

	Project: CO-0005819	Document: PPC-0013580	Version: 5
	Site Code: 493878	Operator: JV666680	Date/Time Created: 30.Jul.2018 14:01 GMT+1

Version: 3	
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 493878	
Manufacturing Site(s): GSK_SAIN-AMAND_FRANCE	
Product Market Trade Name: Infanrix	
Approving Market(s): CFUN-General Export Pack	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number) BIO_DRW196	
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A	
Material Type:	N/A
Total Colours & Varnishes: 1	
	BLACK
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 8.5pt	
Smallest Text Size: 8.5pt	
Leading: 9.2pt	
Horizontal Scale: 100%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

AIP_Production_V_IND0 - 04_2017 - Harmony - Version 2

VACCINES
Additional Artwork Information Panel
Production Site: GSK_SAIN-AMAND_FRANCE
Material Weight: N/A
Removable Part(s) No: N/A
2D Pharmacode Value: N/A
Unfolded Dimensions: 615 mm x 297 mm
Folded Dimensions: 210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT
GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.
GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET
Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

Pregnancy and Lactation

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

Effects on Ability to Drive and Use Machines

Not applicable.

Adverse Reactions

Clinical Trial Data:

The safety profile presented below is based on data from more than 11,400 subjects.

As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with **Infanrix** with respect to the primary course.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequencies:

Very common: ≥ 1/10
Common: ≥ 1/100 to <1/10
Uncommon: ≥ 1/1,000 to <1/100
Rare: ≥ 1/10,000 to <1/1,000
Very rare: < 1/10,000

Blood and lymphatic system disorders

Very rare: lymphadenopathy¹

Metabolism and nutrition disorders

Common: appetite lost²

Psychiatric disorders

Very common: irritability

Common: restlessness³, crying abnormal

Nervous system disorders

Very common: somnolence

Uncommon: headache¹

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: cough¹, bronchitis¹

Gastrointestinal disorders

Common: gastrointestinal disorders such as diarrhoea and vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: pruritus

Uncommon: rash

Rare: urticaria

General disorders and administration site conditions

Very common: redness, local swelling at the injection site (<50 mm), fever ≥ 38.0°C

Common: pain¹, local swelling at the injection site (>50 mm)³

Uncommon: injection site reactions including indurations, fatigue¹, fever ≥ 39.1°C, diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint³

Post-marketing Data:

Blood and lymphatic system disorders

Thrombocytopenia⁴

Immune system disorders

Allergic reactions, including anaphylactic and anaphylactoid reactions

Nervous system disorders

Collapse or shock-like state (hypotonic-hyposponsiveness episode), convulsions (with or without fever) within 2 to 3 days of vaccination

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Apnoea [see section "Warnings and Precautions" for apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)]

Skin and subcutaneous tissue disorders

Angioneurotic oedema

General disorders and administration site conditions

Swelling of the entire injected limb³

¹ reported only with booster vaccination

² very common for booster vaccination

³ 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. Local swelling at the injection site (>50 mm) and diffuse swelling may be more frequent (very common and common, respectively) when the booster dose is administered between 4 and 6 years.

These reactions resolve over an average of 4 days.

⁴ reported with D and T vaccines

Overdose

Cases of overdose have been reported during post-marketing surveillance. Adverse events, when reported, are not specific but similar to adverse events reported with normal vaccine administration.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic group: Bacterial vaccines, ATC code J07AJ52.

Immune response of **Infanrix** primary immunisation:

One month after a three-dose primary vaccination course in the first 6 months of life more than 99% of infants vaccinated with **Infanrix** had antibody titres of more than 0.1 IU/ml to both diphtheria and tetanus.

The vaccine contains PT, FHA and PRN antigens which are considered to play an important role in protection against pertussis disease. In clinical studies, the vaccine response to these pertussis antigens was more than 95%.

Immune response of **Infanrix** booster immunisation:

Following administration of an **Infanrix** booster in the second year of life (13-24 months) all **Infanrix** primed infants had antibody titres of more than 0.1 IU/ml to both diphtheria and tetanus. The booster response to the pertussis antigens was seen in more than 96% of these children.

Protective efficacy of **Infanrix**:

The protective efficacy of **Infanrix** against WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough with laboratory confirmation) was demonstrated in:

- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%. Protection against laboratory confirmed mild disease, defined as 14 days or more of cough of any type was 73% and 67% when defined as 7 days or more of cough of any type.

- an NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. When the definition of pertussis was expanded to include clinically milder cases with respect to type and duration of cough, the efficacy of **Infanrix** was calculated to be 71% against >7 days of any cough and 73% against >14 days of any cough.

Pharmacokinetics

Not relevant for vaccines.

Pre-clinical Safety Data

Appropriate safety tests have been performed.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Aluminium hydroxide, sodium chloride, water for injections.

Formaldehyde and Polysorbate 80 are present as residues from the manufacturing process.

Incompatibilities

Infanrix should not be mixed with other vaccines in the same syringe, with the exception of **Hiberix** or **Act-HIB**.

Shelf Life

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

Special Precautions for Storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze. Discard if the vaccine has been frozen.

Nature and Contents of Container

Infanrix is presented as a turbid white suspension in a glass vial or glass pre-filled syringe. Upon storage a white deposit and clear supernatant is observed.

The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements. Not all presentations are available in every country.

Instructions for Use/Handling

The vaccine should be shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension and visually inspected for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

As stated in section "Interactions", **Infanrix** can be mixed in the same syringe with **Hiberix** or **Act-HIB** for simultaneous administration via one injection. In this case, the diluent supplied in the **Hiberix** or **Act-HIB** package is replaced by **Infanrix**.

From the **Hiberix** or **Act-HIB** package, discard the vial containing the diluent. The combined DTPa-Hib vaccine must be reconstituted by adding the entire contents of the **Infanrix** container to the vial containing the **Hiberix** or **Act-HIB** lyophilised powder. The mixture should be handled in the same way as the **Infanrix** vaccine.

After reconstitution, the vaccine should be injected promptly.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Hiberix and **Infanrix** are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.

Infanrix

Vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux acellulaire (DTCa)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Infanrix contient les toxoïdes diphtériques et tétaniques ainsi que 3 antigènes de coqueluche purifiés [le toxoïde de coqueluche (TC), l'hémagglutinine filamenteuse (HAP) et la pertactine (PRN) (protéine de membrane externe – 69 Kilo Dalton)] adsorbés sur des sels d'aluminium.

Les toxines diphtériques et tétaniques qui ont été obtenues à partir de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani* sont détoxifiées et purifiées. Les composants acellulaires du vaccin coquelucheux (TC, HAP et PRN) sont préparés par culture de *Bordetella pertussis* phase 1 d'où le TC, la HAP et la PRN sont extraits, purifiés et traités au formaldéhyde ; le TC est irréversiblement détoxifié.

Les composants toxoïdes, diphtériques et tétaniques ainsi que le vaccin acellulaire coquelucheux sont adsorbés sur des sels d'aluminium. Le vaccin final est formulé en solution isotonique de chlorure de sodium.

Infanrix répond aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant la fabrication des substances biologiques et des vaccins antidiphtériques et antitétaniques. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée dans sa fabrication.

Une dose de 0,5 ml du vaccin ne contient pas moins de 30 unités internationales (UI) de toxoïde diphtérique, 40 UI de toxoïde tétanique, 25 mcg de TC, 25 mcg de HAP et 8 mcg de PRN.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

DONNÉES CLINIQUES

Indications

Infanrix est indiqué pour la primovaccination active de tous les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.

Infanrix est indiqué comme dose de rappel pour les enfants qui ont été antérieurement immunisés par 3 ou 4 doses de vaccins DTCa ou de vaccins antidiphtériques, -tétaniques, -coquelucheux cellulaires (DTCc).

Posologie et mode d'administration

Posologie

Il faut administrer la dose de vaccin recommandée (0,5 ml).

Les systèmes de vaccination variant d'un pays à l'autre, il convient de suivre le programme propre à chaque pays et conforme aux diverses recommandations nationales. Le programme de primovaccination comprend 3 doses ainsi que des doses de rappel au cours de la deuxième et sixième année après la naissance.

Mode d'administration

Infanrix est prévu pour une injection intramusculaire profonde.

Toutefois, chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, **Infanrix** doit être administré avec précaution, car chez ces patients, il peut se produire des saignements après administration intramusculaire: on exercera une pression ferme sur le site de l'injection pendant au moins deux minutes (sans frotter).

Infanrix ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Contre-indications

Infanrix ne doit pas être administré aux sujets reconnus hypersensibles à un composant particulier du vaccin ou ayant déjà montré des signes d'hypersensibilité à la suite d'une administration antérieure d'**Infanrix**, des vaccins antidiphtériques, -tétaniques ou -coquelucheux.

Infanrix est contre-indiqué chez l'enfant qui a souffert d'une encéphalopathie d'étiologie inconnue, apparue dans les 7 jours qui ont suivi la vaccination précédente contenant du vaccin anti-coquelucheux. Dans ce cas, le programme de vaccination doit être poursuivi avec les vaccins anti-diphtérique et tétanique.

Mises en garde et précautions

Il est cliniquement souhaitable de faire précéder la vaccination d'un examen des antécédents médicaux (surtout en ce qui concerne les vaccinations antérieures et l'apparition possible d'événements indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour d'autres vaccins, l'administration d'**Infanrix** doit être retardée chez les sujets souffrant de fièvre aiguë.

Cependant la présence d'une infection bénigne ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

Si l'un des événements suivants est chronologiquement lié à l'injection des vaccins contenant le DTCa ou DTCw, il faut bien réfléchir avant de prendre la décision d'administrer des doses de vaccin suivantes qui contiendraient le composant coquelucheux.

Dans certaines circonstances, par exemple une haute incidence de coqueluche, les avantages potentiels dépassent les risques possibles surtout lorsqu'on considère ces événements non associés à des séquelles permanentes.

Les événements suivants étaient antérieurement considérés comme contre-indications du DTCw mais peuvent maintenant faire seulement l'objet de précautions générales:

- température ≥ 40,5°C dans les 48 heures qui suivent la vaccination, et pas en rapport avec une autre cause identifiable;
- collapsus ou état de choc (épisode hypotonie-hyperactivité) dans les 48 heures qui suivent la vaccination;
- pleurs persistants, inconsolables ≥ 3 heures, dans les 48 heures qui suivent la vaccination;
- convulsions avec ou sans fièvre se produisant dans les 3 jours qui suivent la vaccination.

Chez les enfants présentant des troubles neurologiques évolutifs, notamment des spasmes infantiles, une épilepsie non contrôlée ou une encéphalopathie évolutive, il est préférable de différer la vaccination coquelucheuse (Ca ou Ce) jusqu'à ce que l'état soit corrigé ou stabilisé. Cependant, la décision d'administrer le vaccin contre la coqueluche doit être prise au cas par cas après avoir évalué attentivement les risques et les bénéfices.

Des antécédents de convulsions fébriles ou d'antécédents familiaux de convulsions ne constituent pas une contre-indication.

L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication.

Comme pour tous les vaccins injectables, il faut toujours pouvoir disposer rapidement de traitements et d'éléments de surveillance appropriés en cas de réaction anaphylactique due à l'administration du vaccin. Pour cette raison, le sujet vacciné doit rester sous surveillance médicale pendant 30 minutes après l'injection.

Comme pour tous les vaccins anti-diphtérique, tétanique et coquelucheux, l'injection doit être faite en intramusculaire profonde et de préférence à un endroit différent pour chaque injection.

Chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, **Infanrix** doit être administré avec précaution, car chez ces sujets, des saignements peuvent se produire à la suite d'une administration intramusculaire.

Infanrix ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

Interactions

Infanrix peut être administré soit simultanément, soit à tout moment avant ou après d'autres vaccins infantiles.

Infanrix peut être mélangé dans la même seringue avec le vaccin *Hiberix Haemophilus influenzae* type b (Hib) ou **Act-HIB**.

Les autres vaccins injectables doivent toujours être administrés dans des lieux d'injection différents.

Chez les patients recevant une thérapie immuno-suppressive ou les patients souffrant d'immuno-déficience, une réaction immunologique adéquate peut ne pas être obtenue.

Grossesse et allaitement

Le profil de sécurité décrit ci-dessous est basé sur des données portant sur plus de 11 400 sujets.

Après l'administration d'une injection de rappel d'**Infanrix**, les réactions locales et les poussées fébriles ont été plus fréquentes que celles constatées à la suite d'une primo-vaccination, comme après l'administration de vaccins DTCa ou associés au DTCa.

Les effets indésirables déclarés sont classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquents : ≥ 1/10

Fréquents : ≥ 1/100 à < 1/10

Peu fréquents : ≥ 1/1 000 à < 1/100

Rares : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000

Très rares : < 1/10 000

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : lymphadénopathie ¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : perte d'appétit²

Affections psychiatriques

Très fréquent : irritabilité

Fréquent : agitation², pleurs inhabituels

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence

Peu fréquents : céphalées¹

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : toux¹, bronchite¹

Affections gastro-intestinales

Fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée et vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : prurit

Peu fréquent : éruption

Rare : urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : érythème, œdème local au site de l'injection (≤ 50 mm), fièvre ≥ 38,0°C

Fréquent : douleur², œdème local au site de l'injection (> 50 mm) ³

Peu fréquent : réaction locale au site de l'injection telle qu'une induration, fatigue¹, fièvre ≥ 39,1°C, œdème diffus du membre vacciné, impliquant parfois l'articulation adjacente ³

Pharmacovigilance

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique

Thrombocytopénie ⁴

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoides

Affections du système nerveux

Collapsus ou pseudo-état de choc (syndrome d'hypotonie-hyperactivité), convulsions (fébriles ou non) dans les deux à trois jours suivant la vaccination

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Apnée [voir rubrique « Avertissements et précautions » pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème de Quincke

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Œdème de tout le membre vacciné ¹

¹Signalé seulement lors d'une injection de rappel

²Très fréquent lors d'une injection de rappel

³Le risque de réaction œdémateuse après une injection de rappel est plus élevé chez les enfants ayant reçu en primovaccination des vaccins coquelucheux acellulaires que chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Un œdème local au site d'injection (> 50 mm) et un œdème diffus peuvent être plus fréquents (très fréquents et fréquents respectivement) lorsque l'injection de rappel est administrée entre 4 et 6 ans. Ces réactions disparaissent dans un délai moyen de 4 jours.

⁴Signalé lors de l'utilisation de vaccins D et T

Surdosage