

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 o superiore a 10 anni per 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).

Altra popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Trumenba nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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.

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

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

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

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto. 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.

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.

Non sono disponibili dati sull'uso di Trumenba in soggetti con età superiore ai 65 anni.

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 vaccino contro il poliovirus inattivato (Tdap-IPV), vaccino contro il papillomavirus umano quadrivalente (HPV4), vaccino contro i sierogruppi

meningococcici A, C, Y, W (MenACWY) e tossoide tetanico, tossoide difterico ridotto e vaccino contro la pertosse acellulare adsorbito (Tdap).

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Trumenba deve essere 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 oltre 15.000 soggetti (da 10 anni di età in poi) che sono stati vaccinati con almeno 1 dose di Trumenba in 11 studi clinici completati. Le reazioni avverse più comuni osservate sono state dolore al sito di iniezione, arrossamento e gonfiore al sito di vaccinazione, cefalea, affaticamento, brividi, diarrea, dolori muscolari, dolori articolari e nausea.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici sono elencate in ordine di frequenza e gravità decrescente secondo le seguenti categorie di frequenza:

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)

*Questa è considerata una reazione avversa di Trumenba ed è stata 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.

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. PROPRIETA' 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 ed è essenziale affinché i batteri riescano 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 un saggio battericida sierico con complemento umano (hSBA) per il meningococco di sierogruppo B. Un titolo di hSBA maggiore o uguale a 1:4 è protettivo contro la malattia meningococcica. Nell'analisi dell'immunogenicità per Trumenba, una risposta è stata definita come un titolo di hSBA di almeno 1:8 o 1:16 a seconda del ceppo di hSBA. L'aumento di 4 volte del titolo hSBA per ciascuno dei 4 ceppi test primari di meningococco di sierogruppo B è stato definito come segue: (1) Per i soggetti con un titolo hSBA al basale < 1:4, una risposta di 4 volte è stata definita come un titolo hSBA \geq 1:16. (2) Per i soggetti con un titolo hSBA al basale \geq 1:4, una risposta di 4 volte è stata definita come un titolo hSBA \geq 4 volte il limite inferiore di quantificazione o \geq 4 volte il titolo al basale, a seconda di quale fosse superiore. Una risposta composita è stata definita come una risposta per tutti e 4 i ceppi hSBA combinati.

L'immunogenicità di Trumenba dopo 2 o 3 vaccinazioni è stata valutata in individui da 11 a 18 anni di età in Europa (studio B1971012) e dopo 3 vaccinazioni in individui da 10 a 25 anni di età a livello mondiale (studi B1971009 e B1971016).

Nello studio B1971012, Trumenba è stato somministrato secondo i seguenti schemi: Gruppo 1 (0, 1 e 6 mesi); Gruppo 2 (0, 2 e 6 mesi); Gruppo 3 (0 e 6 mesi); Gruppo 4 (0 e 2 mesi); Gruppo 5 (0 e 4 mesi). Dei 1.713 soggetti randomizzati, 427 erano nel Gruppo 1, 430 erano nel Gruppo 2, 427 erano nel Gruppo 3, 286 erano nel Gruppo 4 e 143 erano nel Gruppo 5. Tutti i soggetti hanno ricevuto 4 iniezioni di studio, 2 o 3 dosi di Trumenba e 1 o 2 dosi di soluzione salina. Le risposte di hSBA osservate dopo la seconda o la terza dose per i Gruppi 1, 2 e 3 sono presentate nelle Tabelle 1 e 2.

Per la seconda e la terza dose, il siero è stato ottenuto circa 1 mese dopo la seconda o la terza dose di vaccinazione.

Tabella 1: Risposte immunitarie negli individui da 11 a 18 anni di età a cui è stato somministrato Trumenba dopo diversi schemi di somministrazione a 2 e 3 dosi (studio B1971012)							
		Gruppo 1		Gruppo 2		Gruppo 3	
		(0, 1 e 6 mesi)		(0, 2 e 6 mesi)		(0 e 6 mesi)	
		N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Ceppo hSBA (variante fHbp)							
Dose							
PMB80 (A22)	% hSBA \geq 1:16						
	Dose 2	351	73,5 (68,6; 78,0)	344	88,1 (84,2; 91,3)	369	93,2 (90,2; 95,6)
	Dose 3	360	91,4 (88,0; 94,1)	357	95,0 (92,1; 97,0)	--	--

