1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trumenba injektionsvæske, suspension, i fyldt injektionssprøjte

Meningokok gruppe B-vaccine (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Neisseria meningitidis serogruppe B fHbp subfamilie A[1,2,3] 60 mikrogram

Neisseria meningitidis serogruppe B fHbp subfamilie B[1,2,3] 60 mikrogram

[1] Rekombinant lipideret fHbp (faktor H-bindingsprotein)
[2] Produceret i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant DNA-teknologi
[3] Adsorberet til aluminiumphosphat (0,25 milligram aluminium pr. dosis)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Hvid, flydende suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trumenba er indiceret til aktiv immunisering af personer på 10 år og derover for at forebygge invasiv meningokoksygdom forårsaget af Neisseria meningitidis serogruppe B.

Vedrørende information om immunrespons mod specifikke serogruppe B-stammer, se pkt. 5.1.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Primær vaccinationsserie
2 doser: (a 0,5 ml) administreret med et interval på 6 måneder (se pkt. 5.1).

3 doser: 2 doser (a 0,5 ml) administreret med mindst 1 måneds mellemrum, efterfulgt af en tredje dosis mindst 4 måneder efter den anden dosis (se pkt. 5.1).

Booster-dosis
Der kan gives en booster-dosis efter begge doseringsregimer til personer, der stadig er i risiko for invasiv meningokoksygdom (se pkt. 5.1).

Andre pædiatriske populationer

Trumenbas sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data for børn i alderen 1 til 9 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1; men der kan dog ikke fremsættes anbefalinger om dosering, da der er begrænsede data.

Administration

Kun til intramuskulær injektion. Det foretrukne injektionssted er musculus deltoideus.

For instruktioner om håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

Der foreligger ingen data, hvor Trumenba udskiftes med andre meningokok gruppe B-vacciner til færdiggørelse af vaccinationsserien.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være umiddelbart tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

I lighed med andre injicerbare vacciner kan der forekomme synkope (besvimelse) i forbindelse med administration af Trumenba. Der skal træffes forholdsregler for at undgå tilskadekomst som følge af besvimelse.

Vaccination med Trumenba skal udsættes hos personer, der har en akut alvorlig febril sygdom. En lettere infektion, såsom en forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

Må ikke injiceres intravenøst, intradermalt eller subkutant.

Trumenba bør ikke gives til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, som kontraindicerer intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel klart opvejer risikoen ved administration.

Personer med arvelige komplementdefekter (f.eks. C5 eller C3 defekter) samt personer, som får en behandling, der hæmmer terminal komplementaktivering (f.eks. eculizumab), har en øget risiko for invasiv sygdom forårsaget af Neisseria meningitidis serogroup B, selvom de udvikler antistoffer efter vaccination med Trumenba.

I lighed med andre vacciner vil vaccination med Trumenba muligvis ikke beskytte alle, der bliver vaccineret.

Begrænsninger i de kliniske studier
Der foreligger ingen data fra brug af Trumenba til immunkompromitterede personer. Immunkompromitterede personer, herunder personer, der får immunsupprimerende behandling, kan have utilstrækkeligt immunrespons på Trumenba.

Der er begrænsede data om brugen af Trumenba hos personer mellem 40 og 65 år, og der foreligger ingen data for brug af Trumenba hos personer over 65 år.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trumenba kan gives samtidigt med følgende vacciner: DTaP-IPV-vaccine (tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid, acellulær pertussis og inaktiveret poliovirusvaccine), firevalent HPV-vaccine (human papillomavirus), MenACWY (konjugeret meningokok serogruppe A, C, W, Y) og Tdap-vaccine (adsorberet tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid og acellulær pertussis).

Ved administration samtidigt med andre vacciner, skal Trumenba gives på et separat injektionssted.

Trumenba må ikke blandes med andre vacciner i den samme sprøjte.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Trumenba til gravide kvinder. Den potentielle risiko for gravide kvinder er ukendt. Alligevel bør vaccination ikke undlades, hvis der er klar risiko for eksponering for meningokokinfektion.

Reproduktionsstudier hos hunkaniner har ikke påvist nedsat fertilitet hos hundyr eller fosterskader pga. Trumenba.

Amning

Det er ukendt, om Trumenba udskilles i human mælk. Trumenba bør kun anvendes under amning, hvis de mulige fordele opvejer de potentielle risici.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet hos hundyr (se pkt. 5.3).

Trumenba er ikke undersøgt for nedsat fertilitet hos handyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trumenba påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Nogle af bivirkningerne i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

Sikkerhedsprofilen er baseret på analyse af ca. 17.000 personer (1 år eller ældre), der er vaccineret med mindst 1 dosis Trumenba i afsluttede kliniske studier.

Hos over 16.000 forsøgspersoner ≥ 10 år var de hyppigst observerede bivirkninger var hovedpine, diarré, kvalme, muskelsmerter, ledsmerter, træthed, kulderystelser samt smerter, hævelse og rødme på vaccinationsstedet.

Bivirkningerne af booster-vaccination hos 301 personer i alderen 15-23 år var sammenlignelige med bivirkningerne under den primære Trumenba vaccinationsserie ca. 4 år tidligere.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos personer over 10 år eller ældre er anført efter faldende hyppighed og sværhedsgrad:

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100 til <1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)
Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Meget sjælden (<1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Immunsystemet
Ikke kendt: Allergiske reaktioner*

Nervesystemet
Meget almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen
Meget almindelig: Diarré, kvalme
Almindelig: Opkastning

Knogler, led, muskler og bindevæv
Meget almindelig: Myalgi, artralgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Meget almindelig: Kulderystelser, træthed. Erytem, induration og smerter på injektionsstedet
Almindelig: Feber ≥ 38 °C (pyreksi)

*Rapporteret efter markedsføringen. Eftersom bivirkningen er indberettet spontant, kan hyppigheden ikke fastsættes og anses derfor som ikke kendt.

I et studie med 220 småbørn i alderen 1 til < 2 år opstod følgende bivirkninger med hyppigheden meget almindelig (≥ 1/10): døsighed, irritabilitet, mistet eller nedsat appetit, feber samt smerter, rødme og hævelse på vaccinationsstedet.

I et studie med 294 børn i alderen 2 til 9 år opstod følgende bivirkninger med hyppigheden meget almindelig (≥ 1/10): hovedpine, diarré, opkastning, muskelsmerter, ledsmerter, feber, træthed samt smerter, rødme og hævelse på vaccinationsstedet.

I kliniske studier opstod feber (≥ 38 °C) med større hyppighed jo yngre barnet var. Hos forsøgspersoner mellem 1 og < 2 år rapporterede 37,3 % feber, hos forsøgspersoner mellem 2 og 9 år rapporterede 24,5 % feber, hos forsøgspersoner mellem 10 og 18 år rapporterede 9,8 % feber, og hos forsøgspersoner mellem 18 og 25 år rapporterede 4,4 % feber. Feberen fulgte et forudsigeligt mønster efter vaccination: den startede efter 2 til 4 dage, varede 1 dag og var svag til moderat. Feberens hyppighed og alvorlighed så ud til at falde med efterfølgende Trumenba-vaccinationer.

Bivirkningerne af en boostervaccination hos 147 personer i alderen 3-5 år var sammenlignelige med bivirkningerne under den primære Trumenba vaccinationsserie ca. 2 år tidligere.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge vitale funktioner og muligvis give symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: vacciner, ATC-kode: J07AH09

Virkningsmekanisme

Trumenba er en vaccine, der er sammensat af 2 varianter af rekombinant, lipideret faktor H-bindende protein (fHbp). fHbp findes på overfladen af meningokokker og hjælper bakterier med at omgå værtens immunforsvar. fHbp-varianter er inddelt i to immunologisk forskellige subfamilier, A og B, og over 96 % af meningokok serogroppe B-stammerne isoleret i Europa udtrykker fHbp-varianter fra en af subfamilierne på bakteriernes overflade.

Immunisering med Trumenba, som indeholder én fHbp-variant fra hver af subfamilierne A og B, er beregnet til at stimulere produktionen af baktericide antistoffer, der genkender fHbp udtrykt af meningokokker. MEASURE-assay'en (Meningococcal Antigen Surface Expression) blev udviklet for at relatere niveauet af fHbp-overfladeekspression til drab af meningokok serogruppe B-stammerne i serum-baktericide assays med humant komplement (hSBA). En undersøgelse af over 2.150 forskellige invasive meningokok serogruppe B-stammer indsamlet i 2000-2014 i 7 europæiske lande, USA og Canada viste, at over 91 % af alle meningokok serogruppe B-stammer udtrykte tilstrækkeligt høje niveauer af fHbp til at være følsomme for den baktericide effekt af vaccineinducerede antistoffer.

Klinisk virkning

Trumenbas virkning er ikke blevet evalueret i kliniske studier. Vaccinens effektivitet blev udledt ved påvisning af induktion af baktericide antistofresponser på 4 meningokok serogruppe B-teststammer (se afsnittet om immunogenicitet). De 4 teststammer udtrykker fHbp-varianter, der repræsenterer de to subfamilier (A og B), og tilsammen er repræsentative for de meningokok serogruppe B-stammer, som forårsager invasiv sygdom.

Immunogenicitet

Beskyttelse mod invasiv meningokoksygdom medieres af baktericide antistoffer mod bakterielle overfladeantigener. Baktericide antistoffer i serum medvirker sammen med humant komplement til at dræbe meningokokker. Denne proces måles in vitro med hSBA for meningokok serogruppe B. En hSBA-titer ≥ 1:4 antages som beskyttende mod meningokoksygdom. I immunogenicitetsanalysen for Trumenba blev en mere konservativ hSBA-titertærskel på ≥ 1:8 eller 1:16 anvendt, afhængigt af hSBA-stammen.

Vaccinens dækning blev undersøgt ved hjælp af fire repræsentative primære meningokok serogruppe B-teststammer: to, der udtrykte underfamilie A fHbp (varianterne A22 og A56) og to, der udtrykte underfamilie B fHbp (varianterne B24 og B44). For at understøtte og yderligere udvide bredden af vaccinens dækning, blev der anvendt yderligere 10 meningokok serogruppe B-teststammer. Disse inkluderede seks, der udtrykker underfamilie A fHbp (varianterne A06, A07, A12, A15, A19 og A29), og fire, der udtrykker underfamilie B fHbp (varianterne B03, B09, B15 og B16).

Immunogenicitet hos forsøgspersoner på 10 år eller ældre

Trumenbas immunogenicitet beskrevet i dette afsnit inkluderer resultater fra fase 2 og fase 3 kliniske studier:

- Efter 2-dosisplanen (0 og 6 måneder) hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år i USA og Europa (studie B1971057).
- Efter 3-dosisplanen (0, 2 og 6 måneder) hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år over hele verden (studie B1971009 og B1971016) og
- Efter 2-dosisplanen (0 og 6 måneder) og 3-dosisplanen (0, 1-2 og 6 måneder) hos forsøgspersoner i alderen 11-18 år i Europa (studie B1971012).

Studie B1971057 er et randomiseret, aktivt kontrolleret, observatørblindet fase 3-multicenterstudie, i hvilket forsøgspersoner i alderen 10-25 år fik Trumenba ved måned 0 og 6 (administreret samtidig med MenACWY-CRM ved den første dosis) eller en pentavalent meningokok-forsøgsvaccine ved måned 0 og 6. I alt 1.057 forsøgspersoner fik Trumenba, og 543 forsøgspersoner fik forsøgskontrollen. hSBA-titre for de primære teststammer fremgår af tabel 1. Tabel 2 viser hSBA-titre over for de 10 yderligere teststammer, hvilket understøtter og udvider bredden af vaccinens dækning, der blev påvist med de 4 repræsentative primære stammer.

Tabel 1: hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år, der fik Trumenba i henhold til en 0- og 6-måneders plan for primære stammer 1 måned efter dosis 2 (studie B1971057)

	≥ 4-dobbelt stigning[1]		Titer ≥ 1:8[2]		GMT[3]	Sammensat[4]			
						Før vaccination 1		Efter dosis 2	
Stamme	**N**	**% (95% CI)**	**N**	**% (95% CI)**	**GMT (95% CI)**	**N**	**% (95% CI)**	**N**	**% (95% CI)**
A22	827	73,8 (70,6-76,7)	852	91,0 (88,8-92,8)	49,3 (46,2-52,6)	799	1,8 (1,0-2,9)	814	74,3 (71,2-77,3)
A56	823	95,0 (93,3-96,4)	854	99,4 (98,6-99,8)	139,5 (130,6-149,1)				
B24	835	67,4 (64,1-70,6)	842	79,3 (76,4-82,0)	21,2 (19,6-22,9)				
B44	850	86,4 (83,9-88,6)	853	94,5 (92,7-95,9)	37,8 (35,1-40,8)				

Forkortelser: GMT = geometrisk middeltiter; hSBA = serum-baktericid assay, der anvender humant komplement;

[1] En ≥ 4-dobbelt stigning er defineret som (i) Et hSBA-titer ≥ 1:16 for forsøgspersoner med et baseline hSBA-titer < 1:4. (ii) Fire gange 1:8 eller 16 tærsklen eller fire gange baseline hSBA-titeret, afhængig af, hvad der er højest, for forsøgspersoner med et baseline hSBA-titer ≥ 1:4.
[2] Alle stammer benyttede en 1:8 titertærskel med undtagelse af A22, som var 1:16.
[3] N for GMT er det samme som det, der vises i den foregående kolonne med titer ≥ 1:8 eller 16.
[4] Andel af forsøgspersoner med sammensatte hSBA-titre ≥ 1:8 eller 16 for alle fire primære stammer.

Tabel 2: hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år, der fik Trumenba i henhold til en 0- og 6-måneders plan for yderligere stammer 1 måned efter dosis 2 (studie B1971057)

	N	% titer ≥ 1:8[1]	95% CI
A06	159	89,3	83,4-93,6
A07	157	96,8	92,7-99,0
A12	157	83,4	76,7-88,9
A15	165	89,1	83,3-93,4
A19	167	90,4	84,9-94,4
A29	166	95,2	90,7-97,9
B03	164	74,4	67,0-80,9

Tabel 2: hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år, der fik Trumenba i henhold til en 0- og 6-måneders plan for yderligere stammer 1 måned efter dosis 2 (studie B1971057)			
	N	**% titer ≥ 1:8[(1)]**	**95% CI**
B09	166	71,1	63,6-77,8
B15	167	85,0	78,7-90,1
B16	164	77,4	70,3-83,6
Forkortelser: hSBA= serum-baktericid assay, der anvender humant komplement; [(1)] Alle stammer benyttede en 1:8 titertærskel med undtagelse af A06, A12 og A19, som var 1:16.			

Studie B1971009 var et randomiseret, aktivt kontrolleret, observatørblindet fase 3-multicenterstudie, i hvilket forsøgspersoner i alderen 10-18 år fik 1 ud af 3 lot Trumenba eller aktiv hepatitis A-virus (HAV) vaccine/natriumchlorid-injektionsvæske (kontrol). I alt 2.693 forsøgspersoner fik mindst 1 dosis Trumenba, og 897 fik mindst 1 dosis HAV-vaccine/natriumchlorid-injektionsvæske. Studiet vurderede sikkerheden, tolerabiliteten, immunogeniciteten og fremstillingsegnetheden af 3 lot Trumenba givet i henhold til en 0, 2 og 6 måneders plan. hSBA-titre for primære teststammer observeret efter den 3. dosis i lot 1 og kontrollen ses i tabel 3. Resultater fra lot 2 og 3 er ikke medtaget, da kun 2 repræsentative stammer blev evalueret. Der sås lignende resultater for lot 2 og 3 som for lot 1.

Studie B1971016 var et randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet fase 3-multicenterstudie, i hvilket forsøgspersoner i alderen 18-25 år blev allokeret til at få enten Trumenba ved måned 0, 2 og 6 eller natriumchlorid-injektionsvæske ved måned 0, 2 og 6 i et forhold på 3:1. I alt 2.471 forsøgspersoner fik Trumenba, og 822 fik natriumchlorid-injektionsvæske. hSBA-titre for primære teststammer observeret efter den 3. dosis ses i tabel 3.

Tabel 3. hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år 1 måned efter dosis 3 af Trumenba eller kontrollen i henhold til en 0, 2 og 6 måneders dosisplan og 0, 6 måneders dosisplan (studie B1971009 og B1971016)

		Studie B1971009 (10-18 år)				**Studie B1971016 (18-25 år)**			
		Trumenba		**HAV/saltvand**		**Trumenba**		**Saltvand**	
Stamme		**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**
A22	**≥ 4-dobbelt stigning[(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-dobbelt stigning[(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)
	hSBAGMT	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)

Tabel 3. hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 10-25 år 1 måned efter dosis 3 af Trumenba eller kontrollen i henhold til en 0, 2 og 6 måneders dosisplan og 0, 6 måneders dosisplan (studie B1971009 og B1971016)

		Studie B1971009 (10-18 år)				Studie B1971016 (18-25 år)			
		Trumenba		HAV/saltvand		Trumenba		Saltvand	
Stamme		**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**	**N**	**% eller GMT (95 % CI)**
B24	**≥ 4-dobbelt stigning[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-dobbelt stigning[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)
Sammensat[2]									
Før 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 dosis 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)

Forkortelser: GMT = geometrisk gennemsnitstiter; hSBA = serum-baktericid assay der anvender humant komplement; HAV = hepatitis A-vaccine.

[1] En ≥ 4-dobbelt stigning er defineret som (i) Et hSBA-titer ≥ 1:16 for forsøgspersoner med et baseline hSBA-titer < 1:4. (ii) Fire gange 1:8/16 tærsklen eller fire gange baseline hSBA-titere, afhængig af, hvad der er højest for personer med et baseline hSBA-titer ≥ 1:4.

[2] Andel af forsøgspersoner med sammensatte hSBA-titre ≥ 1:8 eller 16 for alle fire primære stammer.

I studie B1971009 og B1971016 blev andelen af forsøgspersoner, der opnåede en hSBA-titer ≥ 1:8 (varianterne A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) eller 1:16 (varianterne A06, A12, A19) mod de 10 yderligere teststammer efter 3 doser Trumenba administreret i henhold til en 0, 2 og 6 måneders plan, bestemt. På tværs af de to studier opnåede et flertal af forsøgspersonerne, med et spænd på 71,3% til 99,3% for de 6 underfamilie A fHbp-stammer og 77,0% til 98,2% for de 4 underfamilie B fHbp-stammer, et hSBA-titer ≥ 1:8 eller 16, hvilket var i overensstemmelse med det, der sås med de 4 primære teststammer.

I studie B1971012, et fase 2-studie hos forsøgspersoner i alderen 11-18 år i Europa, blev hSBA-titre efter gennemførelse af to 3-dosisplaner (0, 1 og 6 måneder og 0, 2 og 6 måneder) og en 2-dosisplan (0 og 6 måneder) bestemt imod de 4 primære teststammer. 1 måned efter den tredje dosis sås der tilsvarende robuste og brede immunresponser for begge 3-dosisplaner med 86,1% til 99,4%, der opnåede hSBA-titre ≥ 1:8 eller 16, og 74,6% til 94,2%, der opnåede en 4-dobbelt stigning i hSBA-titer. Ved 1 måned efter afslutning af 2-dosisplanen (0 og 6 måneder), opnåede 77,5% til 98,4% hSBA-titre ≥ 1:8 eller 16, og 65,5% til 90,4% opnåede en 4-dobbelt stigning i hSBA-titer.

Studie B1971033 var et åbent opfølgende studie med forsøgspersoner, der tidligere har været inkluderet i et primært studie, herunder studie B1971012. Forsøgspersonerne mødte op til flere besøg over 4 år for at få taget blodprøver og fik en enkelt booster-dosis af Trumenba ca. 4 år efter den primære serie på 2 eller 3 doser Trumenba. hSBA-titre 4 år efter den primære serie og 26 måneder efter booster-dosis hos forsøgspersoner fra det primære studie B1971012 gruppe 1 (0, 1 og 6 måneder), gruppe 2 (0, 2 og 6 måneder) og gruppe 3 (0 og 6 måneder) ses i Tabel 4. Der blev

observeret et booster-response målt ved hSBA 1 måned efter en dosis Trumenba ca. 4 år efter den primære serie på 2 doser (gruppe 3) eller 3 doser (gruppe 1 og 2).

Tabel 4: hSBA-titre hos forsøgspersoner i alderen 11-18 år, der fik Trumenba i henhold til en 0-, 1-, 6-måneders; 0-, 2- og 6-måneders og 0- og 6-måneders plan og en booster 4 år efter gennemførelsen af den primære serie (studie B1971033)

Stamme	Tidspunkt		Primært studie B1971012 vaccinegrupper (som randomiseret)								
			0, 1 og 6 måneder			0, 2 og 6 måneder			0 og 6 måneder		
			N	% ≥ 1:8[1] (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8(1) (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8(1) (95% CI)	GMT (95% CI)
A22	Efter primær	måned 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)
		måned 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)
		måned 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 booster	måned 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)
		måned 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)
		måned 26	0	IE(2)	IE(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 primær	måned 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)
		måned 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)
		måned 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 booster	måned 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)
		måned 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)
		måned 26	0	IE(2)	IE(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 primær	måned 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)
		måned 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)
		måned 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	måned 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)

		måned 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)
		måned 26	0	IE(2)	IE(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 primær	måned 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)
		måned 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)
		måned 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 booster	måned 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)
		måned 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)
		måned 26	0	IE (2)	IE (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)
Sammensat(3)											
	Efter primær	måned 1	57	80,7 (68,1-90,0)	IE	55	87,3 (75,5-94,7)	IE	57	77,2 (64,2-87,3)	IE
		måned 12	55	10,9 (4,1-22,2)	IE	51	13,7 (5,7-26,3)	IE	49	20,4 (10,2-34,3)	IE
		måned 48	51	19,6 (9,8-33,1)	IE	53	30,2 (18,3-44,3)	IE	61	9,8 (3,7-20,2)	IE
	Efter booster	måned 1	56	100 (93,6-100,0)	IE	55	100,0 (93,5,-100,0)	IE	59	91,5 (81,3-97,2)	IE
		måned 12	53	52,8 (38,6-66,7)	IE	48	64,6 (49,5-77,8)	IE	57	61,4 (47,6-74,0)	IE
		måned 26	0	IE (2)	IE	27	48,1 (28,7-68,1)	IE	36	44,4 (27,9-61,9)	IE

Forkortelser: hSBA = serum-baktericid assay der anvender humant komplement; IE = ikke evalueret; GMT=geometrisk gennemsnitstiter.
(1) Alle stammer benyttede en 1:8 titertærskel med undtagelse af A22, som var 1:16.
(2) Der blev ikke fulgt op på forsøgspersoner ud over 12 måneder efter booster.
(3) Andel af forsøgspersoner med sammensatte hSBA-titere ≥ 1:8 eller 16 for alle fire primære stammer.
Serumprøverne blev analyseret samtidigt i samme serologiforløb for alle tidspunkter undtagen tidspunktet for 12 måneder efter primær dosis, hvis resultater er fra interimanalysen.

Immunogenicitet hos personer mellem 1 og 9 år

Immunogeniciteten for Trumenba (0-, 2- og 6-måneders plan) hos småbørn og børn mellem 1 og 9 år blev evalueret i to fase 2 studier. 1 måned efter seriens fuldførelse opnåede 81,4 % til 100 % af forsøgspersonerne en defineret hSBA-titertærskel mod de 4 primære meningokok-teststammer (hSBA ≥ 1:16 for A22; ≥ 1:8 for A56, B24 og B44) sammenlignet med 0,4 % til 6,5 % ved baseline.

Vedvarende data efter gennemførelsen af den primære serie hos småbørn mellem 1 og < 2 år indikerer, at henholdsvis 12,4 %, 59,1 %, 10,3 % og 40,4 % 6 måneder efter og 3,7 %, 22,8 %, 3,7 % og 12,5 % 24 måneder efter seriens fuldførelse fastholdt hSBA-titre ≥ 1:8 eller 1:16 mod de primære teststammer A22, A56, B24 og B44. Et anamnestisk respons blev set, da disse børn fik en boosterdosis ca.

24 måneder efter gennemførelsen af den primære serie i alderen 3 til 5 år, hvor 92,6 % til 100,0 % opnåede hSBA-titre ≥ 1:8 eller 1:16 mod de 4 primære stammer.

Hos børn mellem 2 og 9 år fastholdt henholdsvis 32,5 %, 82,4 %, 15,5 % og 10,4 % af deltagerne hSBA-titre ≥ 1:8 eller 1:16 mod de primære teststammer A22, A56, B24 og B44 i 6 måneder efter seriens fuldførelse. Der er ingen vedvarende data udover 6 måneder eller booster-dosisdata for denne aldersgruppe.

Se pkt. 4.2 for at få oplysninger om brug hos børn mellem 1 og 9 år.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Trumenba i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af invasiv meningokoksygdom forårsaget af N. meningitidis serogruppe B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæske
Adsorberende stof, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Trumenba må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Sprøjterne skal opbevares liggende vandret i køleskabet for at reducere re-suspensionstiden.
Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med eller uden nål, med Luer Lok-adapter af plastik, stempelprop af chlorbutylgummi og en sprøjtespidshætte af syntetisk isoprenbrombutylgummi med en stiv sprøjtespidshætte af plastik. Sprøjtespidshætten og gummistemplet i den fyldte injektionssprøjte er fremstillet uden naturgummilatex.

Pakninger med 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden nål.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Under opbevaring kan der ses en hvid udfældning og en klar supernatant i den fyldte injektionssprøjte med suspension.

Inden brug skal den fyldte injektionssprøjte rystes kraftigt for at sikre, at der opnås en ensartet, hvid suspension.

Vaccinen må ikke anvendes, hvis den ikke kan re-suspenderes.

Vaccinen skal undersøges visuelt for eventuelle partikler og misfarvning inden administration. Hvis der ses fremmedlegemer/partikler og/eller ændring af det fysiske udseende, må vaccinen ikke administreres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. maj 2017
Dato for seneste fornyelse: 25. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. september 2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.