

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trumenba sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino anti meningococco di gruppo B (ricombinante, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

fHbp di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B sottofamiglia A^{1,2,3} 60 microgrammi

fHbp di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B sottofamiglia B^{1,2,3} 60 microgrammi

¹ fHbp (proteina legante il fattore H) lipidata ricombinante

² Prodotta su cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia di DNA ricombinante

³ Adsorbito su alluminio fosfato (0,25 milligrammi di alluminio per dose)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione liquida bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trumenba è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore a 10 anni al fine di prevenire la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppo B.

Vedere il paragrafo 5.1 per informazioni sulla risposta immunitaria contro ceppi specifici del sierogruppo B.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Serie Primaria

2 dosi: (0,5 ml ciascuna) somministrate a intervalli di 6 mesi (vedere il paragrafo 5.1)

3 dosi: 2 dosi (0,5 ml ciascuna) somministrate ad almeno 1 mese di distanza, seguite da una terza dose almeno 4 mesi dopo la seconda dose (vedere il paragrafo 5.1).

Dose di richiamo

Una dose di richiamo deve essere considerata dopo entrambi i regimi di somministrazione per gli individui a rischio continuativo di malattia meningococcica invasiva (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni pediatriche

La sicurezza e l'efficacia di Trumenba nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per i bambini di età compresa tra 1 e 9 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non è possibile fare alcuna raccomandazione riguardante la posologia poiché i dati a disposizione sono limitati.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per iniezione intramuscolare. Il sito preferito per l'iniezione è il muscolo deltoide della parte superiore del braccio.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Non sono disponibili dati sull'intercambiabilità di Trumenba con altri vaccini anti meningococco di gruppo B per completare la serie di vaccinazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamenti appropriati e supervisione medica nel caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Come con altri vaccini iniettabili, in associazione alla somministrazione di Trumenba può manifestarsi sincope (svenimento). Devono essere definite procedure adeguate per evitare lesioni in caso di svenimento.

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto e severo. Tuttavia la presenza di una lieve infezione, come raffreddore, non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Non iniettare per via endovenosa, intradermica o sottocutanea.

Trumenba non deve essere somministrato a soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione per cui è controindicata l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non superi nettamente il rischio della somministrazione.

Persone con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (per esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppo B, anche se sviluppano anticorpi in seguito a vaccinazione con Trumenba.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Trumenba può non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Limitazioni degli studi clinici

Non sono disponibili dati sull'uso di Trumenba in individui immunocompromessi. Gli individui immunocompromessi, compresi coloro che ricevono una terapia immunosoppressiva, possono avere una risposta immunitaria ridotta a Trumenba.

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Trumenba in soggetti di età compresa tra 40 e 65 anni, mentre non sono disponibili dati sull'uso di Trumenba in soggetti di età superiore ai 65 anni.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I soggetti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trumenba può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini: tossoide tetanico, tossoide difterico ridotto, pertosse acellulare e il poliovirus inattivato (Tdap-IPV), papillomavirus umano quadrivalente (HPV4), meningococco coniugato sierogruppi A, C, W, Y (MenACWY) e tossoide tetanico, tossoide difterico ridotto e pertosse acellulare adsorbito (Tdap).

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Trumenba deve essere iniettato in una sede di iniezione separata.

Trumenba non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Trumenba in donne in gravidanza non esistono. Non è noto il rischio potenziale per le donne in gravidanza. Tuttavia, la vaccinazione non deve essere rifiutata in presenza di un chiaro rischio di esposizione all'infezione meningococcica.

In studi sulla riproduzione eseguiti su femmine di coniglio non sono state riscontrate evidenze di compromissione della fertilità della femmina o di danni al feto a causa di Trumenba.

Allattamento

Non è noto se Trumenba sia escreto nel latte materno. Trumenba deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno quando i possibili vantaggi superano i potenziali rischi.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità della femmina (vedere paragrafo 5.3).

