

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trumenba injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

B-ryhmän meningokokkrokote (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Neisseria meningitidis B-seroryhmän fHbp, alaperhe A^{1,2,3} 60 mikrog

Neisseria meningitidis B-seroryhmän fHbp, alaperhe B^{1,2,3} 60 mikrog

¹ Tekijä H:ta sitova proteiini (fHbp, factor H binding protein), johon on liitetty lipidi

² Tuotettu *Escherichia coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

³ Adsorboitu alumiinifosfaattiin (0,25 milligrammaa alumiinia annoksessa)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Trumenba sisältää 0,018 mg polysorbaatti 80:tä per 0,5 ml:n annos, joka vastaa 0,035 mg:aa/ml polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

Valkoinen nestemäinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trumenba on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon B-seroryhmän *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista meningokokki-infektiota vastaan 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille.

Ks. kohdasta 5.1 lisätietoja immuunivasteesta spesifisiä B-seroryhmän kantoja vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Perusrokotussarja

2 annosta: (yksi annos on 0,5 ml), annosten väli 6 kuukautta (ks. kohta 5.1).

3 annosta: 2 annosta (yksi annos on 0,5 ml), joista toinen annetaan vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä, minkä jälkeen kolmas annos annetaan aikaisintaan 4 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta (ks. kohta 5.1).

Tehosteannos

Kummankin rokotusohjelman jälkeen tehosteannosta tulisi harkita henkilöille, joilla on jatkuva riski sairastua invasiiviseen meningokokkitautiin (ks. kohta 5.1).

Muut lapset

Trumenban turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu. Tämänhetkiset tiedot imeväisistä on kuvattu kohdassa 4.8 ja 1–9-vuotiaista lapsista kohdissa 4.8 ja 5.1. Tieto on vähäistä eikä sen perusteella voida antaa suosituksia annostuksesta.

Trumenba-valmistetta ei pidä käyttää 2–6 kuukauden ikäisten lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 4.8).

Antotapa

Ainoastaan injektiona lihakseen. Injektio pistetään mieluiten olkavarren hartialihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelyyn ennen rokotteen antoa.

Tietoja ei ole saatavilla Trumenba-rokotteen vaihtokelpoisuudesta muihin B-ryhmän meningokokkirokotteisiin rokotesarjan loppuun saattamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Rokotuksen jälkeisen mahdollisen anafylaktisen reaktion varalta on oltava valmius huolehtia potilaan seurannasta ja asianmukaisesta lääkehoidosta.

Pyörtyminen

Kuten muidenkin injisoitavien rokotteiden, myös Trumenba-rokotteen annon yhteydessä potilas voi pyörtyä. Pyörtymisen mahdollisuuteen on varauduttava siitä aiheutuvien vammojen välttämiseksi.

Samanaikainen akuutti sairaus

Rokotteen antoa on siirrettävä myöhemmäksi, jos rokotettavalla on akuutti vakava kuumesairaus. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei kuitenkaan ole este rokottamiselle.

Injektiot lihakseen

Trumenba-rokotetta ei pidä antaa laskimoon, ihon sisään eikä ihon alle.

Trumenba-rokotetta ei saa antaa henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin veren hyytymishäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio olisi vasta-aiheinen, paitsi jos mahdollinen hyöty on selvästi rokotteen antoon liittyvää riskiä suurempi.

Muuttunut immunokompetenssi

Immuunipuutteisten henkilöiden, immunosuppressiivista hoitoa saavat potilaat mukaan lukien, immuunivaste Trumenba-rokotteelle saattaa olla heikompi. Immunogeenisuustietoja on saatavilla henkilöistä, joilla on komplementtipuutos tai pernan toimintahäiriöitä, (ks. kohta 5.1).

Henkilöillä, joilla on todettu familiaalisia komplementtipuutoksia (esim. C5- tai C3-komplementtipuutoksia), ja henkilöillä, jotka saavat komplementin terminaalisen osan aktivaatiota estävää hoitoa (esim. ekulitsumabia), on suurentunut riski sairastua *Neisseria meningitidis* B-seroryhmän aiheuttamaan invasiiviseen tautiin, vaikka heille kehittyisikin vasta-aineita Trumenba-rokotuksen jälkeen.

Suoja meningokokkitautia vastaan

Muiden rokotteiden tavoin ei myöskään Trumenba-rokote välttämättä suojaa kaikkia rokotuksen saajia.

Kliinisiin tutkimuksiin liittyvät rajoitukset

Tietoja Trumenba-rokotteen käytöstä 40–65-vuotiaille on vähän, ja tietoja ei ole Trumenba-rokotteen käytöstä yli 65-vuotiailla henkilöillä.

Apuaineet

Tämä rokote sisältää polysorbaatti 80:tä (ks. kohta 2). Polysorbaatti 80 saattaa aiheuttaa yliherkkyysoireita.

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos. Henkilöille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä rokote on natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trumenba voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokotteiden kanssa: tetanustoksoidia, matalapitoisuuksista difteriatoksoidia, solutonta pertussistoksoidia ja inaktivoitua poliovirusta sisältävä rokote (TdaP-IPV), nelivalenttinen ihmisen papilloomavirusrokote (HPV4), seroryhmien A, C, W, Y meningokokkikonjugaattirokote (MenACWY) ja adsorboitu tetanustoksoidia, matalapitoisuuksista difteriatoksoidia ja solutonta pertussistoksoidia sisältävä rokote (TdaP-rokote).

Annettaessa samanaikaisesti muita rokotteita Trumenba on pistettävä eri kohtaan.

Trumenba-rokotetta ei pidä sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Trumenban käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä raskaana oleville naisille ei tiedetä. Rokotusta ei kuitenkaan pidä jättää antamatta, jos meningokokki-infektion riski on selvästi olemassa.

Naaraskaniineilla tehdyt lisääntymistutkimukset eivät osoittaneet, että Trumenba heikentäisi naaraiden hedelmällisyyttä tai aiheuttaisi haittaa sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Trumenba ihmisen rintamaitoon. Trumenba-rokotuksen saa antaa rintaruokinnan aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Trumenba-rokotteella ei ole tehty urosten hedelmällisyyden heikkenemistä koskevia tutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trumenba-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Jotkut kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista saattavat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Esitetty turvallisuusprofiili perustuu analyysiin noin 17 000 tutkittavasta (1-vuotiaita tai vanhempia), jotka olivat saaneet vähintään yhden Trumenba-rokoteannoksen loppuun saatetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia yli 16 000:lla vähintään 10-vuotiaalla tutkittavalla olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi, lihassärky, nivelkipu, uupumus, vilunväristykset ja injektiokohdan kipu, turpoaminen ja punoitus.

Tehosterokotteen jälkeiset haittavaikutukset 301:llä iältään 15–23-vuotiaalla tutkittavalla olivat samankaltaisia kuin haittavaikutukset Trumenba-perusrokotesarjan aikana noin 4 vuotta aiemmin.

Haittavaikutusluettelo

Kliinisissä tutkimuksissa 10-vuotiailla ja vanhemmilla tutkittavilla raportoidut haittavaikutukset luetellaan yleisyyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: allergiset reaktiot.*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: ripuli, pahoinvointi.

Yleinen: oksentelu.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihassärky (myalgia), nivelkipu (artralgia).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: vilunväristykset, uupumus, injektiokohdan punoitus (eryteema), turpoaminen (kovettuma) ja kipu.

Yleinen: kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pyreksia).

*Raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Tämä haittavaikutus perustuu spontaaniraportointiin, joten sen esiintyvyyttä ei voida määrittää. Esiintymistiheys on näin ollen tuntematon.

Alle 10-vuotiaat pediatriiset potilaat

Lapset/taaperot

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 294 lasta (ikä 2–9 vuotta), seuraavia haittavaikutuksia esiintyi hyvin yleisesti ($\geq 1/10$): päänsärky, ripuli, oksentelu, lihassärky, nivelkipu, kuume, uupumus ja injektiokohdan kipu, turpoaminen ja punoitus. Kuumetta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) raportoitiin 24,5 %:lla tutkittavista.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 220 taaperoa (ikä 1 – < 2 vuotta), seuraavia haittavaikutuksia esiintyi hyvin yleisesti ($\geq 1/10$): uneliaisuus, ärtyisyys (vaikeasti rauhoiteltava), ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu, kuume ja injektiokohdan kipu, turpoaminen ja punoitus. Kuumetta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) raportoitiin 37,3 %:lla tutkittavista.

Kliinisissä tutkimuksissa kuumetta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) esiintyi useammin nuoremmilla tutkittavilla. Kuume eteni rokotuksen jälkeen ennakoitavasti: kuume ilmeni 2–4 päivän kuluessa, kesti 1 päivän, ja oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista. Seuraavien Trumenba-rokotusten yhteydessä kuumeen esiintyvyys ja vaikeusaste yleensä vähenivät.

Lasten tehosterokotus

Tehosterokotteen jälkeiset haittavaikutukset 147:llä iältään 3–5-vuotiaalla tutkittavalla olivat samankaltaisia kuin haittavaikutukset Trumenba-perusrokotussarjan jälkeen noin 2 vuotta aiemmin.

Alle 1-vuotiaat imeväiset

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 115 kahden kuukauden ikäistä imeväistä ja 48 kuuden kuukauden ikäistä imeväistä, jotka saivat Trumenba-rokotetta tai tutkimusvaiheessa olevaa Trumenba-valmistetta sisältävää meningokokkiyhdistelmärokotetta yhdessä tälle ikäryhmälle hyväksytyjen rokotteiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia esiintyi hyvin yleisesti ($\geq 1/10$): uneliaisuus, ärtyisyys (vaikeasti rauhoiteltava), ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu, kuume ja injektiokohdan kipu, turpoaminen ja punoitus.

Kuumetta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) raportoitiin 74 %:lla tutkittavista, ja kuumetta raportoitiin 69 %:lla (33 tutkittavalla 48 tutkittavasta) 6 kuukauden ikäisistä tutkittavista ja 76 %:lla (87 tutkittavalla 115 tutkittavasta) 2 kuukauden ikäisistä tutkittavista. Kuumeen $> 38,9^{\circ}\text{C}$ – $40,0^{\circ}\text{C}$ esiintyvyys oli parasetamolin käytöstä huolimatta kummassakin ikäryhmässä hyvin yleistä (12,0–25,0 %). Pienimmillä imeväisillä kuumeen esiintyvyys ja vaikeusaste eivät vähentyneet toisen rokotuksen yhteydessä.

Tutkimus lopetettiin, koska kuumetta alentavien lääkkeiden käytöstä huolimatta kahdelle 2 kuukauden ikäiselle imeväiselle ilmaantui ensimmäisen rokotuksen jälkeen kuumetta ($39,3^{\circ}\text{C}$ ja 39°C), joka johti lääkärihoitoon ja tutkimuksiin, mukaan lukien lannepistoon. Toisella imeväisistä todettiin aivo-selkäydinnesteen analyysissä pleosytoosi ilman positiivista mikrobiologista testitulosta. Kumpaakin imeväistä hoidettiin oletetun infektion mukaan. Kummankin imeväisen oireet hävisivät. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista ilmeni kolme muuta tapausta, joissa 1–3 kuukauden ikäiselle imeväiselle oli ilmaantunut kuumetta, joka johti lääkärinhoitoon ja tutkimuksiin, mukaan lukien lannepistoon 1 päivä Trumenba-rokotteen antamisen jälkeen. Kahdessa tapauksessa aivo-

selkäydinnesteen analyysissä ei todettu pleosytoosia, ja yhdessä tapauksessa todettiin pleosytoosi ilman positiivista mikrobiologista testitulosta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vähän kokemusta. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan vitaalitoimintojen seuraamista ja mahdollisten oireiden mukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet; ATC-koodi: J07AH09

Vaikutusmekanismi

Trumenba on rokote, joka koostuu kahdesta tekijä H:ta sitovan proteiinin (fHbp, factor H binding protein) rekombinanttitekniikalla valmistetusta variantista, joihin on liitetty lipidi. fHbp on meningokokkibakteerin pinnalta löytyvä proteiini, joka auttaa bakteeria sen väistäessä immuunijärjestelmää. fHbp-variantit jaetaan kahteen immunologisesti erilaiseen alaperheeseen, A ja B. Yli 96 % B-seroryhmän meningokokki-isolaateista Euroopassa ilmentää pinnallaan jompaankumpaan näistä kahdesta alaperheestä kuuluvaa fHbp-varianttia.

Trumenballa, joka sisältää yhtä kummankin alaperheen, A ja B, fHbp-varianttia, toteutettavan immunisaation on tarkoitus stimuloida meningokokin ilmentämän fHbp:n tunnistavien bakterisidisten vasta-aineiden tuotanto. The Meningococcal Antigen Surface Expression, MEASURE määritysmenetelmä kehitettiin suhteuttamaan fHbp:n ekspressiotaso bakteerin pinnalla B-seroryhmän meningokokkikannan tappoon bakterisidisellä menetelmällä käyttäen ihmisen komplementtia (hSBAs). Vuosina 2000–2014 tehdyssä selvityksessä seitsemässä Euroopan maassa, Yhdysvalloissa ja Kanadassa kerättiin yli 2 150 erilaista invasiivista B-seroryhmän meningokokki-isolaattia. Isolaattien tarkastelu osoitti, että yli 91 % kaikista B-seroryhmän meningokokki-isolaateista ekspressoivat fHbp:a riittävästi, jotta ne olivat alttiita rokotteen indusoimien vasta-aineiden bakterisidiselle tapolle.

Kliininen teho

Trumenban tehoa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Rokotteen tehoa on arvioitu osoittamalla seerumin bakterisidisen vasta-ainevasteen induktio neljälle B-seroryhmän meningokokkitestikannalle (ks. kohta Immunogeenisuus). Nämä neljä testikantaa ilmentävät kahden alaperheen (A ja B) fHbp-variantteja. Testikannat edustavat yhdessä invasiivisen infektion aiheuttavia B-seroryhmän meningokokkikantoja.

Immunogeenisuus

Suoja invasiivista meningokokki-infektiota vastaan perustuu bakteerin pinta-antigeenien bakterisidisiin vasta-aineisiin seerumissa. Bakterisidiset vasta-aineet toimivat yhdessä ihmisen komplementin kanssa ja tappavat meningokokit. Tätä prosessia B-seroryhmän meningokokilla mitataan hSBA-määrittelyllä *in vitro*. hSBA-titterin $\geq 1:4$ oletetaan suojaavan meningokokki-infektiota vastaan. Trumenban immunogeenisuusanalyysissä käytettiin konservatiivisempaa hSBA-titterin raja-arvoa $\geq 1:8$ tai $1:16$ hSBA-kannasta riippuen.

Rokotevastetta tutkittiin käyttämällä neljää edustavaa ja erilaista primaarista meningokokki-seroryhmän B testikantaa: kaksi alaperheen A fHbp:tä ilmentävää kantaa (variantit A22 ja A56) ja kaksi alaperheen B fHbp:tä ilmentävää kantaa (variantit B24 ja B44).

Rokotevasteen vahvistamiseksi ja sen laajuuden osoittamiseksi käytettiin 10 muuta B-seroryhmän meningokokkitestikantaa; kuusi kantaa ilmensi alaperheen A fHbp:tä (variantit A06, A07, A12, A15, A19 ja A29) ja neljä ilmensi alaperheen B fHbp:tä (variantit B03, B09, B15 ja B16).

Immunogeenisuus 10-vuotiailla ja vanhemmilla tutkittavilla

Tässä kohdassa kuvattu Trumenban immunogeenisuus sisältää tulokset faasien 2 ja 3 kliinisistä tutkimuksista:

- Yhdysvalloissa ja Euroopassa 10–25-vuotiailla tutkittavilla kahden rokoteannoksen jälkeen (0 ja 6 kuukautta; tutkimus B1971057)
- Maailmanlaajuisesti 10–25-vuotiailla tutkittavilla kolmen rokoteannoksen jälkeen (0, 2 ja 6 kuukautta; tutkimukset B1971009 ja B1971016)
- Euroopassa 11–18-vuotiailla tutkittavilla kahden rokoteannoksen jälkeen (0 ja 6 kuukautta) ja kolmen rokoteannoksen jälkeen (0, 1-2 ja 6 kuukautta; tutkimus B1971012).

Tutkimus B1971057 on faasin 3 satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa 10–25-vuotiaat tutkittavat saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0 ja 6 (ensimmäinen annos annettu samaan aikaan MenACWY-CRM:n kanssa) tai tutkimusvaiheessa olevan pentavalenttisen meningokokkirokotteiden kuukausina 0 ja 6. Yhteensä 1 057 tutkittavaa sai Trumenba-valmistetta ja 543 tutkittavaa sai tutkimusvaiheessa olevan verrokkivalmisteen. hSBA-titterit primaaritestikannoille esitetään taulukossa 1. Taulukko 2 esittää hSBA-titterit 10 lisätestikannalle, jotka vahvistavat vasteen ja osoittavat 4 edustavalle primaarikannalle osoitetun vasteen laajuuden.

Taulukko 1: hSBA-titterit primaarikannoille 1 kuukauden kohdalla toisen rokoteannoksen jälkeen 10–25-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmistetta 0 ja 6 kuukauden kohdalla (tutkimus B1971057)									
	≥ 4-kertainen nousu ⁽¹⁾		Titteri ≥ 1:8 ⁽²⁾		GMT ⁽³⁾	Yhdistetty ⁽⁴⁾			
						Ennen rokotusta 1		2. annoksen jälkeen	
Kanta	N	% (95 %-n luottamusväli)	N	% (95 %-n luottamusväli)	GMT (95 %-n luottamusväli)	N	% (95 %-n luottamusväli)	N	% (95 %-n luottamusväli)
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)				
Lyhenteet: GMT = titterin geometrinen keskiarvo; hSBA = seerumin bakterisidinen määrittäminen ihmisen komplementilla. ⁽¹⁾ ≥ 4-kertainen nousu määritellään seuraavasti: (i) hSBA-titteri ≥ 1:16 tutkittaville, joilla lähtötilanteen hSBA-titteri oli < 1:4. (ii) Neljä kertaa raja-arvo 1:8 tai 16, tai neljä kertaa lähtötilanteen hSBA-titteri, kumpi tahansa on korkeampi tutkittaville, joilla lähtötilanteen hSBA-titteri oli ≥ 1:4. ⁽²⁾ Kaikille kannoille käytettiin titterin raja-arvoa 1:8 paitsi A22-kannalle, jolla se oli 1:16. ⁽³⁾ N GMT:lle on sama kuin edeltävässä titteri ≥ 1:8 tai 16 –sarakeessa esitetty arvo. ⁽⁴⁾ Niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joilla yhdistetyt hSBA-titterit olivat ≥ 1:8 tai 16 kaikille yhdistetyille neljälle primaarikannalle.									

Taulukko 2: hSBA-titterit lisäkannoille 10–25-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmistetta 0 ja 6 kuukauden kohdalla, 1 kuukauden kohdalla toisen rokoteannoksen jälkeen (tutkimus B1971057)			
	N	% titteri $\geq 1:8$ ⁽¹⁾	(95 %-n luottamusväli)
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
Lyhenteet: hSBA= seerumin bakterisidinen määrittäminen ihmisen komplementilla. ⁽¹⁾ Kaikki kannat, joissa käytetään titterin raja-arvoa 1:8 paitsi A06, A12 ja A19, joilla se oli 1:16.			

Tutkimus B1971009 oli faasin 3 satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa 10–18-vuotiaat tutkittavat saivat yhtä kolmesta Trumenba-erästä tai aktiivisena vertailuvalmisteena hepatiitti A -rokotetta (HAV)/keittosuolaliuosta (verrokki). Yhteensä 2 693 tutkittavaa sai vähintään yhden Trumenba-annoksen, ja 897 sai vähintään yhden annoksen HAV-rokotetta/keittosuolaliuosta. Tutkimuksessa arvioitiin turvallisuutta, siedettävyyttä, immunogeenisuutta 0, 2 ja 6 kuukauden rokotusohjelmassa sekä osoitettiin kolmen Trumenba-erän valmistettavuus. hSBA-titterit primaaritestikannoille kolmannen annoksen jälkeen erälle 1 ja verrokkille

esitetään taulukossa 3. Erien 2 ja 3 tuloksia ei esitetä, koska arviot tehtiin vain kahdella testikannalla. Erille 2 ja 3 havaittiin samankaltaisia tuloksia kuin erälle 1.

Tutkimus B1971016 oli faasin 3 satunnaistettu, lumekontrolloitu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa 18–25-vuotiaat tutkittavat jaettiin saamaan joko Trumenban kuukausina 0, 2 ja 6 tai keittosuolaliuosta kuukausina 0, 2 ja 6 suhteessa 3:1. Yhteensä 2 471 tutkittavaa sai Trumenbaa, ja 822 tutkittavaa sai keittosuolaliuosta. hSBA-titterit primaaritestikannoille kolmannen annoksen jälkeen esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. 10–25-vuotiaiden tutkittavien hSBA-titterit primaarikannoille yhden kuukauden kuluttua kolmannelta Trumenba- tai vertailuvalmisteanneksesta (annettu kuukausina 0, 2 ja 6) (tutkimus B1971009 ja tutkimus B1971016)									
		Tutkimus B1971009 (10–18-vuotiaat)				Tutkimus B1971016 (18–25-vuotiaat)			
		Trumenba		HAV- rokote/keitto- suolaliuos		Trumenba		Keittosuolaliuos	
Kanta		N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)
A22	≥ 4-kertainen nousu ⁽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 ≥ 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)
	hSBA GMT	1266	86,8 (82,3, 91,5)	749	12,6 (12,0, 13,4)	1714	74,3 (70,2, 78,6)	577	13,2 (12,4, 14,1)
A56	≥ 4-kertainen nousu ⁽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)
	hSBA GMT	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	≥ 4-kertainen nousu ⁽¹⁾	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	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)
	hSBA GMT	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	≥ 4-kertainen nousu ⁽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)
	hSBA GMT	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)
Yhdistetty ⁽²⁾									
Ennen rokotusta 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)
3. annoksen jälkeen		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)
Lyhenteet: GMT=titterin geometrinen keskiarvo; hSBA= seerumin bakterisidinen määräytys ihmisen komplementilla; HAV=hepatiitti A -virusrokote.									

Taulukko 3. 10–25-vuotiaiden tutkittavien hSBA-titterit primaarikannoille yhden kuukauden kuluttua kolmannelta Trumenba- tai vertailuvalmisteanneksesta (annettu kuukausina 0, 2 ja 6) (tutkimus B1971009 ja tutkimus B1971016)								
	Tutkimus B1971009 (10–18-vuotiaat)				Tutkimus B1971016 (18–25-vuotiaat)			
	Trumenba		HAV- rokote/keitto- suolaliuos		Trumenba		Keittosuolaliuos	
Kanta	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% tai GMT (95 %-n luottamus- väli)
⁽¹⁾ ≥ 4-kertainen nousu määritellään seuraavasti: (i) hSBA-titteri ≥ 1:16 tutkittaville, joilla lähtötilanteen hSBA-titteri oli < 1:4. (ii) Neljä kertaa raja-arvo 1:8 tai 16, tai neljä kertaa lähtötilanteen hSBA-titteri, kumpi tahansa on korkeampi tutkittaville, joilla lähtötilanteen hSBA-titteri oli ≥ 1:4. ⁽²⁾ Niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joilla yhdistetyt hSBA-titterit olivat ≥ 1:8 tai 16 kaikille yhdistetyille neljälle primaarikannalle.								

Tutkimuksissa B1971009 ja B1971016 määritettiin niiden tutkittavien osuus, jotka saavuttivat hSBA-titterin ≥ 1:8 (variantit A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) tai 1:16 (variantit A06, A12, A19) 10 lisätestikannan suhteen kuukausina 0, 2 ja 6 annettujen kolmen Trumenba-annoksen jälkeen.. Kahdessa tutkimuksessa suurimmalla osalla tutkittavista, 71,3 % – 99,3 % 6:lle alaperheen A fHbp -kannalle ja 77,0 % – 98,2 % 4:lle alaperheen B fHbf-kannalle, hSBA-titteri oli ≥ 1:8 tai 16, mikä oli yhdenmukaista 4 primaaritestikannalla saatujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa B1971012, joka oli vaiheen 2 tutkimus 11–18-vuotiailla tutkittavilla Euroopassa, määritettiin hSBA-titterit 4 primaaritestikannalle kolmen annoksen rokoteohjelman (0, 1 ja 6 kuukautta ja 0, 2, ja 6 kuukautta) ja kahden annoksen rokoteohjelman (0 ja 6 kuukautta) jälkeen. Yksi kuukausi kolmannen annoksen jälkeen samankaltaiset vankat ja laajat immuunivasteet havaittiin molemmilla kolmen annoksen rokoteohjelmilla: 86,1 % – 99,4 %:lla hSBA-titterit olivat ≥ 1:8 tai 16 ja 74,6 % – 94,2 %:lla hSBA-titterin nousu oli nelinkertainen. Yhden kuukauden kuluttua kahden rokoteannoksen ohjelman (0 ja 6 kuukautta) jälkeen 77,5 % – 98,4 %:lla hSBA-titterit olivat ≥ 1:8 tai 16 ja 65,5 % – 90,4 %:lla hSBA-titterin nousu oli nelinkertainen.

Tutkimus B1971033 oli avoin seurantatutkimus tutkittavilla, jotka olivat aiemmin mukana jossakin ensisijaisessa tutkimuksessa, tutkimus B1971012 mukaan lukien. Tutkittavat kävivät neljän vuoden ajan antamassa verinäytteitä. Lisäksi he saivat yhden Trumenba-tehosteannoksen noin neljä vuotta kahden tai kolmen Trumenba-annoksen peruserokotussarjan jälkeen. Ensisijaisessa tutkimuksessa B1971012 ryhmässä 1 (rokotukset kuukausina 0, 1 ja 6), ryhmässä 2 (rokotukset kuukausina 0, 2 ja 6) ja ryhmässä 3 (rokotukset kuukausina 0 ja 6) mukana olleiden tutkittavien hSBA-titterit tehosteannokseen 4 vuotta peruserokotussarjan ja 26 kuukautta tehosteannoksen jälkeen esitetään taulukossa 4. Kun noin neljän vuoden kuluttua kahdesta annoksesta (ryhmä 3) tai kolmesta annoksesta (ryhmät 1 ja 2) koostuneen peruserokotussarjan antamisesta annettiin Trumenba-annos, hSBA-mittauksella havaittiin yhden kuukauden kuluttua tehostevaste.

Taulukko 4: hSBA-titterit 11–18-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0, 1, 6; kuukausina 0, 2 ja 6; ja kuukausina 0 ja 6 ja tehosterokotuksen 4 vuotta peruserokotussarjan jälkeen (tutkimus B1971033)											
Kanta	Ajankohta		Ensisijaisen tutkimuksen B1971012 rokoteriymät (satunnaistetut)								
			0, 1 ja 6 kuukautta			0, 2 ja 6 kuukautta			0 ja 6 kuukautta		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)
A22	eruserokotu nnoksen 1 kuukausi	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)	

Taulukko 4: hSBA-titterit 11–18-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0, 1, 6; kuukausina 0, 2 ja 6; ja kuukausina 0 ja 6 ja tehosterokotuksen 4 vuotta perusrokotussarjan jälkeen (tutkimus B1971033)

Kanta		Ajankohta	Esisijaisen tutkimuksen B1971012 rokoter ryhmät (satunnaistetut)								
			0, 1 ja 6 kuukautta			0, 2 ja 6 kuukautta			0 ja 6 kuukautta		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)
		kuukausi 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)
		kuukausi 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)
	Tehosteannoksen jälkeen	kuukausi 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)
		kuukausi 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)
		kuukausi 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽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	Perusrokotusannoksen jälkeen	kuukausi 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)
kuukausi 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)
kuukausi 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)
Tehosteannoksen jälkeen		kuukausi 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)
		kuukausi 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)
		kuukausi 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽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	Perusrokotusannoksen jälkeen	kuukausi 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)
		kuukausi 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)
		kuukausi 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)
	tehosteannoksen jälkeen	kuukausi 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)

Taulukko 4: hSBA-titterit 11–18-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0, 1, 6; kuukausina 0, 2 ja 6; ja kuukausina 0 ja 6 ja tehosterokotuksen 4 vuotta perusrokotussarjan jälkeen (tutkimus B1971033)

Kanta	Ajankohta	Ensisiijaisen tutkimuksen B1971012 rokoteriymät (satunnaistetut)										
		0, 1 ja 6 kuukautta			0, 2 ja 6 kuukautta			0 ja 6 kuukautta				
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %-n luottamus- väli)	GMT (95 %-n luottamus- väli)		
	kuukausi 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)		
	kuukausi 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽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	Perusrokotusannoksen jälkeen	kuukausi 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)	
		kuukausi 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)	
		kuukausi 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)	
	Tehosteannoksen jälkeen	kuukausi 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)	
		kuukausi 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)	
		kuukausi 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽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)	
	Yhdistetty ⁽³⁾											
		Perusrokotusannoksen jälkeen	kuukausi 1	57	80,7 (68,1, 90,0)	NE	55	87,3 (75,5, 94,7)	NE	57	77,2 (64,2, 87,3)	NE
			kuukausi 12	55	10,9 (4,1, 22,2)	NE	51	13,7 (5,7, 26,3)	NE	49	20,4 (10,2, 34,3)	NE
kuukausi 48			51	19,6 (9,8, 33,1)	NE	53	30,2 (18,3, 44,3)	NE	61	9,8 (3,7, 20,2)	NE	
Tehosteannoksen jälkeen		kuukausi 1	56	100 (93,6, 100,0)	NE	55	100,0 (93,5, 100,0)	NE	59	91,5 (81,3, 97,2)	NE	
		kuukausi 12	53	52,8 (38,6, 66,7)	NE	48	64,6 (49,5, 77,8)	NE	57	61,4 (47,6, 74,0)	NE	
		kuukausi 26	0	NE ⁽²⁾	NE	27	48,1 (28,7, 68,1)	NE	36	44,4 (27,9, 61,9)	NE	

Taulukko 4: hSBA-titterit 11–18-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0, 1, 6; kuukausina 0, 2 ja 6; ja kuukausina 0 ja 6 ja tehosterokotuksen 4 vuotta perusrokotussarjan jälkeen (tutkimus B1971033)									
Kanta	Ajankohta	Ensisijaisen tutkimuksen B1971012 rokoteriymät (satunnaistetut)							
		0, 1 ja 6 kuukautta		0, 2 ja 6 kuukautta		0 ja 6 kuukautta			
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %:n luottamusväli)	GMT (95 %:n luottamusväli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %:n luottamusväli)	GMT (95 %:n luottamusväli)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 %:n luottamusväli)
Lyhenteet: hSBA = seerumin bakterisidinen määrittys ihmisen komplementilla; NE = ei arvioitu; GMT = titterin geometrinen keskiarvo.									
⁽¹⁾ Kaikilla kannoilla käytettiin titterin raja-arvoa 1:8 paitsi A22-kannalla, jolla se oli 1:16.									
⁽²⁾ Tutkittavia ei seurattu 12 kuukauden jälkeen tehosterokotteen saamisesta.									
⁽³⁾ Niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joilla yhdistetyt hSBA-titterit olivat ≥ 1:8 tai 16 kaikille yhdistetyille neljälle primaarikannalle. Kaikkien aikapisteiden seeruminäytteet (lukuun ottamatta aikapistettä 12 kuukautta perusannoksen jälkeen, jonka tulokset perustuvat välianalyysiin) analysoitiin samanaikaisesti samassa serologisessa määrittäyksessä.									

Immunogeenisuus erityispopulaatioissa

Vähintään 10-vuotiaat henkilöt, joilla on komplementtipuutos tai pernan toimintahäiriö

Tutkimus B1971060 oli vaiheen 4 tutkimus, jossa 53 iältään ≥ 10 -vuotiaasta tutkittavaa, joilla oli anatominen tai toiminnallinen asplenia (N = 51) tai komplementtipuutos (N = 2), sai Trumenba-rokotetta 0 ja 6 kuukauden aikapisteissä. Turvallisuutta ja immunogeenisuutta verrattiin aiempiin tietoihin 53:sta iältään ja sukupuoleltaan vastaavasta terveestä verrokista, jotka saivat Trumenba-valmistetta samalla aikataululla. Taulukossa 5 esitetään niiden tutkittavien osuudet, joilla hSBA-titteri neljää primaaritestikantaa vastaan oli $\geq 1:8$ tai 16 kahden Trumenba-annoksen jälkeen yhden kuukauden kuluttua toisesta rokotuksesta.

Taulukko 5: hSBA-titterit primaarikantoja vastaan yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta ≥ 10 -vuotiailla immuunipuutteisilla tutkittavilla, jotka saivat Trumenba-valmisteen kuukausina 0 ja 6 (tutkimus B1971060), verrattuna verrokkeihin (tutkimus B1971057)								
Kanta	Tutkimus B1971060 (≥ 10 -vuotiaat immuunipuutteiset tutkittavat)				Tutkimus B1971057 (aiemmat tiedot iältään ja sukupuoleltaan vastaavista terveistä verrokeista) ⁽¹⁾			
	Ennen 1. rokotusta		1 kuukausi 2. annoksen jälkeen		Ennen 1. rokotusta		1 kuukausi 2. annoksen jälkeen	
	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 %:n luottamusväli)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 %:n luottamusväli)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 %:n luottamusväli)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 %:n luottamusväli)
A22	43	32,6 (19,1, 48,5)	44	75,0 (59,7, 86,8)	42	31,0 (17,6, 47,1)	43	95,3 (84,2, 99,4)
A56	43	25,6 (13,5, 41,2)	44	90,9 (78,3, 97,5)	43	23,3 (11,8, 38,6)	44	100,0 (92,0, 100,0)
B24	42	2,4 (0,1, 12,6)	44	70,5 (54,8, 83,2)	43	23,3 (11,8, 38,6)	44	81,8 (67,3, 91,8)
B44	43	9,3 (2,6, 22,1)	43	79,1 (64,0, 90,0)	44	11,4 (3,8, 24,6)	42	92,9 (80,5, 98,5)
Lyhenteet: hSBA = seerumin bakterisidinen määrittäminen ihmisen komplementilla; N = niiden tutkittavien lukumäärä, joilta oli kyseisen kannan osalta luotettava ja varma hSBA-titteri. ⁽¹⁾ Terveet verrokkit olivat ≥ 10 –25-vuotiaita tutkittavia. ⁽²⁾ Kaikilla kannoilla käytettiin titterin raja-arvoa 1:8 paitsi A22-kannalla, jolla se oli 1:16.								

Immunogeenisuus 1–9-vuotiailla

Trumenba-rokotteen immunogeenisuutta (kuukausina 0, 2 ja 6 annettuna) arvioitiin kahdessa faasin 2 tutkimuksessa taaperokotuksella ja lapsilla (ikä 1–9 vuotta). Kuukausi rokotussarjan antamisen jälkeen

81,4–100 % tutkittavista saavutti määritellyn hSBA-titterin raja-arvon neljää ensisijaista meningokokkitestikantaa vastaan (hSBA-titterit: A22-kanta $\geq 1:16$; A56-, B24- ja B44-kannat $\geq 1:8$) verrattuna 0,4–6,5 %:iin lähtötilanteessa.

Taaperoikäisillä 1- – < 2-vuotiailla lapsilla perusrokotussarjan antamisen jälkeen saadut tiedot vasteen säilymisestä osoittavat, että 6 kuukautta rokotussarjan antamisen jälkeen hSBA-titterin raja-arvon $\geq 1:8$ tai $1:16$ saavutti edelleen 12,4 % näistä lapsista ensisijaista testikantaa A22 vastaan, 59,1 % kantaa A56 vastaan, 10,3 % kantaa B24 vastaan ja 40,4 % kantaa B44 vastaan, ja että 24 kuukautta rokotussarjan antamisen jälkeen hSBA-titterin raja-arvon $\geq 1:8$ tai $1:16$ saavutti edelleen 3,7 % näistä lapsista ensisijaista testikantaa A22 vastaan, 22,8 % kantaa A56 vastaan, 3,7 % kantaa B24 vastaan ja 12,5 % kantaa B44 vastaan. Anamnestinen vaste havaittiin, kun nämä lapset saivat tehosteannoksen 3–5-vuotiaina noin 24 kuukautta perusrokotussarjan antamisen jälkeen. Heistä 92,6 %–100,0 % saavutti hSBA-titterin raja-arvon $\geq 1:8$ tai $1:16$ neljää ensisijaista kantaa vastaan.

Älttäen 2–9-vuotiaista lapsista hSBA-titterin raja-arvon $\geq 1:8$ tai $1:16$ saavutti 32,5 % lapsista ensisijaista testikantaa A22 vastaan, 82,4 % kantaa A56 vastaan, 15,5 % kantaa B24 vastaan ja 10,4 % kantaa B44 vastaan 6 kuukautta rokotussarjan antamisen jälkeen. Tämän ikäryhmän osalta ei ole tietoja vasteen säilymisestä pidempään kuin 6 kuukautta tai tehosteannoksen antamisesta.

Ks. kohdasta 4.2 tiedot rokotteen käytöstä 1–9-vuotiaille lapsille.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trumenba-valmisteen käytöstä *N. meningitidis* -bakteerin B-seroryhmän aiheuttaman invasiivisen meningokokki-infektion ehkäisyssä kaikissa pediatriasisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovelleta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Histidiini
Polysorbaatti 80 (E 433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Adsorbentti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Trumenbaa ei saa sekoittaa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa samaan ruiskuun.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ruiskujen säilytys jääkaapissa vaakatasossa nopeuttaa suspension palautumista tasa-aineiseksi. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (-koot)

0,5 ml suspensiota esitäftetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on muovinen luer lock -sovitin, klooributyylikuminen männänpysäytin ja synteettisestä isopreenibromobutyylikumista valmistettu kärkitulppa, jossa on jäykkä muovinen kärkitulpan suojus. Ruiskussa on joko neula kiinnitettynä tai se voi olla ilman neulaa. Esitäftetyn ruiskun kärkitulppaa ja männänpysäytintä ei ole valmistettu luonnonkumilateksista.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 esitäftettyä ruiskua ilman neulaa tai neulan kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension sisältävässä esitäftetyssä ruiskussa voi olla havaittavissa säilytyksen aikana valkoista saostumaa ja kirkas supernatantti.

Esitäftettyä ruiskua pitää ravistaa voimakkaasti ennen käyttöä, jotta saadaan homogeeninen valkoinen suspensio.

Rokotetta ei saa käyttää, jos se ei sekoitu uudelleen suspensioksi.

Rokote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja/tai värimuutosten varalta ennen antamista. Jos vierashiukkasia ja/tai fysikaalisen ulkonäön muutoksia havaitaan, rokotetta ei saa antaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.4.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.