	Aumento \geq 4 volte nel titolo hSBA (%)						
Dose 2	343	55,7 (50,3; 61,0)	336	73,8 (68,8; 78,4)	362	80,7 (76,2; 84,6)	
Dose 3	351	78,1 (73,4; 82,3)	349	84,0 (79,7; 87,6)	--	--	
PMB2001 (A56)	% hSBA \geq 1:8						
	Dose 2	353	96,6 (94,1; 98,2)	339	97,9 (95,8; 99,2)	370	98,4 (96,5; 99,4)
	Dose 3	362	99,4 (98,0; 99,9)	359	98,9 (97,2; 99,7)	--	--
	Aumento \geq 4 volte nel titolo hSBA (%)						
	Dose 2	338	86,1 (81,9; 89,6)	327	90,5 (86,8; 93,5)	354	90,4 (86,8; 93,3)
	Dose 3	347	93,4 (90,2; 95,8)	347	94,2 (91,2; 96,4)	--	--
PMB2948 (B24)	% hSBA \geq 1:8						
	Dose 2	344	62,2 (56,9; 67,4)	337	70,3 (65,1; 75,2)	359	81,1 (76,6; 85,0)
	Dose 3	354	89,0 (85,2; 92,0)	354	88,4 (84,6; 91,6)	--	--
	Aumento \geq 4 volte nel titolo hSBA (%)						
	Dose 2	341	47,2 (41,8; 52,7)	333	54,1 (48,5; 59,5)	357	65,5 (60,4; 70,5)
	Dose 3	351	74,6 (69,8; 79,1)	350	75,4 (70,6; 79,8)	--	--
PMB2707 (B44)	% hSBA \geq 1:8						
	Dose 2	341	54,0 (48,5; 59,3)	331	61,9 (56,5; 67,2)	356	77,5 (72,8; 81,8)
	Dose 3	356	88,5 (84,7; 91,6)	352	86,1 (82,0; 89,5)	--	--
	Aumento \geq 4 volte nel titolo hSBA (%)						
	Dose 2	339	43,4 (38,0; 48,8)	328	55,2 (49,6; 60,6)	355	66,8 (61,6; 71,6)
	Dose 3	354	82,2 (77,8; 86,0)	349	81,7 (77,2; 85,6)	--	--
Risposta composta (una risposta per tutti e 4 i ceppi hSBA combinati)							
Prima della dose 1	339	3,5 (1,8; 6,1)	333	2,4 (1,0; 4,7)	345	3,2 (1,6; 5,6)	
Dose 2	308	45,1 (39,5; 50,9)	311	54,3 (48,6; 60,0)	343	73,5 (68,5; 78,1)	
Dose 3	337	83,1 (78,6; 86,9)	345	81,7 (77,3; 85,7)	--	--	
Abbreviazioni: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHbp = proteina legante il fattore H. Nota: Il limite inferiore di quantificazione è un titolo hSBA = 1:16 per PMB80 (A22) e 1:8 per PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).							

Tabella 2: Risposte immunitarie negli individui da 11 a 18 anni di età a cui è stato somministrato Trumenba dopo diversi schemi di somministrazione a 2 e 3 dosi (studio B1971012)								
	Gruppo 1			Gruppo 2		Gruppo 3		
	(0, 1 e 6 mesi)			(0, 2 e 6 mesi)		(0 e 6 mesi)		
	N	GMT (95% CI)		N	GMT (95% CI)		N	GMT (95% CI)
Ceppo hSBA (variante fHbp)								
Dose								
PMB80 (A22)	hSBA GMT							
	Dose 2	351	29,0 (26,0; 32,5)	344	35,6 (32,2; 39,4)	369	50,6 (45,9; 55,8)	
	Dose 3	360	58,4 (52,4; 64,9)	357	58,3 (53,2; 63,9)		--	
PMB2001 (A56)	hSBA GMT							
	Dose 2	353	77,3 (68,5; 87,1)	339	94,6 (84,6; 105,7)	370	125,6 (112,6; 140,2)	
	Dose 3	362	152,9 (137,2; 170,5)	359	155,6 (140,4; 172,4)	--	--	
PMB2948 (B24)	hSBA GMT							
	Dose 2	344	13,8 (12,2; 15,6)	337	14,9 (13,2; 16,7)	359	20,6 (18,4; 23,2)	
	Dose 3	354	29,1 (25,9; 32,7)	354	25,6 (23,0; 28,5)	--	--	
PMB2707 (B44)	hSBA GMT							
	Dose 2	341	13,1 (11,3; 15,1)	331	15,5 (13,5; 17,9)	356	22,5 (19,6; 25,7)	
	Dose 3	356	40,3 (35,2; 46,1)	352	35,0 (30,6; 39,9)	--	--	

Abbreviazioni: GMT = media geometrica del titolo; hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHBP = proteina legante il fattore H.

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 (Gruppi 1, 2 e 3) di Trumenba o vaccino di controllo attivo contro il virus dell'epatite A (HAV)/soluzione salina. 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. Le risposte di hSBA osservate dopo la terza dose nel Gruppo 1 sono presentate nelle Tabelle 3 e 4. I risultati dei Gruppi 2 e 3 non sono presentati, poiché sono stati valutati solo 2 ceppi rappresentativi. Risultati simili osservati nel Gruppo 1 sono stati osservati nei Gruppi 2 e 3.

Lo studio B1971016 era uno studio 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 2 gruppi in un rapporto 3:1 (Gruppo 1: Gruppo 2). Il Gruppo 1 ha ricevuto Trumenba ai mesi 0, 2 e 6. Il Gruppo 2 ha ricevuto soluzione salina ai mesi 0, 2 e 6. In totale 2471 soggetti hanno ricevuto Trumenba e 822 hanno ricevuto soluzione salina. Le risposte di hSBA osservate dopo la terza dose nei Gruppi 1 e 2 sono presentate nelle Tabelle 3 e 4.

Il siero è stato ottenuto dopo circa 1 mese dalla vaccinazione.

Tabella 3. Risposte immunitarie negli individui da 10 a 25 anni di età 1 mese dopo la terza dose di Trumenba o controllo somministrata con uno schema di somministrazione a 0, 2, 6 mesi (studio B1971009 e studio B1971016)									
	Studio B1971009 (10-18 anni di età)					Studio B1971016 (18-25 anni di età)			
	Gruppo 1		Gruppo 4			Gruppo 1		Gruppo 2	
	Trumenba		HAV/Soluzione salina			Trumenba		Soluzione salina	
Ceppo hSBA (variante fHbp)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	
PMB80 (A22)	% 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)
	Aumento ≥ 4 volte nel titolo hSBA (%)								
	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)	
PMB2001 (A56)	% 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)
	Aumento ≥ 4 volte nel titolo hSBA (%)								
	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)	
PMB2948 (B24)	% 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)
	Aumento ≥ 4 volte nel titolo hSBA (%)								
	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)	
PMB2707 (B44)	% 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)
	Aumento ≥ 4 volte nel titolo hSBA (%)								
	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)	
Risposta composita (una risposta per tutti e 4 i ceppi hSBA combinati)									
	Prima della dose 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)
	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: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHbp = proteina legante il fattore H. Nota: il limite inferiore di quantificazione è un titolo hSBA = 1:16 per PMB80 (A22) e 1:8 per PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).									

Tabella 4. Risposte immunitarie negli individui da 10 a 25 anni di età 1 mese dopo la terza dose di Trumenba o controllo somministrata con uno schema di somministrazione a 0, 2, 6 mesi (studio B1971009 e B1971016)								
	Studio B1971009 (10-18 anni di età)				Studio B1971016 (18-25 anni di età)			
	Gruppo 1		Gruppo 4		Gruppo 1		Gruppo 2	
	Trumenba		HAV/Soluzione salina		Trumenba		Soluzione salina	
Ceppo hSBA (variante fHbp)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)
PMB80 (A22)	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)
PMB2001 (A56)	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)
PMB2948 (B24)	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)
PMB2707 (B44)	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)

Abbreviazioni: GMT = titolo geometrico medio; hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHbp = proteina legante il fattore H.

Negli studi B1971009 e B1971016, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA definito dopo 3 dosi di Trumenba, somministrate con uno schema di somministrazione a 0, 2 e 6 mesi, è stata valutata nei confronti di un gruppo di 10 ceppi aggiuntivi, ognuno esprime una diversa variante di fHbp (Tabella 5). Questi hSBA aggiuntivi supportano ed estendono l'ampiezza della copertura vaccinale dimostrata dai 4 ceppi primari rappresentativi (Tabelle 3 e 4).

Il siero è stato ottenuto dopo circa 1 mese dalla vaccinazione.

Tabella 5. Risposte immunitarie negli individui da 10 a 25 anni di età contro 10 ceppi aggiuntivi 1 mese dopo la terza dose di Trumenba somministrata con uno schema di somministrazione a 0, 2, 6 mesi (studio B1971009 e studio B1971016)

	Studio B1971009		Studio B1971016	
	(da 10 a 18 anni di età)		(da 18 a 25 anni di età)	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Ceppo hSBA (variante fHbp)				
Dose				
	% hSBA \geq 1:8			
PMB3040 (A07)	280	96,4 (93,5; 98,3)	277	95,7 (92,6; 97,7)
PMB1672 (A15)	266	87,2 (82,6; 91,0)	279	91,8 (87,9; 94,7)
PMB3175 (A29)	278	98,6 (96,4; 99,6)	283	99,3 (97,5; 99,9)
PMB1256 (B03)	279	92,5 (88,7; 95,3)	273	86,4 (81,8; 90,3)
PMB866 (B09)	276	86,2 (81,6; 90,1)	274	77,0 (71,6; 81,9)
PMB431 (B15)	281	98,2 (95,9; 99,4)	276	96,7 (93,9; 98,5)
PMB648 (B16)	278	81,7 (76,6; 86,0)	273	78,0 (72,6; 82,8)
	% hSBA \geq 1:16			
PMB3010 (A06)	280	95,7 (92,6; 97,8)	275	92,0 (88,1; 94,9)
PMB824 (A12)	277	75,1 (69,6; 80,1)	275	71,3 (65,5; 76,5)
PMB1989 (A19)	275	92,7 (89,0; 95,5)	284	95,8 (92,7; 97,8)

Abbreviazioni: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHbp = proteina legante il fattore H.

Persistenza della risposta immunitaria e della vaccinazione di richiamo

Lo studio B1971033 è uno studio 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. Le risposte hSBA 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 presentate nelle Tabelle 6 e 7. Una risposta hSBA è stata osservata 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 6: Persistenza della risposta immunitaria e del richiamo negli individui da 11 a 18 anni di età ai quali è stata somministrata una serie primaria di Trumenba con uno schema di somministrazione a 0, 1, 6 mesi; 0, 2, 6 mesi e 0, 6 mesi e una dose di richiamo 4 anni dopo la serie primaria (studio B1971033)

		Gruppo vaccini dello studio primario B1971012 (in base alla randomizzazione)					
		Gruppo 1		Gruppo 2		Gruppo 3	
		(0, 1 e 6 mesi)		(0, 2 e 6 mesi)		(0 e 6 mesi)	
		N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Ceppo hSBA (variante fHbp)							
Punto temporale							
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	91,0 (83,6; 95,8)	113	92,0 (85,4; 96,3)	115	96,5 (91,3; 99,0)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	99	41,4 (31,6; 51,8)	111	45,0 (35,6; 54,8)	113	36,3 (27,4; 45,9)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	90	41,1 (30,8; 52,0)	100	43,0 (33,1; 53,3)	101	39,6 (30,0; 49,8)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	98,3 (90,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	62	95,2 (86,5; 99,0)
PMB200 1 (A56)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	100,0 (96,4; 100,0)	112	99,1 (95,1; 100,0)	116	99,1 (95,3; 100,0)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	98	73,5 (63,6; 81,9)	109	76,1 (67,0; 83,8)	106	60,4 (50,4; 69,7)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	85	47,1 (36,1; 58,2)	99	58,6 (48,2; 68,4)	99	57,6 (47,2; 67,5)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
PMB294 8 (B24)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	90,0 (82,4; 95,1)	114	88,6 (81,3; 93,8)	113	81,4 (73,0; 88,1)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	98	40,8 (31,0; 51,2)	108	49,1 (39,3; 58,9)	103	36,9 (27,6; 47,0)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	90	41,1 (30,8; 52,0)	98	40,8 (31,0; 51,2)	105	30,5 (21,9; 40,2)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)
PMB270 7 (B44)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	99	88,9 (81,0; 94,3)	111	87,4 (79,7; 92,9)	113	77,9 (69,1; 85,1)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	100	24,0 (16,0; 33,6)	111	22,5 (15,1; 31,4)	115	16,5 (10,3; 24,6)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	92	20,7 (12,9; 30,4)	100	18,0 (11,0; 26,9)	106	18,9 (11,9; 27,6)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	94,9 (85,9; 98,9)	57	98,2 (90,6; 100,0)	62	91,9 (82,2; 97,3)
Risposta composta (una risposta per tutti e 4 i ceppi hSBA combinati)							
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	57	80,7 (68,1; 90,0)	55	87,3 (75,5; 94,7)	57	77,2 (64,2; 87,3)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	55	10,9 (4,1; 22,2)	51	13,7 (5,7; 26,3)	49	20,4 (10,2; 34,3)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	51	15,7 (7,0; 28,6)	55	18,2 (9,1; 30,9)	55	16,4 (7,8; 28,8)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	93,2 (83,5; 98,1)	57	98,2 (90,6; 100,0)	61	91,8 (81,9; 97,3)
Abbreviazioni: hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHBP = proteina legante il fattore H. Nota: il limite inferiore di quantificazione è un titolo hSBA = 1:16 per PMB80 (A22) e 1:8 per PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).							

Tabella 7: Persistenza della risposta immunitaria e del richiamo negli individui da 11 a 18 anni di età ai quali è stata somministrata una serie primaria di Trumenba con uno schema di somministrazione a 0, 1, 6 mesi; 0, 2, 6 mesi e 0, 6 mesi e una dose di richiamo 4 anni dopo la serie primaria (studio B1971033)							
		Gruppo vaccini dello studio primario B1971012 (come randomizzato)					
		Gruppo 1		Gruppo 2		Gruppo 3	
		(0, 1 e 6 mesi)		(0, 2 e 6 mesi)		(0 e 6 mesi)	
		N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)
Ceppo hSBA (variante fHbp)							
Punto temporale							
PMB80 (A22)	hSBA GMT						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	60,1 (48,6; 74,4)	113	56,6 (47,0; 68,2)	115	54,7 (47,3; 63,3)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	99	14,9 (12,6; 17,7)	111	15,8 (13,4; 18,6)	113	15,6 (13,0; 18,8)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	90	14,3 (11,9; 17,0)	100	15,1 (12,7; 18,0)	101	14,8 (12,5; 17,6)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	90,0 (69,6; 116,3)	58	119,1 (90,0; 157,8)	62	140,0 (104,2; 187,9)
PMB20 01 (A56)	hSBA GMT						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	199,5 (162,7; 244,5)	112	196,2 (161,8; 237,9)	116	142,5 (118,3; 171,7)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	98	25,7 (19,4; 34,0)	109	27,3 (21,0; 35,4)	106	18,5 (13,8; 24,7)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	85	11,5 (8,6; 15,5)	99	17,5 (13,2; 23,3)	99	16,0 (12,1; 21,1)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	335,4 (262,1; 429,2)	58	370,8 (275,8; 498,6)	62	358,0 (262,1; 489,0)
PMB29 48 (B24)	hSBA GMT						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	100	29,7 (23,9; 36,8)	114	30,9 (25,3; 37,7)	113	28,0 (22,0; 35,5)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	98	9,7 (7,5; 12,4)	108	11,5 (9,0; 14,6)	103	8,4 (6,7; 10,6)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	90	9,4 (7,3; 12,1)	98	9,7 (7,6; 12,3)	105	7,5 (6,1; 9,2)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	74,6 (55,9; 99,5)	58	80,3 (62,6; 103,1)	61	86,0 (62,6; 118,2)
PMB27 07 (B44)	hSBA GMT						
	1 mese dopo l'ultima dose primaria	99	50,1 (38,0; 66,1)	111	41,9 (32,3; 54,3)	113	31,4 (23,9; 41,3)
	12 mesi dopo l'ultima dose primaria	100	6,4 (5,2; 7,8)	111	6,0 (5,1; 7,2)	115	5,6 (4,8; 6,5)
	48 mesi dopo l'ultima dose primaria	92	6,0 (5,0; 7,2)	100	5,3 (4,6; 6,1)	106	5,1 (4,6; 5,7)
	1 mese dopo la dose di richiamo	59	109,9 (74,5; 162,0)	57	117,6 (84,5; 163,5)	62	84,6 (57,8; 124,0)

Abbreviazioni: GMT = titolo geometrico medio; hSBA = saggio battericida sierico con complemento umano; fHbp = proteina legante il fattore H.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trumenba in uno o più sottogruppi di 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

3 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 presente del 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 Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:
<http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE 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. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

John Wyeth & Brother Ltd. (operante come Wyeth Pharmaceuticals)
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Regno Unito

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.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco