limitada. De esta manera, una respuesta inmune balanceada contra todos los 4 componentes antigénicos puede ser alcanzada.

Ahora bien, el documento D2 puede ser considerado como el estado del arte más cercano a la invención, el cual revela composiciones inmunogénicas que comprenden combinaciones de conjugados de MenA, C, W y/o Y que están conjugados a una proteína portadora.

Sin embargo, D2 no revela una combinación de conjugados para la cual la química de conjugación haya sido modificada entre los conjugados, y que condujera así a una proporción sacárido:proteína diferente en los conjugados resultantes. En vez de esto, D2 revela un rango amplio y simple de proporción sacárido:proteína (que va de 0.5:1 a 5:1) y que preferiblemente se limita al rango de 1:1.25 a 1:2.5.

Consecuentemente, para la persona versada en la materia será evidente que **este documento enseña que todos los conjugados son tratados de manera similar y que ninguna distinción fue hecha entre los conjugados para indicar cual debería tener una proporción mayor de sacárido a proteína.**

A este respecto, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los métodos de conjugación son dados en las páginas 15 (para MenA), 16 (para MenW135) y en la página 18 (MenY) de D2. De una comparación de estos métodos salta a la vista que se utilizó el mismo método de conjugación en todos los casos, en donde el polisacárido es hidrolizado antes de la conjugación utilizando cianoborohidruro de sodio, diester N-hidrosuccinimido de ácido adípico para activar el sacárido seguido por conjugación a CRM197. De esta forma los conjugados resultantes tienen proporciones de polisacárido:proteína que en términos generales caen dentro del segundo grupo de la reivindicación 1 ahora modificada (5:1 a 1:1.99) con MenA que solo esta sobre el límite de los dos grupos.

Así, de manera general se aprecia que se utilizó el mismo método de conjugación para cada sacárido así que para cada conjugado se obtienen proporciones de polisacárido:proteína similarmente amplias.

Por lo tanto, es claro que **no existe ningún indicio dentro de D2 de un método de conjugación en el que de manera deliberada se cambie la proporción para un conjugado particular de sacárido.**

En conexión con lo anterior, me permito señalar que el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud es proporcionar una composición inmunogénica multivalente de conjugados de sacáridos Men, en la que la respuesta inmune conferida por la inmunización sea optimizada por cada conjugado a fin de alcanzar una respuesta inmune balanceada contra cada conjugado.

La solución proporcionada por la reivindicación 1 es utilizar conjugados de sacáridos, algunos de los cuales son conjugados utilizando una química que conduce a una proporción de sacárido:proteína (p/p) del conjugado entre 1:2 a 1:5 (para MenA, MenC) mientras que otros son conjugados conduciendo de manera diferente a una proporción de sacárido:proteína de entre 5:1 a 1:1.99 (para MenC, MenW, MenY). Tales cambios en la proporción sacárido:proteína puede por ejemplo ser

conseguidos por medio de la alteración de las condiciones de la reacción de conjugación o la química utilizada.

En este sentido, los Ejemplos 8 y 9 de la presente solicitud muestran como la optimización de una respuesta inmune contra cada conjugado separado puede ser conseguida por conjugación de los antígenos mas débiles para producir una proporción polisacárido:proteína de 1:2 a 1:5 mientras que se conjugan los antígenos mas fuertes para producir una proporción sacárido:proteína de 5:1 a 1:1.99. De esta manera los antígenos débiles son conjugados a una gran cantidad de proteína portadora permitiendo así un aumento de la ayuda de células T en donde esta es requerida. **De esta manera, se puede conseguir un balance entre los antígenos de sacárido más fuerte y más débil de modo que una respuesta inmune balanceada es generada contra todos los componentes de la composición.**

En conexión con lo anterior, me permito señalar que la conjugación por el método del Ejemplo 1 (conjugación directa por CDAP) resulta en conjugados que tienen una proporción de sacárido:proteína de 1:1 a 1:1.5 (p/p) los cuales tienen una cantidad baja de proteína portadora, mientras que el método del Ejemplo 1a (conjugación CDAP/EDAC) permite la obtención de una proporción de sacárido:proteína de 1:2 a 1:4 (p/p) los cuales tienen una cantidad alta de proteína portadora.

Sumado a lo anterior, en el Ejemplo 8 se investiga en un ensayo clínico el efecto de conjugar MenA por el método del Ejemplo 1a (que conduce a una proporción de sacárido:proteína de 1:2 a 1:4). Los resultados de este ensayo que se muestran en la tabla 12 demuestran que el uso de una proporción de 1:2 a 1:4 para Men A en F1 tienen un efecto favorable sobre el MenA en el contexto de una vacuna de combinación que contiene los conjugados MenA, C, W y Y. La comparación correcta es F4 que contenía la misma dosis de sacárido de todos los conjugados y solo varía en el método de conjugación de MenA. Así, el % de respondentes en el Ensayo de SBA se incrementa de 66.7% (para F4) a 90.9% (para F1) con el uso de la proporción de sacárido:proteína 1:2 a 1:4 para MenA. Esto se refleja en respuestas de GMT mayores en un ensayo SBA (4335 aumenta a 9805) y lecturas de GMC en ELISA (de 5.46 que aumentan a 20.38). La respuesta suscitada contra MenC, W y Y permanece similar en F1 y F4 mostrando que los otros conjugados no son afectados adversamente por el cambio en el conjugado MenA.

Adicionalmente, el Ejemplo 9 de la solicitud investiga el efecto de la conjugación a proteína portadora de MenA y MenC por el método del Ejemplo 1a (generando una proporción de polisacárido:proteína de 1:2 a 1:4) mientras que se conjugan a proteína MenW y MenY por el método del Ejemplo 1 (generando una proporción de

polisacárido:proteína de 1:1 a 1:1.5). De los resultados presentados se puede apreciar que la respuesta para MenA en F3 permanece similar a aquella obtenida en el Ejemplo 8 para F1. También se encuentra que la respuesta inmune contra MenC es mejorada por la adición de un enlazante a este conjugado con un aumento en el porcentaje de respondentes a 95.8% para F3 comparado con un 69.6% para F1 en el Ejemplo 8. Adicionalmente, se observa que en este ensayo clínico las respuestas inmunes contra los antígenos más fuertes MenW y MenY permanecen buenas contra los conjugados que fueron conjugados directamente.

Consecuentemente, es claro que los Ejemplos 8 y 9 soportan las características técnicas de la nueva reivindicación 1 que se adjunta a este memorial ya que en las formulaciones optimas MenA se usa en una proporción de sacárido:proteína de 1:2 a 1:4, mientras que MenW se usa en una proporción de 1:1 a 1:1.5 y MenC se usa en una proporción de 1:1 a 1:1.4.

Por lo tanto, en vista de las revelaciones anteriores, **para la persona versada en la materia será evidente que la selección de métodos de conjugación diferentes para diferentes antígenos no habría resultado de ninguna manera obvia a partir de las enseñanzas del documento D2 ya que en dicho documento solo se revela el uso de métodos de conjugación idénticos para cada antígeno usado y no existe ninguna motivación o indicio para la persona versada en la materia que lo condujera obvia o evidentemente hacia el método de conjugación de la presente solicitud en donde se usa una proporción de sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 para los antígenos mas débiles y de 5:1 a 1:1.99 para los antígenos mas fuertes, razón por la cual D2 no revela ninguna enseñanza que le permitiera a la persona versada en la materia obtener de manera obvia o evidente la composición inmunogénica objeto de la presente solicitud en donde los antígenos mas débiles tienen una proporción sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 mientras que los antígenos mas fuertes tienen una proporción de sacárido:proteína de 5:1 a 1:1.99.**

En vista de lo anterior, dado que el documento D2 no contiene ninguna enseñanza o sugerencia que condujera de manera obvia o evidente a la persona versada en la materia a la composición inmunogénica reclamada por la presente solicitud, será también claro que D2 de ninguna manera podría dar indicios de que la composición reclamada sorprendentemente **puede conseguir un balance entre los antígenos de sacárido mas fuertes y mas débiles de modo que una respuesta inmune balanceada es generada contra todos los componentes de la composición.**

Ahora bien, **para la persona versada en la materia resultara también evidente que las enseñanzas de los documentos D1, D3 y D4 no subsanan las deficiencias del documento D2, toda vez que las enseñanzas de D1, D3 y D4 y sus posibles combinaciones tampoco contienen una enseñanza o motivación para que la persona versada en la materia decidiera cambiar los métodos de conjugación allí utilizados por métodos de conjugación diferentes para diferentes antígenos como el método de la presente solicitud, y mucho menos tales documentos tienen una sugerencia o motivación que condujera de manera obvia o evidente a dicha persona versada hacia el método de conjugación específico de la presente solicitud en donde se usa una proporción de sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 para los antígenos mas débiles y de 5:1 a 1:1.99 para los antígenos mas fuertes. En consecuencia, D1, D3 y D4 no revelan ninguna enseñanza que le permitiera a la persona versada en la materia obtener de manera obvia o evidente la composición inmunogénica objeto de la presente solicitud en donde los antígenos mas débiles tienen una proporción sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 mientras que los antígenos mas fuertes tienen una proporción de sacárido:proteína de 5:1 a 1:1.99.**

En vista de lo anterior D1, D3 y D4 y sus posibles combinaciones tampoco podrían dar indicios de que la composición reclamada sorprendentemente **puede conseguir un balance entre los antígenos de sacárido más fuertes y más débiles de modo que una respuesta inmune balanceada es generada contra todos los componentes de la composición.**

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁶:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

⁶ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de lo anterior, **dado que a partir de los documentos D1, D2, D3, D4 no "salta a la vista de manera clara y directa" una composición inmunogénica la cual comprenda cuando menos cuatro sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes y todas las demás características esenciales que tiene la composición reclamada por la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la solicitud en estudio (como que los antígenos mas débiles estén en una proporción sacárido:proteína de 1:2 a 1:5 mientras que los antígenos mas fuertes estén en una proporción de sacárido:proteína de 5:1 a 1:1.99), y que de las enseñanzas de dichos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que la composición con estas características particulares podría conseguir un balance entre los antígenos de sacárido más fuertes y más débiles de modo que una respuesta inmune balanceada es generada contra todos los componentes de la composición, es evidente que la materia reclamada por la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio ahora modificado conlleva Nivel Inventivo frente a los citados documentos D1, D2, D3 y D4 y sus posibles combinaciones.**

Consecuentemente, me permito manifestar que las reivindicaciones 2 a 21 del capítulo reivindicatorio modificado (que se adjunta al presente memorial) también conlleva Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de tales documentos D1, D2, D3 y D4 y sus posibles combinaciones, por cuanto son reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1.

7.2. Nivel Inventivo del Kit de vacuna y el proceso para la elaboración de vacuna reclamados frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D4

Finalmente, el señor Examinador asegura que el kit de vacuna de la reivindicación 77 *"se deriva de los conocimientos que en conjunto revelan los documentos D3 y D4 y en consecuencia no posee nivel inventivo."*

Aunado a lo anterior, manifiesta el señor Examinador que frente a las enseñanzas del documento D3 el proceso para la elaboración de vacuna contenido en la reivindicación 78 *"es una alternativa a los procedimientos ya conocidos porque este sigue siendo útil para preparar composiciones inmunogénicas."*

Con relación a esta objeción, en primer lugar me permito señalar que dichas reivindicaciones 77 y 78 ahora corresponden de manera respectiva a las nuevas reivindicaciones 20 y 21, en donde se han realizado las modificaciones ya mencionadas en el numeral 3 del presente memorial.

Ahora bien, con respecto a la posible falta de nivel inventivo del kit de vacuna y el proceso para la preparación de la vacuna que comprende la composición inmunogénica objeto de la presente invención, me permito señalar que es bien sabido en la práctica de patentes que si un producto es nuevo e inventivo, también lo serán las demás reivindicaciones de producto que contienen el producto inventivo y las reivindicaciones de proceso para obtener dichos productos.

En este sentido, me refiero a la afirmación que hace el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, preparado por la Oficina Internacional de la OMPI, con respecto al nivel inventivo de reivindicaciones de proceso⁷:

"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto"

En concordancia con esta afirmación queda claro que el kit de vacuna reclamado en la nueva reivindicación 20 y el proceso de preparación de vacuna reclamado en la nueva reivindicación 21 **si gozan de altura inventiva, toda vez que el kit de vacuna contiene la composición inmunogénica inventiva objeto de esta solicitud y además la vacuna obtenida a través del proceso reclamado contiene la composición inmunogénica que es inventiva como ya se demostró anteriormente.**

8. CONCLUSION

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa a este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar la composición inmunogénica objeto de la presente invención, así como la vacuna y el Kit de vacuna que contienen dicha composición inmunogénica, así como también el método para la elaboración de dicha vacuna, en concordancia con las enseñanzas de los ejemplos específicos proporcionados en la descripción de la solicitud. Dicho capítulo reivindicatorio ahora modificado solo hace referencia a materia patentable y no hace referencia a usos con lo cual se ajusta completamente a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000.

⁷ anual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. Segunda Edición. 2004. pag. 80. Numeral 10.3.

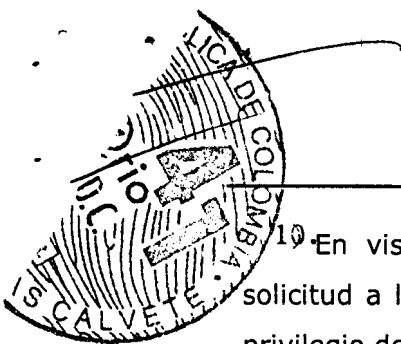
Además se estableció que la descripción de la solicitud es totalmente clara y contiene la información suficiente para que la persona con conocimientos medios en el campo técnico pueda reproducir esta invención, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y de los argumentos discutidos con respecto a los documentos D1 y D2 se estableció que la materia objeto de la presente solicitud no es anticipada por dichos documentos y por lo tanto es nueva.

Finalmente, en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados D1, D2, D3, y D4 se estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos, la composición inmunogénica que es objeto de la presente invención y que tampoco podría haber esperado de manera obvia o evidente que las proporciones particulares de los conjugados, que caracterizan la composición reclamada, condujeran a obtener una composición inmunogénica con una respuesta inmune balanceada contra todos los componentes de la composición, y por lo tanto es irrefutable el Nivel Inventivo que conlleva la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud y sus reivindicaciones dependientes.

9. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **102 a 104** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, constituido por **21** reivindicaciones.
- (ii) Copia de Certificados de depósitos de cepas de *Neisseria meningitidis* que son de acceso público.
- (iii) Copia de la página 1 del documento de acceso público con información de producto de Infanrix Hexa, de la dirección electrónica
http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/362/FileName/D58F401484B3F7CD68FBC0A2D3A1D77D/Infanrix_Hexa_%28Preservative_containing%29_v4_0_clean_PDF.pdf
- (iv) Copia de la página 1 del documento de acceso público con información de producto de Infanrix Penta, de la dirección electrónica
http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/98/FileName/965C001316FE958C9745E754EA32B6AE/PI_InfanrixPenta.pdf



JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10 En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

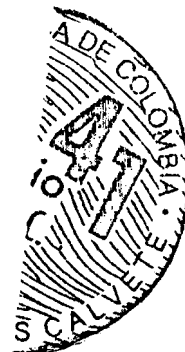
T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: cc 39690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 29 de Agosto de 2017
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usacuriente
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



Jenny Nery
Mónica Delgado
C.C. 101539201
V. 2017

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición inmunogénica, la cual comprende cuando menos cuatro sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes, en donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA y MenC, los cuales se conjugan con proteína(s) portadora(s), en donde la proporción de sacárido:proteína (p/p) es de entre 1:2 y 1:5, y uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan con proteína(s) portadora(s), en donde la proporción de sacárido:proteína (p/p) es de entre 5:1 y 1:1.99, en donde MenA esta presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 1:2-1:5, en donde MenC esta presente y tiene un proporción de sacárido a la proteína portadora de 2:1-1:5, en donde MenW esta presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 5:1-1:1.99 y MenY está presente y tiene una proporción de sacárido a la proteína portadora de 5:1-1:1.99.
- 10 2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en donde MenW está presente en la proporción del sacárido MenW a la proteína portadora de entre 1:1 y 1:1.7 (p/p).
3. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde MenY está presente en la proporción del sacárido MenY a la proteína portadora de entre 1:1 y 1:1.8 (p/p).
- 15 4. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde MenA está presente en la proporción del sacárido MenA a la proteína portadora de entre 1:2.4 y 1:4 (p/p).
5. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde MenC está presente en la proporción del sacárido MenC a la proteína portadora de entre 1.2:1 y 1:1.4 (p/p).
- 20 6. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde MenC está presente en la proporción del sacárido MenC a la proteína portadora de entre 1:2.5 y 1:4.5 (p/p).
- 25 7. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende cuando menos dos sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes, en donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA, MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan a través de un enlazante con proteína(s) portadora(s), y

uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en MenA, MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan directamente con proteína(s) portadora(s).

5 8. La composición inmunogénica de la reivindicación 7, la cual comprende cuando menos dos sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes, en donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA y MenC, los cuales se conjugan a través de un enlazante con proteína(s) portadora(s), y uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en MenC, MenY y MenW, los cuales se conjugan directamente con proteína(s) portadora(s).

10 9. La composición inmunogénica de la reivindicación 8, la cual comprende el sacárido capsular MenA conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora, y el sacárido capsular MenC directamente conjugado con una proteína portadora.

10. La composición inmunogénica de la reivindicación 8, la cual comprende el sacárido capsular MenC conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora, y el sacárido capsular MenY conjugado directamente con una proteína portadora.

11. La composición inmunogénica de la reivindicación 8, la cual comprende los sacáridos capsulares MenA y MenC conjugados a través de un enlazante con proteína(s) portadora(s), y los sacáridos capsulares MenY y MenW conjugados directamente con proteína(s) portadora(s).

15 12. La composición inmunogénica de la reivindicación 8, la cual comprende el sacárido capsular MenA conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora, y los sacáridos capsulares MenC, MenY, y MenW conjugados directamente con proteína(s) portadora(s).

20 13. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* se conjuga con una proteína portadora independientemente seleccionada a partir del grupo que consiste en TT, DT, CRM197, fragmento C de TT, y proteína D.

25 14. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* se conjuga con la misma proteína portadora seleccionada a partir del grupo que consiste en TT, DT, CRM197, fragmento C de TT, y proteína D.

15. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* se conjuga con TT.

5 16. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* se conjuga por separado con una proteína portadora separada.

17. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cuando menos uno, dos, o tres conjugados de sacáridos capsulares de *N. meningitidis*, se conjugan directamente con una proteína portadora.

10 18. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis de cada conjugado de sacárido es de entre 2 y 20 microgramos, de entre 3 y 10 microgramos, de entre 4 y 7 microgramos, o alrededor de (o exactamente) 5 microgramos del sacárido.

19. Una vacuna, la cual comprende la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un kit de vacuna para su administración concomitante o en secuencia, el cual comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un hospedero contra una enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, y *Neisseria meningitidis*, comprendiendo este kit un primer recipiente que comprende:

15 toxoide de tétanos (TT),
 toxoide de difteria (DT), y
 componentes de tosferina de células enteras o acelulares,
 y un segundo recipiente que comprende:
 la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 18.

20 21. Un proceso para la elaboración de la vacuna de la reivindicación 19, el cual comprende el paso de mezclar la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

74

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Exp. 07-136.726
11)

Bacteria

ATCC® Number: 53417™ [Order this item](#) Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1027 [ATCC 13077]

Isolation: Supplemental deposit of ATCC 13077 for patent purposes.

Depositor: Enzo Biochem, Inc.

History: ATCC <--Enzo Biochem, Inc.<--ATCC 13077

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried
ATCC medium260: Trypticase soy agar with defibrinated sheep blood

Growth Conditions: Temperature: 37.0°C
Duration: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the [MTA](#) mentioned above, other [ATCC](#) and/or [regulatory permits](#) may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please [click here](#) for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: serogroup A

Comments: Clinical screening for *Neisseria gonorrhoeae* [18994]

Related Products: purified DNA: ATCC 53417D-5
18994: Lo A, Yang HL. Nucleotide sequence composition and method for detection of *Neisseria gonorrhoeae* and method for screening for a nucleotide sequence that is specific for a genetically distinct group. US Patent 4,900,659 dated Feb 13 1990

References:

[Related Links ▶](#)
[NCBI Entrez Search](#)
[Make a Deposit](#)
[Frequently Asked Questions](#)
[Material Transfer Agreement](#) New!
[Technical Support](#)
[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13077™ [Order this item](#) Price: £78.00; €88.00

Preceptrol® Culture

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1027 [NCTC 10025]

Isolation: Spinal fluid from patient with fatal meningitis

Depositor: SE Branham

History: ATCC <--SE Branham<--C. Miller 21

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

ATCC medium814: GC medium

Growth Conditions: Temperature: 37°C

Atmosphere: 5% CO₂

Permits/Forms: In addition to the [MTA](#) mentioned above, other [ATCC](#) and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please [click here](#) for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: Serogroup A

Cross References: Nucleotide (GenBank) : [AF205574](#) *Neisseria meningitidis* aspartate b-semialdehyde dehydrogenase gene, partial cds.

Type Strain: yes(type strain) [[5588](#)] [[36887](#)]

Comments: Suggested reference strain for serogroup A

Applications: Media testing

References: 5516: Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon. 8: 1-15, 1958.
5588: Opinion 35. Conservation of the specific epithet meningitidis in the scientific name of the Meningococcus. Int. J. Syst. Bacteriol. 20: 13-14, 1970.

36887: Skerman VB, et al. Approved lists of bacterial names. Int. J. Syst. Bacteriol. 30: 225-420, 1980.
92428: Medical microbiology -- Culture media -- Part 2: Ready-to-use blood culture systems. Berlin, Germany:Deutsches Institut fur Normung;DIN DIN 58942-2: 2004, 2004

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer](#)

[Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	13098™		Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶
Designations:	M1992 [Mn116]			NCBI Entrez Search
Isolation:	Nasopharynx of carrier			Make a Deposit
Depositor:	SE Branham			Frequently Asked Questions
History:	ATCC <--SE Branham<--C.P. Miller Mn 116			Material Transfer Agreement New!
<u>Biosafety Level:</u>	2			Technical Support
Shipped:	freeze-dried			Related Products
Growth Conditions:	<u>ATCC medium</u> 814: GC medium			
	Temperature: 37.0°C			
	Atmosphere: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC</u> and/or <u>regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	Serogroup B			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	13093™ Order this item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray		Related Links ▶ NCBI Entrez Search Make a Deposit Frequently Asked Questions Material Transfer Agreement New! Technical Support Related Products
Designations:	M1776 [Burroughs 4324]		
Isolation:	Nasopharynx		
Depositor:	SE Branham		
History:	ATCC <--SE Branham<--Army Medical School strain Burroughs 4324		
<u>Biosafety Level:</u>	2		
Shipped:	freeze-dried		
Growth Conditions:	<u>ATCC medium</u> 814: GC medium		
	Temperature: 37.0°C		
	Atmosphere: 5% CO2		
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC</u> <u>and/or regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please <u>click here</u> for information regarding the specific requirements for shipment to your location.		
Antigenic Properties:	Serogroup B		

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	13092™	Order this Item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶
Designations:	M997 [S-3250-L]			NCBI Entrez Search
Isolation:	Spinal fluid			Make a Deposit
Depositor:	SE Branham			Frequently Asked Questions
History:	ATCC <--SE Branham<--Baltimore City Hlth. Dept. S-3250-L			Material Transfer Agreement New!
Biosafety Level:	2			Technical Support
Shipped:	freeze-dried			Related Products
Growth Conditions:	ATCC medium814 : GC medium			
	Temperature: 37.0°C			
	Atmosphere: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	Serogroup B			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13109™

Order this item

Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1883 [AMC 6346]

Isolation: spinal fluid

Depositor: SE Branham

History: ATCC <--SE Branham<--Army Medical School AMC 6346

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium 814; GC medium
Temperature: 37.0°C
Duration: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: serogroup C serogroup C

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13105™

[Order this item](#)

Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M2159 [52139]

Depositor: SE Branham

History: ATCC <--SE Branham<--Thibault 52139

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium814; GC medium
Temperature: 37.0°C
Atmosphere: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: Serogroup C

Related Links ▶
[NCBI Entrez Search](#)
[Make a Deposit](#)
[Frequently Asked Questions](#)
[Material Transfer Agreement](#) New!
[Technical Support](#)
[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 43744™

[Order this item](#)

Price: £309.00; €374.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M-1574 [199/W135]

Isolation: Blood - human
Illinois, United States

Depositor: NA Vedros

History: ATCC <<--NA Vedros<<--M. Bonhoff 199/W135

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium 814; GC medium
Temperature: 37.0°C
Atmosphere: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: Serogroup W-135

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	35559™	Order this item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶
Designations:	M-603			NCBI Entrez Search
Depositor:	NA Vedros			Make a Deposit
History:	ATCC <--NA Vedros<--Walter Reed Army Hosp.			Frequently Asked Questions
<u>Biosafety Level:</u>	2			Material Transfer
Shipped:	freeze-dried			Agreement New!
Growth Conditions:	<u>ATCC medium 814</u> : GC medium			Technical Support
	Temperature: 37.0°C			Related Products
	Duration: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC</u> <u>and/or regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	serogroup W-135	serogroup W-135		
Cross References:	Nucleotide (GenBank) : AJ247245 <i>Neisseria meningitidis</i> 16S rRNA gene, partial.			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 35561™

Order this item

Price: £309.00; €374.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M-112 [BO-6]

Depositor: NA Vedros

History: ATCC <--NA Vedros<--Walter Reed Army Hosp. BO-6

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: **Temperature:** 37.0°C
Duration: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: serogroup Y serogroup Y

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

GlaxoSmithKline Biologicals SA.
Exp. 07-136.726
iii)

INFANRIX® hexa

Combined Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus and
Haemophilus influenzae type b vaccine

NAME OF THE MEDICINE

INFANRIX hexa
Combined Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus and
Haemophilus influenzae type b vaccine

DESCRIPTION

Powder and suspension for suspension for injection.
1 dose (0.5 ml) contains:

Diphtheria toxoid ¹	not less than 30 International units
Tetanus toxoid ¹	not less than 40 International units
<i>Bordetella pertussis</i> antigens	
Pertussis toxoid ¹	25 micrograms
Filamentous Haemagglutinin ¹	25 micrograms
Pertactin ¹	8 micrograms
Hepatitis B surface antigen ^{2,3}	10 micrograms
Poliovirus (inactivated)	
type 1 (Mahoney strain) ⁴	40 D-antigen unit
type 2 (MEF-1 strain) ⁴	8 D-antigen unit
type 3 (Saukett strain) ⁴	32 D-antigen unit
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate) ³	10 micrograms
conjugated to tetanus toxoid as carrier protein	20 - 40 micrograms

¹adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (Al(OH)₃) 0.5 milligrams Al³⁺
²produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology
³adsorbed on aluminium phosphate (AlPO₄) 0.32 milligrams Al³⁺
⁴propagated in VERO cells

The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.

The Hib component is presented as a white powder.
The final vaccine also contains the excipients lactose, sodium chloride, aluminium hydroxide, aluminium phosphate, phenoxyethanol and water for injections. The vaccine also contains the following residues: medium 199 (as stabiliser containing amino acids, mineral salts, vitamins and other substances), potassium chloride, polysorbate 20 and 80, formaldehyde, glycine, sodium phosphate dibasic dihydrate, potassium phosphate monobasic, neomycin sulfate and polymyxin B sulfate.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Clinical Trials

Primary Immunisation - Immunogenicity Studies

The immunogenicity of *INFANRIX hexa* has been evaluated in >2390 infants during clinical trials. In these studies, *INFANRIX hexa* was shown to induce antibodies against all of the components contained in the vaccine. A variety of primary vaccination schedules were used including vaccination at 2, 4 and 6 months and at 3, 4 and 5 months. Immune responses from a pivotal clinical study using a 2, 4, 6 month schedule are presented in the following table.

Immune responses # one month following primary vaccination with *INFANRIX hexa* vaccine at 2, 4, 6 months of age

Antigen (n)	Antibody response (% Seropositive)	GMT [95% confidence intervals]
Diphtheria toxoid (n= 985)	99.6 [99.0 – 99.9]	1.31 IU/mL [1.24 – 1.39]
Tetanus toxoid (n= 985)	100 [99.6 – 100.0]	2.27 IU/mL [2.17 – 2.38]
Hepatitis B (n= 989)	98.5 [97.5 – 99.1]	1157.2 mIU/mL [1049.6 – 1275.7]
Pertussis toxoid (n= 986)	100.0 [99.6 – 100.0]	74.3 EL.U/mL [71.4 – 77.3]
Pertussis FHA (n= 917)	100.0 [99.6 – 100.0]	315.0 EL.U/mL [303.1 – 327.5]
Pertactin (n=990)	99.8 [99.3 – 100.0]	116.9 EL.U/mL [110.7 – 123.4]
Poliovirus type 1 (n=953)	99.7 [99.1 – 99.9]	458.1 [422.2 497.0]
Poliovirus type 2 (n=952)	99.9 [99.4 – 100.0]	425.1 [393.0 – 459.8]
Poliovirus type 3 (n=939)	99.9 [99.4 – 100.0]	933.0 [863.4 – 1008.2]
Hib PRP capsular polysaccharide (n=865)	95.9 [94.5– 97.1]	2.53 [2.31 – 2.77]

n = number of subjects tested
= ITT cohort for immunogenicity
IU = International Units; EL.U = ELISA Units.
The cut-off values for diphtheria and tetanus (≥0.1 IU/mL), hepatitis B (≥10 mIU/mL), PRP-T (≥0.15µg/mL) and the three poliovirus serotypes (≥8) correlate with seroprotection.
The results for poliovirus are expressed as a titre which is the reciprocal of the highest dilution of serum showing 50% virus neutralisation effect in a microneutralisation test.
Currently there are no known serological correlates for protection for the pertussis antigens. The assay cutoff used for the pertussis antigens is ≥5 EL.U/mL.

Protective efficacy against pertussis following primary immunisation - *INFANRIX®* (DTPa)

The protective efficacy of *INFANRIX*[®] (DTPa) following primary immunisation has been established using WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough with laboratory confirmation) in two clinical studies.

In a prospective blinded household contact study conducted in Germany, data were collected from 360 evaluable secondary contacts in households where there was an index case of typical pertussis. Vaccine efficacy was calculated at 88.7% with a two sided 95% confidence interval of 76.6% to 94.5%. This was not statistically different from the DTPw vaccine used in the trial.

In a randomised, double-blind, controlled clinical study conducted in Italy, infants were administered three doses of *INFANRIX*[®] at 2, 4 and 6 months of age, and followed for an average of 17 months (n=5951). *INFANRIX*[®] vaccine efficacy was calculated to be 83.9% with a two sided 95% confidence interval of 75.8% to 89.4% against pertussis.

In a follow-up of the same cohort, the efficacy for *INFANRIX*[®] vaccine was found to be 86% up to 6 years of age.

Protective efficacy against *Haemophilus influenzae* type b following primary immunisation – field effectiveness

The humoral immune response (as measured by serum antibody levels) is complemented by the induction of a cellular immune response (including immune memory), which has been shown to be present as early as four months after completion of the primary immunisation schedule with *INFANRIX hexa*. Data from field studies in the UK have shown that Hib vaccine effectiveness remains high for several years after primary vaccination, despite low levels of serum antibodies, and without administration of a booster dose. Immune memory has thus been proposed as an important mechanism resulting in the long term protection against invasive Hib disease seen in these studies.

The effectiveness of GSK's Hib component of *INFANRIX hexa* was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a 7 year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was *INFANRIX hexa*, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).

As the antigen components of the vaccines are identical, it is expected that efficacy data from GSK's DTPa and DTPa/Hib conjugate combination studies can be extrapolated to

INFANRIX hexa, and that *INFANRIX hexa* will provide similar protective efficacy against pertussis and Hib disease.

INDICATIONS

INFANRIX hexa is indicated for primary immunisation of infants from the age of 6 weeks against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, and *Haemophilus influenzae* type b.

CONTRAINDICATIONS

INFANRIX hexa should not be administered to subjects with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see Description). *INFANRIX hexa* should not be administered to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.

INFANRIX hexa is contraindicated if the child has experienced encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.

PRECAUTIONS

***INFANRIX hexa* should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.**

It is good clinical practice that immunisation should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous immunisation and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunisation until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of whole cell or acellular pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered. No data currently exist on use of *INFANRIX hexa* in these children. 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 of $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ within 48 hours, not due to another identifiable cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours of vaccination.
- Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours, occurring within 48 hours of vaccination.
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

A history of febrile convulsions, a family history of convulsions, or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contra-indications for the use of *INFANRIX hexa*. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.

As with other vaccines, the administration of *INFANRIX hexa* should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a contraindication.

INFANRIX hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular injection in these subjects.

INFANRIX hexa should not be administered at birth. Infants born of HBsAg positive mothers should receive hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine at birth.

The immune response to some Hib conjugate vaccines has been reported to be reduced in infants born prematurely compared to term infants. There are no data on the use of *INFANRIX hexa* in infants born prematurely.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born $\leq$ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. However in patients with immunodeficiency or in patients receiving immunosuppressive therapy, the expected immunologic response may not be achieved. No data currently exist on use of *INFANRIX hexa* in these patients.

INFANRIX hexa will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b. The vaccine will not prevent infection caused by other agents such as hepatitis A, hepatitis C and hepatitis E and other pathogens known to infect the liver.

As hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection, it can be expected that hepatitis D will also be prevented by vaccination with *INFANRIX hexa*.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see Clinical Trials).

The Hib component of the vaccine does not protect against diseases due to other strains of *Haemophilus influenzae* or against meningitis caused by other organisms.

Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.

Native populations (native Alaskans, native American Indians) with a high incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease have shown a reduced antibody response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. The immunogenicity of *INFANRIX hexa* has not been studied in the Australian indigenous population and the possibility of a lower antibody response to the Hib component, than that seen in clinical studies, should be borne in mind.

Use In Pregnancy (Category B2)

As *INFANRIX hexa* is not intended for use in adults, adequate human data on use during pregnancy and adequate animal reproduction studies are not available.

Use In Lactation

As *INFANRIX hexa* is not intended for use in adults, adequate human data on use during lactation are not available.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

INFANRIX hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

High incidence of fever (>39.5°C) was reported in infants receiving *INFANRIX hexa* and PREVENAR® compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone.

Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.

ADVERSE REACTIONS

Clinical trial experience

INFANRIX hexa has been assessed for safety and reactogenicity in controlled clinical trials in over 6000 infants. Diary cards were used to actively monitor signs and symptoms following vaccination.

Primary Immunisation

In a large clinical study involving 1076 subjects, the following solicited symptoms were reported within 48 hours following vaccination with *INFANRIX hexa* or following separate administration of DTPa, hepatitis B, Hib and oral polio vaccines. The incidence of solicited symptoms following vaccination with *INFANRIX hexa* was compared to concomitant administration of *INFANRIX*, Hepatitis B, oral polio vaccine and Hib vaccine. No significant difference in the frequency of solicited symptoms was observed between the *INFANRIX hexa* group and the comparator groups. Virtually all symptoms reported resolved within four days and all subjects recovered without sequelae. A causal relationship between vaccine use and the recorded event has not been established for each individual event.

Incidence (%) of solicited symptoms reported within 48 hours following primary immunisation with *INFANRIX hexa* in a comparative clinical study using a 2, 4, 6 month schedule

Solicited symptoms	INFANRIX hexa	DTPa(INFANRIX™) + HepB(ENGERIX-B™) + Hib(OmniHIB®) + OPV(ORIMUNE®)			
Local reactions:	N=3058	N=975			
		Any site	INFANRIX™	ENGERIX-B™	OmniHIB®

Pain at the injection site:	20.6	27.6	20.2	23.5	19.0
Redness ≥20mm	1.7	2.1	1.2	1.3	0.7
Swelling ≥20mm	2.9	2.2	1.2	1.4	0.6
General symptoms:	N=3063	N=978			
Fever:					
Any#	18.1	17.1			
Grade 3@	0.5	0.3			
Drowsiness	38.9	43.1			
Irritability	55.0	57.5			
Loss of appetite	17.4	18.5			

N = Total number of doses administered

= A temperature of ≥37.5 °C (axillary or oral) or ≥38 °C (rectal)

@ = A temperature of ≥39.1 °C (axillary or oral) or ≥39.6 °C (rectal)

Other events

The following unsolicited events have been reported in clinical trials. It should be noted that causality has not necessarily been established for these events.

Events are listed within body systems and categorised by frequency according to the following definitions:

- Very common events:* ≥10%;
Common events: ≥1% and <10%;
Uncommon events: ≥0.1% and <1%;
Rare events: ≥0.01% and <0.1%;
Very rare events: <0.01%.

Injection site: *Very common:* pain, redness, local swelling at the injection site ≤ 50mm*
Common: injection site mass, local swelling at the injection site >50mm*, injection site reactions, including induration, fever > 39.5°C.
Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint*

Body as a whole: *Very common:* fatigue
Common: unusual crying, restlessness, irritability
Rare: rash
Very rare: allergic reactions (including pruritus**) and anaphylactoid reactions (including dermatitis and urticaria**)

Central Nervous System: *Common:* nervousness
Uncommon: somnolescence
Very rare: convulsions (with or without fever)

Gastrointestinal system: *Common:* diarrhoea, vomiting, enteritis, gastroenteritis,

Uncommon: abdominal pain, constipation

Metabolism and nutrition disorders: *Very common*: loss of appetite

Resistance mechanism: *Common*: upper respiratory tract infection

Respiratory system: *Common*: bronchitis, rhinitis

Uncommon: bronchospasm, laryngitis, stridor, cough**

Vision: *Uncommon*: conjunctivitis

*During clinical trials, it has been observed that children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.

Post marketing experience

During post marketing surveillance, other reactions have been reported in temporal association with *INFANRIX* hexa. None of the reactions were reported with a frequency higher than 0.01%.

Note that exact incidence rates cannot be calculated under post-marketing experience.

Administration site conditions: *very rare*: injection site mass, extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb, vesicles at the injection site.

Blood and lymphatic system disorders: *very rare*: lymphadenopathy, thrombocytopenia.

Body as a whole: *very rare*: allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions).

Neurological disorders: *very rare*: convulsions (with or without fever), collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode).

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Apnoea** [see *Precautions for apnoea in very premature infants (≤28 weeks of gestation)*]

Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioneurotic oedema **

** observed with other GSK DTPa-containing vaccines

Experience with hepatitis B vaccine

Paralysis, neuropathy, Guillain-Barré syndrome, encephalopathy, encephalitis and meningitis have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Before use of the vaccine, the *INFANRIX hexa* suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The *INFANRIX hexa* suspension and the Hib pellet should be inspected visually for any foreign particulate matter or discolouration prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

INFANRIX hexa must be reconstituted by adding the entire contents of the supplied syringe containing the liquid component to the vial containing the Hib pellet.

After the addition of the liquid component to the pellet, the mixture should be well shaken until the pellet is completely dissolved.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.

After reconstitution, the vaccine should be injected promptly. However, the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature.

Withdraw the entire contents of the vial.

Dosage

Each dose consists of a 0.5mL ready to use sterile suspension.

Administration

INFANRIX hexa is administered by intramuscular injection. THE VACCINE SHOULD NEVER BE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY.

INFANRIX hexa should be injected intramuscularly in the anterolateral aspect of the thigh or the deltoid region of the arm. The recommended dose (0.5mL) of vaccine must be administered.

Immunisation Schedule

The primary immunisation course of *INFANRIX hexa* consists of three doses. *INFANRIX hexa* is recommended for administration at 2, 4 and 6 months of age.

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

Presentations

INFANRIX hexa is presented as a turbid white suspension in a pre-filled syringe. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.

The lyophilised Hib vaccine is presented as a white pellet in a glass vial.

The vials and syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

This combination pack is supplied in packs of 1's or packs of 10's.

Storage

The vaccine should be stored between +2°C and +8°C. DO NOT FREEZE. The *INFANRIX hexa* suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if vaccine has been frozen. Protect from light.

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

NAME AND ADDRESS OF THE SPONSOR

GlaxoSmithKline Australia Pty. Ltd.
Level 4,
436 Johnston Street,
Abbotsford, Victoria, 3067

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgium.

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE:

Schedule 4

DATE OF FIRST INCLUSION IN THE AUSTRALIAN REGISTER OF THERAPEUTIC GOODS (THE ARTG):

15 June 2006

DATE OF MOST RECENT AMENDMENT: 10 May 2012

Version 4.0

INFANRIX® is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies

PREVENAR® is a registered trademark of Wyeth

INFANRIX® PENTA

Combined Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis (DTPa), Hepatitis B and Inactivated Poliovirus Vaccine

DESCRIPTION

INFANRIX® PENTA vaccine is a sterile suspension which contains diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified antigens of *Bordetella pertussis* [pertussis toxoid (PT), pertussis filamentous haemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN)] and the purified major surface antigen (HBsAg) of the hepatitis B virus (HBV), adsorbed on aluminium salts. It also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).

The diphtheria and tetanus toxoids are obtained by formaldehyde treatment of purified *Corynebacterium diphtheriae* and *Clostridium tetani* toxins. The acellular pertussis vaccine components are obtained by extraction and purification from phase I *Bordetella pertussis* cultures, followed by irreversible detoxification of the pertussis toxin by glutaraldehyde and formaldehyde treatment, and formaldehyde treatment of FHA and PRN. The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis components are adsorbed onto aluminium salts.

The surface antigen of the HBV (HBsAg) is produced by culture of genetically-engineered *Saccharomyces cerevisiae* yeast cells which carry the gene coding for the major surface antigen of the HBV. This HBsAg expressed in yeast cells is purified by several physico-chemical steps.

The three polioviruses are cultivated on a continuous VERO cell line, purified and inactivated with formaldehyde.

A 0.5 mL dose of vaccine contains 30IU (25 Lf U) of diphtheria toxoid, 40IU (10 Lf U) of tetanus toxoid, 25µg of adsorbed PT, 25µg of adsorbed pertussis FHA, 8µg of adsorbed PRN, 10µg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. The final vaccine also contains the excipients aluminium hydroxide, aluminium phosphate, sodium chloride, phenoxyethanol and water for injections and the following residues: medium 199 (as stabiliser containing amino acids, mineral salts, vitamins and other substances), potassium chloride, polysorbate 20 and 80, formaldehyde, glycine, sodium phosphate dibasic dihydrate, potassium phosphate monobasic, neomycin sulfate and polymyxin B sulfate.

The manufacture of this product includes exposure to bovine derived materials. No evidence exists that any case of vCJD (considered to be the human form of bovine spongiform encephalopathy) has resulted from the administration of any vaccine product.

INFANRIX PENTA meets the World Health Organisation requirements for manufacture of biological substances, of diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, of hepatitis B vaccines made by recombinant DNA techniques and of inactivated poliomyelitis vaccines.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Clinical Trials

Primary Immunisation - Immunogenicity Studies

The immunogenicity of INFANRIX PENTA has been evaluated in >2400 infants during clinical trials. In these studies, INFANRIX PENTA was shown to induce antibodies against all of the components contained in the vaccine. The immunogenicity of INFANRIX PENTA was comparable to DTPa, Hepatitis B and OPV or IPV vaccines administered separately. A variety of primary vaccination schedules were used including vaccination at 2, 4 and 6 months (n= 681) and at 3, 4 and 5 months (n= 856). Immune responses from a pivotal clinical study that used a 2, 4, 6 month schedule are presented in the following table.

Immune responses one month following primary vaccination with INFANRIX PENTA vaccine at 2, 4, 6 months of age

Antigens (n)	Antibody Response (% Seropositive)	GMT (95% confidence intervals)
Diphtheria Toxoid (n= 328)	99.7	1.0 IU/mL (1.0-1.2)
Tetanus Toxoid (n= 328)	100	2.7 IU/mL (2.5-2.9)
Hepatitis B (n= 328)	99.1	1681.5 mIU/mL (1428.2 –1979.6)
Pertussis Toxoid (n= 328)	100	99.1 EL.U/mL (92.6-106.1)
Pertussis FHA (n= 303)	100	167.7 EL.U/mL (158.7-177.3)
Pertactin (n=328)	100	111.8 EL.U/mL (102.1-122.4)
Poliovirus Type 1 (n=326)	100	327.7 (291.7-368.2)
Poliovirus Type 2 (n=326)	100	319.1 (283.6-359.0)
Poliovirus Type 3 (n=325)	100	895.2 (793.2-1010.2)

IU = International Units; EL.U = ELISA Units.
The cut-off values for diphtheria and tetanus (≥ 0.1 IU/mL), hepatitis B (≥ 10 mIU/mL), and the three poliovirus serotypes (≥ 8) correlate with seroprotection.
The results for poliovirus are expressed as a titre which is the reciprocal of the highest dilution of serum showing 50% virus neutralisation effect in a microneutralisation test.
Currently there are no known serological correlates for protection for the pertussis antigens. The assay cutoff used for the pertussis antigens is (≥ 5 EL.U/mL).

Protective efficacy against pertussis following primary immunisation - INFANRIX® (DTPa)

The protective efficacy of INFANRIX (DTPa) following primary immunisation has been established using WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough with laboratory confirmation) in two clinical studies.

In a prospective blinded household contact study conducted in Germany, data was collected from 360 evaluable secondary contacts in households where there was an index case of typical pertussis. Vaccine efficacy was calculated at 88.7% with a two sided 95% confidence interval of 76.6% to 94.5%. This was not statistically different from the DTPw vaccine.

In a randomised, double-blind, controlled clinical study conducted in Italy, infants were administered three doses of INFANRIX at 2, 4 and 6 months of age, and followed for an average of 17 months (n=5951). INFANRIX vaccine efficacy was calculated to be 83.9% with a two sided 95% confidence interval of 75.8% to 89.4% against pertussis.

In a follow-up of the same cohort, the efficacy for INFANRIX vaccine was found to be 84% up to four years of age.

INFANRIX (DTPa) is an integral part of the INFANRIX PENTA combination vaccine. It is therefore expected that INFANRIX PENTA will provide similar protective efficacy.

INDICATIONS

INFANRIX PENTA is indicated for immunisation of infants from the age of 6 weeks against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and poliomyelitis.

CONTRAINDICATIONS

INFANRIX PENTA should not be administered to subjects with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see Description). INFANRIX PENTA should not be administered to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B or polio vaccines.

INFANRIX PENTA is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine.

In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B and polio vaccines.

PRECAUTIONS

INFANRIX PENTA should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.

It is good clinical practice that immunisation should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous immunisation and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of whole cell or acellular pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of vaccine containing the pertussis component should be carefully considered. No data currently exist on use of INFANRIX PENTA in these children. 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 of $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ within 48 hours, not due to another identifiable cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours of vaccination.
- Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours, occurring within 48 hours of vaccination.
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contra-indications for the use of INFANRIX PENTA. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.

In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunisation until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.

As with other vaccines, the administration of INFANRIX PENTA should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a contraindication.

INFANRIX PENTA should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

INFANRIX PENTA should not be administered at birth. Infants born of HBsAg positive mothers should receive Hepatitis B immune globulin and Hepatitis B vaccine at birth. Only limited data exists on subsequent immunisation of these infants with INFANRIX PENTA.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. However in patients with immunodeficiency or in patients receiving immunosuppressive therapy, the expected immunologic response may not be achieved. No data currently exist on use of INFANRIX PENTA in these patients.

INFANRIX PENTA will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus or poliovirus. The vaccine will not prevent infection caused by other agents such as hepatitis A, hepatitis C and hepatitis E and other pathogens known to infect the liver.

As hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection, it can be expected that hepatitis D will also be prevented by vaccination with INFANRIX PENTA.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see Clinical Trials).

Use In Pregnancy (Category B2)

INFANRIX PENTA is not indicated or recommended for use in pregnant women, and has not been evaluated for potential harmful effects during pregnancy in animals or humans.

Use In Lactation

INFANRIX PENTA is not indicated or recommended for use in lactating women, and it is not known whether INFANRIX PENTA is transferred in human or animal milk.

Interactions

Clinical studies have demonstrated that INFANRIX PENTA can be administered simultaneously with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. In these clinical studies, the injectable vaccines were given at different injection sites.

INFANRIX PENTA should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trial Experience

INFANRIX PENTA has been assessed for safety and reactogenicity in controlled clinical trials in over 7000 infants. Diary cards were used to actively monitor signs and symptoms following vaccination.

Primary Immunisation

In a large clinical study involving more than 3000 subjects, the following solicited symptoms were reported during the first four days after vaccination. Virtually all symptoms reported resolved within four days and all subjects recovered without sequelae. A causal relationship between vaccine use and the recorded event has not been established for each individual event.

Incidence (%) of solicited symptoms following immunisation with INFANRIX PENTA at 3, 4, and 5 months

Solicited Symptoms	% incidence (N = 9032)
Local Reactions	
Pain at the injection site	11.6
Redness (>20mm)	1.1
Swelling (>20mm)	1.5
General Symptoms	
Fever ≥38.0°C	20.0
>39.5°C	0.5
Loss of appetite	14.3
Restlessness	34.3
Unusual crying	12.9
Vomiting	7.6
Diarrhoea	10.9

N = Total number of doses administered

The incidence of solicited symptoms following vaccination with INFANRIX PENTA was compared to separate administration of INFANRIX, Hepatitis B, and either oral or inactivated injectable polio vaccine. No significant difference in the frequency of solicited symptoms was observed between the INFANRIX PENTA group and the comparator groups. Virtually all symptoms reported resolved within four days and all subjects recovered without sequelae. A causal relationship between vaccine use and the recorded event has not been established for each individual event.

Incidence (%) of solicited symptoms observed in a comparative clinical study using a 2, 4, 6 month schedule.

Solicited Symptoms	INFANRIX PENTA % (N=291)	INFANRIX-HepB +IPV % (N=278)		INFANRIX + Engerix B + OPV % (N=269)	
<i>Local Reactions</i>		<u>INFANRIX -HepB</u>	<u>IPV</u>	<u>INFANRIX</u>	<u>EngerixB</u>
Pain at the injection site	27.8	27.3	22.3	25.3	20.4
Redness (>20mm)	1.0	0.4	0.0	0.0	0.0
Swelling (>20mm)	2.1	1.1	0.4	0.7	0.0
<i>General Symptoms</i>					
Fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)	19.2	15.5		14.1	
Fever ($> 39.5^{\circ}\text{C}$)	1.0	0.0		0.7	
Loss of appetite	18.2	22.3		18.2	
Fussiness	55.0	61.2		53.9	
Unusual crying	2.1	2.5		2.2	
Sleeping less than usual	19.6	23.4		22.3	
Sleeping more than usual	33.3	34.2		34.2	
Vomiting	5.2	7.2		7.8	
Diarrhoea	11.0	9.4		14.9	

N = Total number of doses administered

No significant differences were found between the study groups with respect to the incidence of any of the individual symptoms.

Other events

The following unsolicited events have been reported in clinical trials. It should be noted that causality has not necessarily been established for these events.

Events are listed within body systems and categorised by frequency according to the following definitions:

<i>Very common events:</i>	$\geq 10\%$;
<i>Common events:</i>	$\geq 1\%$ and $< 10\%$;
<i>Uncommon events:</i>	$\geq 0.1\%$ and $< 1\%$;
<i>Rare events:</i>	$\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$;
<i>Very rare events:</i>	$< 0.01\%$.

Injection site: *Very common:* local swelling at the injection site $\leq 50\text{mm}^*$

Common: injection site mass, local swelling at the injection site $> 50\text{mm}^*$

Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint*

*Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.

Body as a whole: *Common:* fatigue

Central Nervous System: *Very common:* restlessness, abnormal crying, irritability

Common: nervousness

Resistance Mechanism: *Common:* viral infection, otitis media, upper respiratory tract infection

Respiratory System: *Common:* bronchitis, rhinitis

Skin and subcutaneous tissue disorders: *Common:* dermatitis

Uncommon: rash

Very rare: urticaria

Allergic reactions including anaphylactoid reactions may occur very rarely following vaccination with INFANRIX combination vaccines.

Post-marketing Experience

During post marketing surveillance, other reactions have been reported in temporal association with INFANRIX PENTA. None of the reactions were reported with a frequency higher than 0.01%.

Note that exact incidence rates cannot be calculated under post-marketing experience.

Administration site conditions: *very rare:* injection site mass, swelling of the entire injected limb.

Body as a whole: *very rare:* allergic reactions (including rash and pruritus), anaphylactoid reactions (including urticaria).

Neurological disorders: *very rare:* convulsions (with or without fever), collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode).

Experience with hepatitis B vaccine:

Paralysis, neuropathy, Guillain-Barré syndrome, encephalopathy, encephalitis and meningitis have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

All parenteral drug and vaccine products should be inspected visually for any particulate matter or discolouration prior to administration. Before use of INFANRIX PENTA, the vaccine should be well shaken to obtain a homogenous turbid suspension. Discard the vaccine if it appears otherwise. The vaccine should be administered immediately after opening.

Dosage

Each dose consists of a 0.5mL ready to use sterile suspension.

Administration

INFANRIX PENTA is administered by intramuscular injection. THE VACCINE SHOULD NEVER BE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY.

INFANRIX PENTA should be injected intramuscularly in the anterolateral aspect of the thigh or the deltoid region of the arm. The recommended dose (0.5mL) of vaccine must be administered.

Immunisation Schedule

The primary vaccination course consists of three doses. INFANRIX PENTA is recommended for administration at 2, 4 and 6 months of age.

STORAGE

INFANRIX PENTA should be stored between +2°C and +8°C. DO NOT FREEZE. Discard if vaccine has been frozen. Protect from light.

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

PRESENTATIONS

INFANRIX PENTA is presented as a turbid white suspension in a prefilled syringe or in a vial*. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.

The syringes and vials are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

MANUFACTURER:

GlaxoSmithKline Biologicals sa
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgium.

DISTRIBUTED IN AUSTRALIA BY:

GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd
1061 Mountain Highway
Boronia VIC 3155

This document was approved by the Therapeutic Goods Administration on 15 June 2006
Date of last amendment: 15 February 2007

Issue 6

® INFANRIX is a registered trade mark of the GlaxoSmithKline group of companies

*** The vial presentation is not currently marketed in Australia.**