Trumenba non è stato valutato in relazione alla compromissione della fertilità nei maschi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trumenba non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato si basa sull'analisi di circa 17.000 soggetti (da 1 anno di età in poi) che sono stati vaccinati con almeno 1 dose di Trumenba negli studi clinici completati.

In oltre 16.000 soggetti studiati di età pari o superiore a 10 anni, le reazioni avverse più comuni sono state cefalea, diarrea, nausea, dolori muscolari, dolori articolari, affaticamento, brividi e dolore, gonfiore e rossore al sito di iniezione.

Le reazioni avverse dopo una vaccinazione di richiamo in 301 soggetti di età compresa tra 15 e 23 anni sono risultate simili alle reazioni avverse manifestatesi durante la somministrazione di una serie primaria di Trumenba ricevuta circa 4 anni prima.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici di soggetti di età pari o superiore a 10 anni sono elencate in ordine di frequenza e gravità decrescente.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni allergiche*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Diarrea; nausea

Comune: Vomito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: Dolore muscolare (mialgia); dolore articolare (artralgia)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Brividi; affaticamento; arrossamento (eritema), gonfiore (indurimento) e dolore al sito di iniezione

Comune: Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (piressia)

*Segnalata durante l'esperienza post-marketing. Dato che questa reazione è stata riportata spontaneamente, non è stato possibile determinarne la frequenza e pertanto è stata classificata con frequenza non nota.

In uno studio condotto su 220 bambini di età compresa tra 1 e < 2 anni, si sono manifestate le seguenti reazioni avverse con frequenza molto comune ($\geq 1/10$): sonnolenza, irritabilità (capricciosità), perdita o calo di appetito, febbre e dolore, gonfiore e arrossamento al sito di iniezione.

In uno studio condotto su 294 bambini di età compresa tra 2 e 9 anni, si sono manifestate le seguenti reazioni avverse con frequenza molto comune ($\geq 1/10$): cefalea, diarrea, vomito, dolori muscolari, dolori articolari, febbre, affaticamento e dolore, gonfiore e arrossamento al sito di iniezione.

Negli studi clinici, la febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) si è verificata con frequenza inversamente proporzionale all'età dei soggetti. Nei soggetti di età compresa tra 1 e < 2 anni, la febbre è stata riportata nel 37,3% dei casi; nei soggetti di età compresa tra 2 e 9 anni, nel 24,5% dei casi; nei soggetti di età compresa tra 10 e 18 anni, nel 9,8% dei casi; infine, nei soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni, la febbre è stata riportata nel 4,4% dei casi. La febbre ha seguito uno schema prevedibile dopo la vaccinazione: l'insorgenza si è verificata entro 2-4 giorni, con una durata di 1 giorno e una severità da lieve a moderata. Frequenza e severità della febbre hanno mostrato una tendenza a diminuire con le successive vaccinazioni di Trumenba.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali ed un eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, codice ATC: J07AH09

Meccanismo d'azione

Trumenba è un vaccino costituito da 2 varianti ricombinanti lipidate della proteina legante il fattore H (fHbp). La fHbp è presente sulla superficie di batteri meningococcici e li aiuta ad evitare le difese immunitarie dell'ospite. Le varianti di fHbp sono divise in due sottofamiglie immunologicamente distinte, A e B, e oltre il 96% di meningococco sierogruppo B isolato in Europa esprime varianti di fHbp di entrambi le sottofamiglie e sulla superficie batterica.

L'immunizzazione con Trumenba, che contiene una variante di ciascuna sottofamiglia A e B di fHbp, ha lo scopo di stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono l'fHbp espressa dai meningococchi. Il saggio *Meningococcal Antigen Surface Expression* (MEASURE) è stato sviluppato per correlare il livello di espressione superficiale di fHbp all'uccisione dei ceppi meningococcici di gruppo B nei saggi dell'attività battericida sierica con complemento umano (hSBA). Un'indagine su oltre 2.150 diversi sierogruppi B di meningococco isolati invasivi, raccolti nel periodo 2000-2014 in 7 Paesi europei, negli Stati Uniti e in Canada, ha dimostrato che oltre il 91% di tutti i sierogruppi B di meningococco isolati esprimevano livelli di fHbP sufficienti per essere suscettibili all'uccisione battericida mediante anticorpi indotti dal vaccino.

Efficacia clinica

L'efficacia di Trumenba non è stata valutata mediante sperimentazioni cliniche. L'efficacia del vaccino è stata dedotta dimostrando l'induzione di risposte anticorpali battericide sieriche verso 4 ceppi di test meningococcici di sierogruppo B (vedere paragrafo Immunogenicità). I 4 ceppi di test esprimono varianti di fHbp che rappresentano le 2 sottofamiglie (A e B) e, quando presi insieme, sono rappresentativi di ceppi meningococcici di sierogruppo B che causano malattia invasiva.

Immunogenicità

La protezione contro la malattia meningococcica invasiva è mediata da anticorpi battericidi sierici contro antigeni di superficie batterica. Gli anticorpi battericidi agiscono di concerto con il complemento umano per uccidere i meningococchi. Questo processo viene misurato *in vitro* con hSBA per il meningococco di sierogruppo B. Un titolo di hSBA $\geq 1:4$ è sì presume essere protettivo contro la malattia meningococcica. Nell'analisi dell'immunogenicità per Trumenba, è stata applicata una soglia del titolo hSBA più conservativa pari a $\geq 1:8$ o $1:16$ a seconda del ceppo di hSBA.

L'ampiezza della copertura vaccinale è stata studiata utilizzando quattro ceppi di test primari rappresentativi di meningococco di sierogruppo B; due esprimenti la fHbp della sottofamiglia A (varianti A22 e A56) e due esprimenti la fHbp della sottofamiglia B (varianti B24 e B44).

Per supportare ed estendere ulteriormente l'ampiezza della copertura vaccinale, sono stati utilizzati altri 10 ceppi di test di meningococco di sierogruppo B, i quali includevano sei esponenti fHbp della sottofamiglia A (varianti A06, A07, A12, A15, A19 e A29) e quattro esponenti fHbp della sottofamiglia B (varianti B03, B09, B15 e B16).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 10 anni

L'immunogenicità di Trumenba descritta in questo paragrafo include risultati di studi clinici di fase 2 e fase 3:

- Secondo lo schema a 2- dosi (0 e 6 mesi) in soggetti da 10 e 25 anni negli Stati Uniti e in Europa (Studio B1971057);
- Secondo lo schema a 3- dosi (0, 2 e 6 mesi) in soggetti da 10 a 25 anni di età a livello mondiale (studi B1971009 e B1971016).; e.
- Secondo lo schema a 2- dosi (0 e 6 mesi) e a 3- dosi (0, 1-2 e 6 mesi) in soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni in Europa (Studio B1971012)

Lo studio B1971057, multicentrico di fase 3, randomizzato, con controllo attivo, in cieco per l'osservatore, in cui soggetti di età compresa tra 10 e 25 anni hanno ricevuto Trumenba ai mesi 0 e 6 (co-somministrato con MenACWY-CRM per la prima dose) oppure un vaccino pentavalente sperimentale anti meningococco ai mesi 0 e 6. Un totale di 1.057 soggetti hanno ricevuto Trumenba e 543 soggetti hanno ricevuto il controllo sperimentale. I titoli hSBA per i ceppi di test primari sono riportati nella Tabella 1. La Tabella 2 riporta i titoli hSBA rispetto ai 10 ceppi di test aggiuntivi che supportano ed estendono l'ampiezza della copertura vaccinale dimostrata dai 4 ceppi primari rappresentativi.

Tabella 1: Titoli hSBA nei soggetti da 10 a 25 anni che hanno ricevuto Trumenba secondo uno schema di somministrazione a 0 e 6 mesi per i ceppi primari 1 mese dopo la dose 2 (Studio B1971057)									
	Aumento ≥ 4 volte ⁽¹⁾		Titolo $\geq 1:8$ ⁽²⁾		GMT ⁽³⁾	Composito ⁽⁴⁾			
						Pre-vaccinazione 1		Dopo la dose 2	
Ceppo	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
A22	827	73,8 (70,6; 76,7)	852	91,0 (88,8; 92,8)	49,3 (46,2; 52,6)	799	1,8 (1,0; 2,9)	814	74,3 (71,2; 77,3)
A56	823	95,0 (93,3; 96,4)	854	99,4 (98,6; 99,8)	139,5 (130,6; 149,1)				
B24	835	67,4 (64,1; 70,6)	842	79,3 (76,4; 82,0)	21,2 (19,6; 22,9)				
B44	850	86,4 (83,9; 88,6)	853	94,5 (92,7; 95,9)	37,8 (35,1; 40,8)				

Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano;

(1) Un aumento ≥ 4 volte è definito come (i) un titolo hSBA $\geq 1:16$ per i soggetti con un titolo hSBA al basale $< 1:4$; (ii) quattro volte la soglia $1:8$ o $1:16$ oppure quattro volte il titolo hSBA al basale, a seconda di quale dei due sia più alto per i soggetti con titolo hSBA al basale $\geq 1:4$.

(2) Tutti i ceppi hanno utilizzato una soglia di titolo $1:8$ tranne A22 che era $1:16$.

(3) N per GMT è il medesimo di quello presentato nella colonna del titolo precedente $\geq 1:8$ o $1:16$.

(4) Percentuale di soggetti con un composito di titoli hSBA $\geq 1:8$ o $1:16$ per tutti e quattro i ceppi primari combinati.

Tabella 2: Titoli hSBA nei soggetti da 10 a 25 anni che hanno ricevuto Trumenba secondo uno schema di somministrazione a 0 e 6 mesi per ceppi aggiuntivi 1 mese dopo la dose 2 (Studio B1971057)			
	N	Titolo % $\geq 1:8^{(1)}$	95% CI
A06	159	89,3	83,4; 93,6
A07	157	96,8	92,7; 99,0
A12	157	83,4	76,7; 88,9
A15	165	89,1	83,3; 93,4
A19	167	90,4	84,9; 94,4
A29	166	95,2	90,7; 97,9
B03	164	74,4	67,0; 80,9
B09	166	71,1	63,6; 77,8
B15	167	85,0	78,7; 90,1
B16	164	77,4	70,3; 83,6
Abbreviazioni: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano;			
⁽¹⁾ Tutti i ceppi hanno utilizzato una soglia di titolo 1:8 tranne A06, A12 e A19 che erano 1:16.			

Lo studio B1971009 era uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, con controllo attivo, in cieco per l'osservatore, in cui soggetti di età compresa tra 10 e 18 anni che hanno ricevuto 1 di 3 lotti di Trumenba o vaccino di controllo attivo contro il virus dell'epatite A (HAV)/soluzione salina (controllo). In totale 2693 soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di Trumenba e 897 hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino HAV/soluzione salina. Lo studio ha valutato la sicurezza, la tollerabilità, l'immunogenicità e la dimostrazione di producibilità di 3 lotti di Trumenba somministrati con uno schema di somministrazione a 0, 2 e 6 mesi. I titoli hSBA per i ceppi di test primari osservate dopo la terza dose nel lotto 1 e nel controllo sono presentati nella Tabella 3. I risultati dei lotti 2 e 3 non sono presentati, poiché sono stati valutati solo 2 ceppi rappresentativi. Risultati simili osservati per il lotto 1 sono stati osservati per i lotti 2 e 3.

Lo studio B1971016, multicentrico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, in cieco per l'osservatore, in cui i soggetti da 18 a 25 anni di età sono stati assegnati a ricevere Trumenba ai mesi 0, 2 e 6 o soluzione salina ai mesi 0, 2 e 6 in un rapporto 3:1. In totale 2471 soggetti hanno ricevuto Trumenba e 822 hanno ricevuto soluzione salina. I titoli hSBA per i ceppi di test primari sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Titoli hSBA 1 mese post-dose 3 nei soggetti da 10 a 25 anni che hanno ricevuto Trumenba secondo uno schema di somministrazione a 0, 2, 6 mesi per i ceppi primari (Studio B1971009 e Studio B1971016)									
		Studio B1971009 (10-18 anni di età)				Studio B1971016 (18-25 anni di età)			
		Trumenba		HAV/Soluzione salina		Trumenba		Soluzione salina	
Ceppo		N	% o GMT (95% CI)	N	% o GMT (95% CI)	N	% o GMT (95% CI)	N	% o GMT (95% CI)
A22	Aumento ≥ 4 volte⁽¹⁾	1225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)
	hSBA $\geq 1:16$	1266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	GMT hSBA	1266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1714	74,3 (70,2; 78,4)	577	13,2 (12,4; 14,0)

							78,6)		14,1)
A56	Aumento ≥ 4 volte⁽¹⁾	1128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)
	hSBA ≥ 1:8	1229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
	GMT hSBA⁽²⁾	1229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
B24	Aumento ≥ 4 volte⁽¹⁾⁽²⁾	1235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)
	hSBA ≥ 1:8⁽²⁾	1250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	GMT hSBA⁽²⁾	1250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
B44	Aumento ≥ 4 volte⁽¹⁾	1203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)
	hSBA ≥ 1:8	1210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)
	GMT hSBA	1210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)
Composito⁽²⁾									
Pre-vaccinazione 1		1088	1,1 (0,6; 1,9)	354	2,0 (0,8; 4,0)	1612	7,3 (6,0; 8,6)	541	6,1 (4,2; 8,5)
Post-dose 3		1170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)
Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; HAV = vaccino contro il virus dell'epatite A. ⁽¹⁾ Un aumento ≥ 4 volte è definito come (i) un titolo hSBA ≥ 1:16 per i soggetti con un titolo hSBA al basale <1: 4. (ii) Quattro volte la soglia 1:8/16 o quattro volte il titolo hSBA al basale, a seconda di quale sia il più alto per i soggetti con titolo hSBA al basale ≥ 1:4. ⁽²⁾ Percentuale di soggetti con un composito di titoli hSBA ≥ 1:8 o 16 per tutti e quattro i ceppi primari combinati.									

Negli studi B1971009 e B1971016, è stata determinata la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA ≥ 1:8 (varianti A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) o 1:16 (varianti A06, A12, A19) rispetto ai 10 ceppi di test aggiuntivi dopo 3 dosi di Trumenba, somministrate con uno schema di somministrazione a 0, 2 e 6 mesi. Nei due studi, la maggior parte dei soggetti, andando dal 71,3% al 99,3% per i 6 ceppi fHbp della sottofamiglia A e dal 77,0% al 98,2% per i 4 ceppi fHbp della sottofamiglia B, ha raggiunto un titolo hSBA ≥ 1:8 o 16, coerente con i risultati osservati con i 4 ceppi di test primari.

Nello Studio B1971012, di fase 2 in soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni in Europa, sono stati determinati i titoli hSBA dopo il completamento di due schemi di 3 dosi (0, 1 e 6 mesi e 0, 2 e 6 mesi) e uno schema a 2 dosi (0, 6 mesi) contro i 4 ceppi di test primari. A 1 mese dopo la terza dose, sono state osservate risposte immunitarie robuste e ampie simili per entrambi gli schemi di 3 dosi: dall'86,1% al 99,4% ha raggiunto titoli hSBA ≥ 1:8 o 16 e dal 74,6% al 94,2% un aumento di 4 volte del titolo hSBA. A 1 mese dopo il completamento della schedula a 2 dosi (0, 6 mesi), dal 77,5% al 98,4% ha raggiunto titoli hSBA ≥ 1:8 o 16 e dal 65,5% al 90,4% un aumento di 4 volte del titolo hSBA.

Lo studio B1971033, di follow-up in aperto di soggetti precedentemente arruolati in uno studio primario, compreso lo studio B1971012. I soggetti hanno partecipato alle visite nell'arco di 4 anni per la

raccolta di campioni di sangue e hanno ricevuto una singola dose di richiamo di Trumenba circa 4 anni dopo la somministrazione di una serie primaria di 2 o 3 dosi di Trumenba. I titoli hSBA 4 anni dopo la serie primaria e 26 mesi dopo la dose di richiamo per i soggetti arruolati nel Gruppo 1 (schema di somministrazione a 0, 1, 6 mesi), Gruppo 2 (0, 2, 6 mesi) e Gruppo 3 (0, 6 mesi) dello studio primario B1971012 sono presentati nella Tabella 4. E' stata osservata una risposta misurata mediante hSBA dopo 1 mese dalla vaccinazione di richiamo con una dose di Trumenba somministrata circa 4 anni dopo una serie primaria di 2 dosi (Gruppo 3) o 3 dosi (Gruppi 1 e 2).

Tabella 4: Titoli hSBA nei soggetti da 11 a 18 anni che hanno ricevuto Trumenba secondo uno schema di somministrazione a 0, 1, 6 mesi; 0, 2, 6 mesi e 0, 6 mesi e un richiamo 4 anni dopo il completamento della serie primaria (Studio B1971033)											
Ceppo	Punto temporale		Gruppi di vaccini dello Studio primario B1971012 (in base alla randomizzazione)								
			0, 1 e 6 mesi			0, 2 e 6 mesi			0 e 6 mesi		
			N	% ≥ 1:8(1) (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8(1) (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8(1) (95% CI)	GMT (95% CI)
A22	Post-primaria	mese 1	59	89,8 (79,2; 96,2)	53,0 (40,4; 69,6)	57	91,2 (80,7; 97,1)	59,5 (45,5; 77,8)	61	98,4 (91,2; 100,0)	55,8 (46,2; 67,4)
		mese 12	99	41,4 (31,6; 51,8)	14,9 (12,6; 17,7)	111	45,0 (35,6; 54,8)	15,8 (13,4; 18,6)	113	36,3 (27,4; 45,9)	15,6 (13,0; 18,8)
		mese 48	59	49,2 (35,9; 62,5)	16,6 (13,0; 21,1)	57	56,1 (42,4; 69,3)	20,7 (15,6; 27,4)	61	55,7 (42,4; 68,5)	16,6 (13,4; 20,5)
	Post-richiamo	mese 1	59	100,0 (93,9; 100,0)	126,5 (102,7; 155,8)	58	100,0 (93,8; 100,0)	176,7 (137,8; 226,7)	60	96,7 (88,5; 99,6)	142,0 (102,9; 196,1)
		mese 12	58	74,1 (61,0; 84,7)	33,6 (24,5; 46,1)	54	77,8 (64,4; 88,0)	44,1 (31,2; 62,4)	60	80,0 (67,7; 89,2)	31,6 (23,5; 42,5)
		mese 26	0	NV(2)	NV(2)	34	73,5 (55,6; 87,1)	34,7 (23,0; 52,4)	42	61,9 (45,6; 76,4)	27,1 (18,6; 39,6)
A56	Post-primaria	mese 1	58	100,0 (93,8; 100,0)	158,7 (121,5; 207,3)	57	98,2 (90,6; 100,0)	191,2 (145,8; 250,8)	62	98,4 (91,3; 100,0)	143,1 (109,6; 187,0)
		mese 12	98	73,5 (63,6; 81,9)	25,7 (19,4; 34,0)	109	76,1 (67,0; 83,8)	27,3 (21,0; 35,4)	106	60,4 (50,4; 69,7)	18,5 (13,8; 24,7)
		mese 48	53	43,4 (29,8; 57,7)	10,7 (7,4; 15,3)	55	56,4 (42,3; 69,7)	15,0 (10,2; 22,2)	62	43,5 (31,0; 56,7)	10,8 (7,6; 15,3)
	Post-richiamo	mese 1	57	100,0 (93,7; 100,0)	359,8 (278,7; 464,7)	56	100,0 (93,6; 100,0)	414,8 (298,8; 575,9)	62	98,4 (91,3; 100,0)	313,1 (221,3; 442,8)
		mese 12	55	90,9 (80,0; 97,0)	47,3 (34,3; 65,3)	55	89,1 (77,8; 95,9)	64,0 (42,6; 96,2)	59	81,4 (69,1; 90,3)	41,0 (26,7; 62,7)
		mese 26	0	NV(2)	NV(2)	29	82,8 (64,2; 94,2)	37,8 (21,3; 67,2)	40	57,5 (40,9; 73,0)	16,0 (9,9; 25,8)
B24	Post-primaria	mese 1	59	88,1 (77,1; 95,1)	25,6 (19,7; 33,3)	58	91,4 (81,0; 97,1)	30,5 (23,8; 39,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)	29,2 (21,5; 39,6)
		mese 12	98	40,8 (31,0; 51,2)	9,7 (7,5; 12,4)	108	49,1 (39,3; 58,9)	11,5 (9,0; 14,6)	103	36,9 (27,6; 47,0)	8,4 (6,7; 10,6)
		mese 48	59	40,7 (28,1; 54,3)	10,7 (7,6; 15,1)	57	49,1 (35,6; 62,7)	11,4 (8,2; 15,9)	62	40,3 (28,1; 53,6)	8,9 (6,8; 11,8)
	Post-richiamo	mese 1	58	100,0 (93,8; 100,0)	94,9 (74,6; 120,9)	57	100,0 (93,7; 100,0)	101,6 (83,1; 124,2)	62	96,8 (88,8; 99,6)	79,1 (60,6; 103,5)
		mese 12	58	65,5 (51,9; 77,5)	21,1 (14,2; 31,3)	54	74,1 (60,3; 85,0)	25,7 (17,7; 37,5)	62	77,4 (65,0; 87,1)	22,4 (16,4; 30,5)
		mese 26	0	NV(2)	NV(2)	33	78,8 (61,1; 91,0)	24,4 (16,1; 36,8)	42	59,5 (43,3; 74,4)	14,5 (9,9; 21,3)

B44	Post-primaria	mese 1	58	86,2 (74,6; 93,9)	46,3 (31,7; 67,8)	57	89,5 (78,5; 96,0)	50,2 (35,3; 71,3)	60	81,7 (69,6; 90,5)	35,5 (24,5; 51,4)
		mese 12	100	24,0 (16,0; 33,6)	6,4 (5,2; 7,8)	111	22,5 (15,1; 31,4)	6,0 (5,1; 7,2)	115	16,5 (10,3; 24,6)	5,6 (4,8; 6,5)
		mese 48	57	36,8 (24,4; 50,7)	8,3 (6,3; 11,0)	57	35,1 (22,9; 48,9)	7,6 (5,8; 10,0)	62	12,9 (5,7; 23,9)	4,6 (4,1; 5,1)
	Post-richiamo	mese 1	59	100,0 (93,9; 100,0)	137,3 (100,3; 188,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	135,9 (108,0; 171,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)	74,2 (51,6; 106,8)
		mese 12	56	75,0 (61,6; 85,6)	23,2 (16,2; 33,2)	53	81,1 (68,0; 90,6)	24,3 (17,8; 33,3)	61	59,0 (45,7; 71,4)	13,3 (9,7; 18,3)
		mese 26	0	NV(2)	NV(2)	33	66,7 (48,2; 82,0)	16,0 (10,4; 24,7)	43	62,8 (46,7; 77,0)	13,6 (9,8; 18,9)
Composito(3)											
	Post-primaria	mese 1	57	80,7 (68,1; 90,0)	NV	55	87,3 (75,5; 94,7)	NV	57	77,2 (64,2; 87,3)	NV
		mese 12	55	10,9 (4,1; 22,2)	NV	51	13,7 (5,7; 26,3)	NV	49	20,4 (10,2; 34,3)	NV
		mese 48	51	19,6 (9,8; 33,1)	NV	53	30,2 (18,3; 44,3)	NV	61	9,8 (3,7; 20,2)	NV
	Post-richiamo	mese 1	56	100 (93,6; 100,0)	NV	55	100,0 (93,5; 100,0)	NV	59	91,5 (81,3; 97,2)	NV
		mese 12	53	52,8 (38,6; 66,7)	NV	48	64,6 (49,5; 77,8)	NV	57	61,4 (47,6; 74,0)	NV
		mese 26	0	NV(2)	NV	27	48,1 (28,7; 68,1)	NV	36	44,4 (27,9; 61,9)	NV
Abbreviazioni: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; NV = non valutato; GMT = media geometrica del titolo. (1) Tutti i ceppi hanno utilizzato una soglia di titolo 1:8 tranne A22 che era 1:16. (2) I soggetti non sono stati seguiti oltre i 12 mesi dopo il richiamo. (3) Percentuale di soggetti con un composito di titoli hSBA ≥ 1:8 o 16 per tutti e quattro i ceppi primari combinati. I campioni di siero sono stati analizzati contemporaneamente nella medesima campagna sierologica per tutti i punti temporali tranne il punto temporale successivo alla somministrazione della dose primaria a 12 mesi, per il quale i risultati provengono dall'analisi ad interim.											

Immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 1 e 9 anni

L'immunogenicità di Trumenba (schema a 0, 2 e 6 mesi) nei bambini di età compresa tra 1 e 9 anni è stata valutata in 2 studi di fase 2. Un mese dopo il completamento della serie, tra l'81,4% e il 100% dei soggetti ha ottenuto una risposta ai 4 ceppi di test primari di meningococco (hSBA \geq 1:16 per A22; \geq 1:8 per A56, B24 e B44) rispetto allo 0,4-6,5% al basale.

Non sono disponibili dati sulla persistenza nei bambini di età compresa tra 1 e < 2 anni. Nei bambini di età compresa tra 2 e 9 anni, 6 mesi dopo il completamento della serie, il 32,5%, l'82,4%, il 15,5% e il 10,4% dei bambini ha mantenuto una risposta ai ceppi di test primari A22, A56, B24 e B44, rispettivamente. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso sui bambini di età compresa tra 1 e 9 anni.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trumenba in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia meningococcica causata da *N. meningitidis* sierogruppo B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Istidina
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili
Per l'adsorbente vedere paragrafo 2

6.2 Incompatibilità

Non miscelare Trumenba con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Le siringhe devono essere conservate in frigorifero orizzontalmente per ridurre al minimo il tempo di ri-dispersione.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con adattatore Luer Lock in plastica, tappo-pistone di gomma clorobutilica e un cappuccio in gomma bromobutilica di isoprene sintetica con una copertura del cappuccio rigida in plastica con o senza ago. Il cappuccio e il pistone in gomma della siringa preriempita non sono realizzati con lattice di gomma naturale.

Confezioni da 1, 5 e 10 siringhe preriempite, con o senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione può essere osservata la formazione, nella siringa preriempita contenente la sospensione, di un deposito biancastro e di un surnatante trasparente.

Prima dell'uso, la siringa preriempita deve essere agitata energicamente per assicurare la formazione di una sospensione bianca omogenea.

Non utilizzare il vaccino se non può essere risospeso.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per controllare se è presente particolato e se ci sono cambiamenti di colore. Non somministrare il vaccino se si osserva particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1187/001
EU/1/17/1187/002
EU/1/17/1187/003
EU/1/17/1187/004
EU/1/17/1187/005
EU/1/17/1187/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (BI RCV)
Dr. Boehringer Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austria

Oppure

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
S-645 41 Strängnäs
Svezia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco