

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trumenba injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Meningokock grupp B-vaccin (rekombinant, adsorberat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Neisseria meningitidis serogrupp B fHbp, underfamilj A^{1,2,3} 60 mikrogram

Neisseria meningitidis serogrupp B fHbp, underfamilj B^{1,2,3} 60 mikrogram

¹ Rekombinant lipidmodifierat fHbp (faktor H-bindande protein)

² Producerat i *Escherichia coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik

³ Adsorberat på aluminiumfosfat (0,25 milligram aluminium per dos)

Hjälpämnen med känd effekt

Trumenba innehåller 0,018 mg polysorbat 80 i varje 0,5 ml dos, vilket motsvarar 0,035 mg/ml polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.

Vit suspensionsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trumenba är avsett för aktiv immunisering av personer från 10 års ålder för att förebygga invasiv meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* serogrupp B.

Se avsnitt 5.1 för information om immunsvaret mot specifika serogrupp B-stammar.

Användning av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Primärserier

Två doser: (0,5 ml vardera) som administreras med sex månaders intervall (se avsnitt 5.1).

Tre doser: två doser (0,5 ml vardera) som administreras med minst en månads mellanrum, följt av en tredje dos minst fyra månader efter den andra dosen (se avsnitt 5.1).

Påfyllnadsdos

En påfyllnadsdos bör övervägas efter båda dosregimerna för individer med fortsatt risk för invasiv meningokocksjukdom (se avsnitt 5.1).

Övriga pediatrika populationer

Säkerhet och effekt för Trumenba för barn som är yngre än 10 år har inte fastställts. Tillgänglig information för spädbarn finns i avsnitt 4.8 och för barn i åldern 1–9 år i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas eftersom informationen är begränsad.

Trumenba ska inte ges till spädbarn i åldern 2–6 månader av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.8).

Administreringssätt

Endast för intramuskulär injektion. Vaccinet ges helst i deltoidmuskeln på överarmen.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Det finns inga data tillgängliga om Trumenbas utbytbarhet mot andra meningokock grupp B-vacciner för att slutföra vaccinationsserien.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Överkänslighet

Lämplig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas snabbt tillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administreringen av vaccinet.

Synkope

Som med andra injicerbara vacciner kan synkope (svimning) förekomma vid administrering av Trumenba. Rutiner ska finnas på plats för att undvika skada vid svimning.

Samtidig akut sjukdom

Vaccinationen ska skjutas upp för patienter som lider av akut svår sjukdom med feber. Förekomsten av en mindre infektion, t.ex. förkylning, bör emellertid inte föranleda att vaccinationen skjuts upp.

Intramuskulära injektioner

Trumenba ska inte administreras intravenöst, intradermalt eller subkutant.

Trumenba bör inte ges till personer med trombocytopeni eller någon koagulationsrubbning som kan utgöra kontraindikation för intramuskulär injektion, såvida inte den potentiella nyttan klart överväger risken vid administrering.

Förändrad immunkompetens

Individer med nedsatt immunförsvar, inklusive personer som tar immunhämmande läkemedel, kan uppvisa ett sämre immunsvär på Trumenba. Data om immunogenicitet finns för individer med komplementbrist eller dysfunktion av mjälten (se avsnitt 5.1).

Personer med ärftlig komplementbrist (t.ex. C5- eller C3-brist) samt personer som får behandling som hämmar terminal komplementaktivering (t.ex. ekulizumab) löper en ökad risk för invasiv sjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* serogrupp B, även om de utvecklar antikroppar efter vaccinering med Trumenba.

Skydd mot meningokocksjukdom

Som med andra vacciner skyddar vaccineringen med Trumenba eventuellt inte alla som får vaccinet.

Begränsningar i kliniska prövningar

Det finns begränsade data om användning av Trumenba hos personer i åldern 40–65 år och det finns inga data om användning av Trumenba hos personer äldre än 65 år.

Hjälpämnen

Detta vaccin innehåller polysorbat 80 (se avsnitt 2). Polysorbat 80 kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Personer som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta vaccin är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Trumenba kan ges samtidigt med följande vacciner: vaccin med tetanustoxoid, reducerat difteritoxoid, acellulär pertussis och inaktiverat poliovirus (Tdap-IPV), kvadivalent vaccin mot humant papillomvirus (HPV4), konjugerat vaccin mot meningokocker serogrupperna A, C, W, Y (MenACWY) och adsorberat vaccin med tetanustoxoid, reducerat difteritoxoid och acellulär pertussis (Tdap).

Vid samtidig administrering med andra vacciner måste Trumenba ges på ett separat injektionsställe.

Trumenba ska inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Trumenba hos gravida kvinnor. Den potentiella risken för gravida kvinnor är okänd. Trots detta bör vaccinationen inte skjutas upp om det föreligger en påtaglig risk för exponering för meningokockinfektion.

Reproduktionsstudier på kaninhonor har inte visat på försämrad fertilitet hos honor eller fosterskador på grund av Trumenba.

Amning

Det är okänt om Trumenba utsöndras i bröstmjölk. Trumenba bör endast användas under amning om den möjliga nyttan överväger den potentiella risken.

Fertilitet

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på hondjurens fertilitet (se avsnitt 5.3).

Trumenba har inte utvärderats med avseende på försämrad fertilitet hos handjur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trumenba har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den presenterade säkerhetsprofilen baseras på analys av cirka 17 000 personer (1 år och äldre) som har vaccinerats med minst en dos av Trumenba i slutförda kliniska studier.

Hos mer än 16 000 personer ≥ 10 år som har studerats var de vanligaste biverkningarna huvudvärk, diarré, illamående, muskelvärk, ledvärk, trötthet, frossa samt smärta, svullnad och rodnad på injektionsstället.

Biverkningarna efter påfyllnadsvaccination av 301 personer i åldern 15 till 23 år var liknande de biverkningar som sågs under primärvaccinationsserien med Trumenba cirka 4 år tidigare.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier av personer i åldern 10 år och äldre presenteras efter fallande frekvens och svårighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Diarré, illamående
Vanliga: Kräkningar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: Muskelvärk (myalgi), ledvärk (artralgi)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Frossa, trötthet, rodnad (erytem), svullnad (induration) och smärta på injektionsstället
Vanliga: Feber $\geq 38^\circ\text{C}$ (pyrexia)

* Rapporterades efter marknadsintroduktion. Eftersom denna biverkning har rapporterats spontant har dess frekvens inte kunnat fastställas, och den betraktas därför som inte känd.

Pediatrisk population < 10 års ålder

Barn/småbarn

I en studie av 294 barn i åldern 2 till 9 år förekom följande biverkningar med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$): huvudvärk, diarré, kräkning, muskelsmärta, ledvärk, feber, trötthet samt smärta, svullnad och rodnad på injektionsstället. Feber ($\geq 38^\circ\text{C}$) rapporterades hos 24,5 % av personerna.

I en studie av 220 barn i åldern 1 till < 2 år förekom följande biverkningar med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$): dåsighet, irritabilitet (kinkighet), förlorad eller minskad aptit, feber samt smärta, svullnad och rodnad på injektionsstället. Feber ($\geq 38^\circ\text{C}$) rapporterades hos 37,3 % av personerna.

I kliniska studier var feber ($\geq 38^\circ\text{C}$) vanligare ju yngre personerna var. Febern följde ett förutsägbart mönster efter vaccinationen: den uppträdde inom 2 till 4 dagar, pågick 1 dag och var lindrig till måttlig. Feberns frekvens och svårighetsgrad tenderade att minska vid efterföljande Trumenba-vaccinationer.

Påfyllnadsvaccination

Biverkningarna efter påfyllnadsvaccination av 147 personer i åldern 3 till 5 år liknade de biverkningar som sågs under primärvaccinationsserien med Trumenba cirka 2 år tidigare.

Spädbarn yngre än 1 år

I en studie av 115 spädbarn som var 2 månader gamla och 48 spädbarn som var 6 månader gamla som fick Trumenba eller en prövningskombination av meningokockvaccin innehållande Trumenba som samadministrerades med vacciner som licensierats för åldersgruppen uppstod följande biverkningar med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$): dåsighet, irritabilitet (kinkighet), förlorad eller minskad aptit, feber samt smärta, svullnad och rodnad på injektionsstället.

Feber ($\geq 38^\circ\text{C}$) rapporterades hos 74 % av personerna, varav hos 69 % av personerna (33 av 48) som var 6 månader gamla och hos 76 % av personerna (87 av 115) som var 2 månader gamla. Förekomsten av feber $> 38,9^\circ\text{C}$ – $40,0^\circ\text{C}$ var mycket vanlig (12,0–25,0 %) i båda åldersgrupperna, trots användning av paracetamol. Feberns frekvens och svårighetsgrad minskade inte vid den andra vaccinationen hos de yngsta spädbarnen.

Studien avslutades då två spädbarn som var 2 månader gamla utvecklade feber ($39,3^\circ\text{C}$ respektive 39°C) efter den första vaccinationen som, trots användning av febernedsättande medel, ledde till läkarvård och undersökningar, bl.a. lumbalpunktion. Analys av cerebrospinalvätska (CSF) visade pleocytos utan positiva mikrobiologiska testresultat hos 1 spädbarn. Båda fallen behandlades som förmodade infektioner. Symtomen gick tillbaka för båda spädbarnen. Data efter godkännandet för försäljning visade 3 ytterligare fall där spädbarn som var 1–3 månader gamla fick feber som ledde till läkarvård och undersökningar, bl.a. lumbalpunktion 1 dag efter administrering av Trumenba. Analys av CSF visade ingen pleocytos i 2 fall och i 1 fall visades pleocytos utan positivt mikrobiologiskt testresultat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering är begränsad. I händelse av överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner samt eventuell symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, ATC-kod: J07AH09

Verkningsmekanism

Trumenba är ett vaccin som består av två varianter av rekombinant lipidmodifierat faktor H-bindande protein (fHbp). fHbp återfinns på ytan av meningokockbakterien och hjälper bakterien att undkomma värdens immunförsvar. fHbp-varianterna är indelade i två immunologiskt skilda underfamiljer, A och B, och över 96 % av meningokock serogrupp B-isolat i Europa uttrycker fHbp-varianter från någon av underfamiljerna på bakteriens yta.

Immunisering med Trumenba, som innehåller en fHbp-variant vardera från underfamilj A och B, är avsett att stimulera produktionen av baktericida antikroppar som känner igen fHbp uttryckt av meningokocker. Analysen Meningococcal Antigen Surface Expression (MEASURE) utvecklades för att koppla nivån av uttryckt fHbp på ytan till avdödandet av meningokock serogrupp B-stammar i analyser av baktericida antikroppar i serum med humankomplement (hSBA). En undersökning av fler än 2 150 olika invasiva meningokock serogrupp B-isolat som samlats in under 2000–2014 i sju europeiska länder, USA och Kanada visade att över 91 % av alla meningokock serogrupp B-isolat uttryckte tillräckliga nivåer av fHbp för att vara känsliga för bakteriellt avdödande genom vaccininducerade antikroppar.

Klinisk effekt

Effekten av Trumenba har inte utvärderats genom kliniska prövningar. Vaccinets effekt har uppskattats genom att påvisa induktion av baktericida antikroppar i serum för fyra meningokock serogrupp B-teststammar (se avsnittet Immunogenicitet). De fyra teststammarna uttrycker fHbp-varianter som representerar de två underfamiljerna (A och B) och som, när de tas tillsammans, är representativa för de meningokock serogrupp B-stammar som förorsakar invasiv sjukdom.

Immunogenicitet

Skydd mot invasiv meningokocksjukdom uppnås via baktericida antikroppar i serum mot antigener på bakteriernas yta. Baktericida antikroppar verkar i samspel med humankomplement för att avdöda meningokockerna. Denna process mäts *in vitro* med hjälp av hSBA för meningokock serogrupp B. En hSBA-titer som är $\geq 1:4$ antas vara skyddande mot meningokocksjukdom. I immunogenicitetsanalysen av Trumenba tillämpades en mer konservativ hSBA-titertröskel på $\geq 1:8$ eller $1:16$, beroende på hSBA-stam.

Vaccinets täckning studerades med fyra primära representativa meningokock serogrupp B-teststammar: två uttryckande underfamilj A fHbp (variant A22 och A56) och två uttryckande underfamilj B fHbp (variant B24 och B44).

För att bekräfta och ytterligare utöka vaccinets täckningsgrad användes ytterligare 10 meningokock serogrupp B-teststammar. De inkluderade sex uttryckande underfamilj A fHbp (variant A06, A07, A12, A15, A19 och A29) och fyra uttryckande underfamilj B fHbp (variant B03, B09, B15 och B16).

Immunogenicitet hos personer i åldern 10 år och äldre

Immunogeniciteten för Trumenba som beskrivs i detta avsnitt inkluderar resultat från kliniska fas 2- och fas 3-studier:

- efter 2-dossschemat (0 och 6 månader) hos personer i åldern 10–25 år i USA och Europa (studie B1971057),
- efter 3-dossschemat (0, 2 och 6 månader) hos personer i åldern 10–25 år globalt (studierna B1971009 och B1971016),
- efter 2- (0 och 6 månader) och 3-dossschemat (0, 1-2, och 6 månader) hos personer i åldern 11-18 år i Europa (studie B1971012).

Studie B1971057 är en randomiserad, aktivt kontrollerad, observatörsblind, fas 3-multicenterprövning i vilken personer i åldern 10–25 år fick Trumenba i månad 0 och 6 (samtidigt administrerat med MenACWY-CRM för första dosen) eller ett pentavalent prövningsvaccin mot meningokocker i månad 0 och 6. Totalt 1 057 personer fick Trumenba och 543 personer fick prövningskontrollen. hSBA-titrarna för primära teststammar visas i tabell 1. Tabell 2 visar hSBA-titrar mot de ytterligare 10 teststammarna som bekräftar och utökar vaccinetns täckningsgrad som påvisades med de 4 representativa primära stammarna.

Tabell 1: hSBA-titrar hos personer i åldern 10–25 år som fick Trumenba enligt ett 0- och 6-månadersschema för primära stammar 1 månad efter dos 2 (studie B1971057)									
	≥ 4-faldig ökning ⁽¹⁾		Titer ≥ 1:8 ⁽²⁾		GMT ⁽³⁾	Sammansättning ⁽⁴⁾			
						Före vaccination 1		Efter dos 2	
Stam	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	% (95 % KI)	N	% (95 % KI)
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)				
Förkortningar: GMT = geometrisk medeltiter; hSBA = analys av baktericida antikroppar i serum med humankomplement.									
⁽¹⁾ En ≥ 4-faldig ökning definieras som (i) en hSBA-titer ≥ 1:16 för personer med en hSBA-titer vid baslinjen på < 1:4. (ii) Fyra gånger 1:8- eller 16-tröskeln eller fyra gånger hSBA-titern vid baslinjen, beroende på vilken som är högst för personer med en hSBA-titer vid baslinjen på ≥ 1:4.									
⁽²⁾ För alla stammar användes en titertröskel på 1:8 utom för A22 där en titertröskel på 1:16 användes.									
⁽³⁾ N för GMT är samma som det som presenteras i föregående kolumn för titer ≥ 1:8 eller 16.									
⁽⁴⁾ Andelen personer med en sammansättning av hSBA-titrar ≥ 1:8 eller 16 för alla fyra primära stammar tillsammans.									

Tabell 2: hSBA-titrar hos personer i åldern 10–25 år som fick Trumenba enligt ett 0- och 6-månadersschema för ytterligare stammar 1 månad efter dos 2 (studie B1971057)			
	N	% titer ≥ 1:8⁽¹⁾	95 % KI
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

Tabell 2: hSBA-titrar hos personer i åldern 10–25 år som fick Trumenba enligt ett 0- och 6-månadersschema för ytterligare stammar 1 månad efter dos 2 (studie B1971057)			
	N	% titer $\geq 1:8^{(1)}$	95 % KI
B16	164	77,4	70,3; 83,6

Förkortningar: hSBA = analys av baktericida antikroppar i serum med humankomplement.
⁽¹⁾ För alla stammar användes en titertröskel på 1:8 utom för A06, A12 och A19 där en titertröskel på 1:16 användes.

Studie B1971009 var en randomiserad, aktivt kontrollerad, observatörsblind, fas 3-multicenterprövning i vilken personer i åldern 10–18 år fick 1 av 3 satser av Trumenba eller den aktiva kontrollen vaccin mot hepatit A-virus (HAV)/koksaltlösning (kontroll). Totalt fick 2 693 personer minst en dos av Trumenba och 897 fick minst en dos av HAV-vaccin/koksaltlösning. I studien utvärderades säkerheten, tolerabiliteten, immunogeniciteten och påvisande av tillverkningsbarheten hos tre satser av Trumenba som administrerades enligt ett 0-, 2- och 6-månadersschema. hSBA-titrarna för primära teststammar som observerades efter den tredje dosen i sats 1 och kontrollen visas i tabell 3. Resultat från sats 2 och 3 visas inte eftersom endast två representativa stammar utvärderades. Liknande resultat som de för sats 1 observerades även för sats 2 och 3.

Studie B1971016 var en randomiserad, placebokontrollerad, observatörsblind, fas 3-multicenterprövning i vilken personer i åldern 18–25 år delades in att få antingen Trumenba månad 0, 2 och 6 eller koksaltlösning månad 0, 2 och 6 i förhållandet 3:1. Totalt fick 2 471 personer Trumenba och 822 fick koksaltlösning. hSBA-titrarna för primära teststammar som observerades efter den tredje dosen visas i tabell 3.

Tabell 3. hSBA-titrar hos personer i åldern 10–25 år 1 månad efter dos 3 av Trumenba eller kontrollen enligt ett 0-, 2- och 6-månadersschema för primära stammar (studie B1971009 och studie B1971016)									
		Studie B1971009 (10–18 års ålder)				Studie B1971016 (18–25 års ålder)			
		Trumenba		HAV- vaccin/koksalt- lösning		Trumenba		Koksaltlösning	
Stam		N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)
A22	≥ 4-faldig ökning⁽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)
	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-faldig ökning⁽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 $\geq 1:8$	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-faldig ökning⁽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 $\geq 1:8$	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-faldig ökning⁽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)

Tabell 3. hSBA-titrar hos personer i åldern 10–25 år 1 månad efter dos 3 av Trumenba eller kontrollen enligt ett 0-, 2- och 6-månadersschema för primära stammar (studie B1971009 och studie B1971016)									
		Studie B1971009 (10–18 års ålder)				Studie B1971016 (18–25 års ålder)			
		Trumenba		HAV- vaccin/koksalt- lösning		Trumenba		Koksaltlösning	
Stam		N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)	N	% eller GMT (95 % KI)
	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)
Sammanfattning⁽²⁾									
Före vaccination 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)
Efter dos 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)
Förkortningar: GMT = geometrisk medeltiter; hSBA = analys av baktericida antikroppar i serum med humankomplement; HAV = hepatit A-virusvaccin. ⁽¹⁾ En ≥ 4-faldig ökning definieras som (i) en hSBA-titer ≥ 1:16 för personer med en hSBA-titer vid baslinjen på < 1:4. (ii) Fyra gånger 1:8/16-tröskeln eller fyra gånger hSBA-titern vid baslinjen, beroende på vilken som är högst för personer med en hSBA-titer vid baslinjen på ≥ 1:4. ⁽²⁾ Andelen personer med en sammansättning av hSBA-titrar ≥ 1:8 eller 16 för alla fyra primära stammar tillsammans.									

I studierna B1971009 och B1971016 fastställdes andelen deltagare som fick en hSBA-titer ≥ 1:8 (variant A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) eller 1:16 (variant A06, A12, A19) mot de 10 ytterligare teststammarna efter tre doser av Trumenba, som administrerades enligt ett 0-, 2- och 6-månadersschema. I de två studierna uppnådde en majoritet av deltagarna, i ett intervall från 71,3 % till 99,3 % för de 6 underfamilj A fHbp-stammarna och 77,0 % till 98,2 % för de 4 underfamilj B fHbp-stammarna, en hSBA-titer ≥ 1:8 eller 16, vilket stämmer överens med resultaten som observerades med de 4 primära teststammarna.

I studie B1971012, en fas 2-studie med personer i åldern 11–18 år i Europa, fastställdes hSBA-titrar mot de 4 primära teststammarna efter att två 3-dossceman (0, 1 och 6 månader och 0, 2 och 6 månader) och ett 2-dosschema (0 och 6 månader) slutförts. 1 månad efter den tredje dosen observerades liknande robusta och breda immunsvår för båda 3-dossceman med 86,1 % till 99,4 % som uppnådde hSBA-titrar ≥ 1:8 eller 16 och 74,6 % till 94,2 % som uppnådde en 4-faldig ökning av hSBA-titer. 1 månad efter slutförande av 2-dosscemat (0 och 6 månader) uppnådde 77,5 % till 98,4 % hSBA-titrar ≥ 1:8 eller 16 och 65,5 % till 90,4 % uppnådde en 4-faldig ökning av hSBA-titer.

Studie B1971033 var en öppen uppföljningsstudie av personer som tidigare deltog i en primärstudie, inklusive studie B1971012. Deltagarna fick avlägga besök under fyra års tid för att lämna blodprover och fick en engångs påfyllnadsdos av Trumenba cirka fyra år efter att de fått en primärserie om två eller tre doser av Trumenba. hSBA-titrarna som erhöles fyra år efter primärserien och 26 månader efter påfyllnadsdosen från deltagarna som ingick i primärstudie B1971012 grupp 1 (0, 1 och 6 månader), grupp 2 (0, 2 och 6 månader) och grupp 3 (0 och 6 månader) visas i tabell 4. Ett boostersvar mätt med hSBA observerades en månad efter att en dos av Trumenba givits cirka fyra år efter en primärserie om två doser (grupp 3) eller tre doser (grupp 1 och 2).

Tabell 4: hSBA-titrar hos personer i åldern 11–18 år som fick Trumenba enligt ett 0-, 1- och 6-månadersschema, 0-, 2- och 6-månadersschema och 0- och 6-månadersschema och en påfyllnad 4 år efter slutförd primärserie (studie B1971033)

Stam	Tidpunkt		Vaccinationsgrupper (enligt randomisering) primärstudie B1971012								
			0, 1 och 6 månader			0, 2 och 6 månader			0 och 6 månader		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A22	Efter primär	månad 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)
		månad 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)
		månad 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)
	Efter påfyllnad	månad 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)
		månad 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)
		månad 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	Efter primär	månad 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)
		månad 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)
		månad 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)
	Efter påfyllnad	månad 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)
		månad 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)
		månad 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	Efter primär	månad 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)
		månad 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)
		månad 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)
	Efter påfyllnad	månad 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)
		månad 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)
		månad 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	Efter	månad 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)

Tabell 4: hSBA-titrar hos personer i åldern 11–18 år som fick Trumenba enligt ett 0-, 1- och 6-månadersschema, 0-, 2- och 6-månadersschema och 0- och 6-månadersschema och en påfyllnad 4 år efter slutförd primärserie (studie B1971033)

Stam	Tidpunkt	Vaccinationsgrupper (enligt randomisering) primärstudie B1971012								
		0, 1 och 6 månader			0, 2 och 6 månader			0 och 6 månader		
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95 % KI)	GMT (95 % KI)
	månad 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)
	månad 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)
	Efter påfyllnad månad 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)
	månad 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)
	månad 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)
Sammansättning⁽³⁾										
	Efter primär månad 1	57	80,7 (68,1; 90,0)	NE	5 5	87,3 (75,5; 94,7)	NE	5 7	77,2 (64,2; 87,3)	NE
	månad 12	55	10,9 (4,1; 22,2)	NE	5 1	13,7 (5,7; 26,3)	NE	4 9	20,4 (10,2; 34,3)	NE
	månad 48	51	19,6 (9,8; 33,1)	NE	5 3	30,2 (18,3; 44,3)	NE	6 1	9,8 (3,7; 20,2)	NE
	Efter påfyllnad månad 1	56	100 (93,6; 100,0)	NE	5 5	100,0 (93,5; 100,0)	NE	5 9	91,5 (81,3; 97,2)	NE
	månad 12	53	52,8 (38,6; 66,7)	NE	4 8	64,6 (49,5; 77,8)	NE	5 7	61,4 (47,6; 74,0)	NE
	månad 26	0	NE ⁽²⁾	NE	2 7	48,1 (28,7; 68,1)	NE	3 6	44,4 (27,9; 61,9)	NE
Förkortningar: hSBA = analys av baktericida antikroppar i serum med humankomplement; NE = ej utvärderat; GMT = geometrisk medeltiter. ⁽¹⁾ För alla stammar användes en titertröskel på 1:8 utom för A22 där en titertröskel på 1:16 användes. ⁽²⁾ Personerna följdes inte i mer än 12 månader efter påfyllnad. ⁽³⁾ Andelen personer med en sammansättning av hSBA-titrar ≥ 1:8 eller 16 för alla fyra primära stammar tillsammans. Serumprover analyserades samtidigt i samma serologiomgång för alla tidpunkter utom 12 månader efter primärdosen, för vilken resultaten kommer från interimanalysen.										

Immunogenitet hos särskilda populationer

Individer i åldern 10 år eller äldre med komplementbrist eller dysfunktion av mjälten

Studie B1971060 var en fas 4-studie där 53 deltagare i åldern ≥ 10 år med anatomisk eller funktionell aspleni (N = 51) eller komplementbrist (N = 2) fick Trumenba vid månad 0 och 6, och där säkerhet och immunogenitet jämfördes med historiska data från 53 ålders- och könsmatchade friska kontroller som fick Trumenba enligt samma schema. Andelen personer med hSBA-titrar på ≥ 1:8 eller 16 mot de 4 primära teststammarna efter 2 doser av Trumenba 1 månad efter den andra vaccinationen presenteras i tabell 5.

Tabell 5. hSBA-titrar hos personer med nedsatt immunförsvar i åldern ≥ 10 år som fick Trumenba enligt ett 0- och 6-månadersschema för primära stammar 1 månad efter dos 2 (studie B1971060), jämfört med kontroller (studie B1971057)								
	Studie B1971060 (personer med nedsatt immunförsvar i åldern ≥ 10 år)				Studie B1971057 (historiskt ålders- och könsmatchade friska kontroller)⁽¹⁾			
	Före vaccination 1		1 månad efter dos 2		Före vaccination 1		1 månad efter dos 2	
Stam	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 % KI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 % KI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 % KI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95 % KI)
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)
Förkortningar: hSBA = analys av baktericida antikroppar i serum med humankomplement; N = antal deltagare med giltiga och fastställda hSBA-titrar för den givna stammen.								
⁽¹⁾ Friska kontroller bestod av personer i åldern ≥ 10 till 25 år.								
⁽²⁾ För alla stammar användes en titertröskel på 1:8 utom för A22 där en titertröskel på 1:16 användes.								

Immunogenicitet hos personer i åldern 1 till 9 år

Immunogeniciteten för Trumenba (0-, 2- och 6-månadersschema) hos barn i åldern 1 till 9 år har utvärderats i två fas 2-studier. En månad efter att serien slutförts uppnådde 81,4 % till 100 % av personerna en definierad hSBA-titertröskel mot de fyra primära meningokockteststammarna (definierat som hSBA $\geq 1:16$ för A22, $\geq 1:8$ för A56, B24 och B44) jämfört med 0,4 % till 6,5 % vid baslinjen.

Varaktighetsdata efter slutförd primärserie för barn i åldern 1 till < 2 år tyder på att 12,4 %, 59,1 %, 10,3 % och 40,4 % vid 6 månader och 3,7 %, 22,8 %, 3,7 % och 12,5 % vid 24 månader efter slutförd serie bibehöll hSBA-titrar på $\geq 1:8$ eller 1:16 mot de primära teststammarna A22, A56, B24 och B44. Ett anamnestic svar observerades när dessa barn fick en påfyllnadsdos ungefär 24 månader efter att primärserien slutfördes vid 3 till 5 års ålder, där mellan 92,6 % och 100,0 % uppnådde hSBA-titrar på $\geq 1:8$ eller 1:16 mot de fyra primära stammarna.

Hos barn i åldern 2 till 9 år bibehöll 32,5 %, 82,4 %, 15,5 % och 10,4 % av deltagarna hSBA-titrar på $\geq 1:8$ eller 1:16 mot de primära teststammarna A22, A56, B24 respektive B44, 6 månader efter att serien slutförts. Det finns inga varaktighetsdata efter 6 månader eller data för påfyllnadsdos i denna åldersgrupp.

Se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn i åldern 1 till 9 år.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Trumenba för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av invasiv meningokocksjukdom orsakad av *N. meningitidis* serogrupp B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Histidin
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor
För adsorbent, se avsnitt 2

6.2 Inkompatibiliteter

Trumenba får inte blandas i samma spruta som andra vacciner eller läkemedel.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Sprutorna ska förvaras liggande i kylskåp för att minimera tiden för återdispergering.
Får inte frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I-glas) med Luer Lock-adapter i plast, kolvpropp av klorbutylgummi och ett spetslock (tip-cap) av syntetiskt isopren-brombutylgummi med spetsskydd av hårdplast med eller utan nål. Spetsskyddet och gummikolven på den förfyllda sprutan är inte tillverkade av naturgummi (latex).

Förpackningsstorlek 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor, med eller utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Under förvaring kan en vit bottensats och en ofärgad supernatant observeras i den förfyllda sprutan med suspensionen.

Före användning ska den förfyllda sprutan skakas kraftigt för att en homogen vit suspension ska erhållas.

Använd inte vaccinet om det inte kan resuspenderas.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Om några främmande partiklar och/eller variation i det fysiska utseendet observeras ska vaccinet inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.4.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.