

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trumenba suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o meningococo do grupo B (recombinante, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

fHbp da subfamília A de *Neisseria meningitidis* do serogrupo B^{1,2,3} 60 microgramas

fHbp da subfamília B de *Neisseria meningitidis* do serogrupo B^{1,2,3} 60 microgramas

¹ fHbp (proteína de ligação ao fator H) recombinante lipidada

² Produzida em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante

³ Adsorvida em fosfato de alumínio (0,25 miligramas de alumínio por dose)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão líquida, branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trumenba está indicado na imunização ativa de indivíduos a partir dos 10 anos de idade para a prevenção da doença invasiva meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis* do serogrupo B.

Para informação sobre a resposta imunitária contra estirpes específicas do serogrupo B, ver secção 5.1.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Série de imunização primária

Dois doses (de 0,5 ml cada) administradas com um intervalo de 6 meses (ver secção 5.1).

Três doses: duas doses (de 0,5 ml cada) administradas com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses, seguidas por uma terceira dose, administrada pelo menos 4 meses após a segunda dose (ver secção 5.1).

Dose de reforço

Deve ser considerada a administração de uma dose de reforço, após qualquer um dos regimes posológicos, em indivíduos com risco contínuo de doença invasiva meningocócica (ver secção 5.1).

Outras populações pediátricas

A segurança e eficácia de Trumenba em crianças com idade inferior a 10 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para crianças com 1 a 9 anos de idade estão descritos nas secções 4.8 e 5.1; contudo, não pode ser efetuada uma recomendação relativamente à posologia, uma vez que os dados são limitados.

Modo de administração

Apenas para injeção intramuscular. O local de injeção preferencial é o músculo deltoide na porção superior do braço.

Para mais instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

Não existem dados disponíveis sobre a intercambialidade de Trumenba com outras vacinas contra o meningococo do grupo B para completar a série de imunização.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados na eventualidade de ocorrer um acontecimento anafilático após a administração da vacina.

Como acontece com outras vacinas injetáveis, pode ocorrer síncope (desmaio) associada à administração de Trumenba. Devem estar implementados procedimentos para evitar lesões resultantes de desmaios.

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

Não injetar por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.

Trumenba não deve ser administrado a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração da coagulação suscetível de contraindicar a injeção intramuscular, exceto se os potenciais benefícios superarem claramente os riscos da administração.

Pessoas com deficiências do complemento hereditárias (por exemplo, deficiências do C5 ou C3) e pessoas a receber tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumab) têm um risco aumentado de doença invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do serogrupo B, mesmo se desenvolverem anticorpos após vacinação com Trumenba.

Como acontece com qualquer vacina, Trumenba pode não proteger todos os indivíduos a quem seja administrado.

Limitações dos ensaios clínicos

Não existem dados sobre a utilização de Trumenba em indivíduos imunocomprometidos. Os indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos a receber terapêutica imunossupressora, podem apresentar uma resposta imunitária diminuída a Trumenba.

Existem dados limitados sobre a utilização de Trumenba em indivíduos com 40 a 65 anos de idade e não existem dados sobre a utilização de Trumenba em indivíduos com idade superior a 65 anos.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Pessoas com uma dieta com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Trumenba pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina contra a difteria (dose reduzida), tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite (dTPa-VIP), vacina contra infecção por vírus do papiloma humano de 4 genótipos, vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e vacina contra tétano, difteria e tosse convulsa acelular, doses reduzidas (Tdpa).

Quando administrado em simultâneo com outras vacinas, Trumenba tem de ser administrado num local de injeção diferente.

Trumenba não pode ser misturado com outras vacinas na mesma seringa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Trumenba na mulher grávida. O potencial risco para as mulheres grávidas é desconhecido. No entanto, a vacinação não deve ser suspensa quando existe um claro risco de exposição a infecção meningocócica.

Os estudos de reprodução realizados em coelhos fêmea não revelaram evidência de compromisso da fertilidade feminina ou dano no feto devido a Trumenba.

Amamentação

Desconhece-se se Trumenba é excretado no leite humano. Trumenba deve apenas ser administrado durante a amamentação quando as possíveis vantagens ultrapassam os potenciais riscos.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, na fertilidade feminina (ver secção 5.3).

Trumenba não foi avaliado quanto ao compromisso da fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Trumenba sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado baseia-se na análise de aproximadamente 17.000 indivíduos (a partir de 1 ano de idade) vacinados com pelo menos uma dose de Trumenba em estudos clínicos concluídos.

Em mais de 16.000 indivíduos estudados com idade ≥ 10 anos, as reações adversas mais frequentes foram cefaleias, diarreia, náuseas, mialgia, artralgia, fadiga, arrepios, e dor, tumefação e vermelhidão no local de injeção.

As reações adversas após administração da dose de reforço em 301 indivíduos com idade entre os 15 e os 23 anos foram semelhantes às reações adversas durante a série de imunização primária com Trumenba aproximadamente 4 anos antes.

Lista das reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos em indivíduos a partir dos 10 anos de idade encontram-se listadas por ordem decrescente de frequência e gravidade.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: Reações alérgicas*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Diarreia, náuseas

Frequentes: Vômitos

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: Dor muscular (mialgia), dor articular (artralgia)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Arrepios, fadiga, vermelhidão (eritema), tumefação (induração) e dor no local de injeção

Frequentes: Febre $\geq 38^\circ\text{C}$ (pirexia)

* Notificadas durante a experiência pós-comercialização. Uma vez que esta reação teve origem em notificações espontâneas, a sua frequência não pode ser determinada, sendo, por isso, considerada como desconhecida.

Num estudo de 220 crianças com 1 a < 2 anos de idade, ocorreram as seguintes reações adversas com uma frequência de muito frequentes ($\geq 1/10$): sonolência, irritabilidade (agitação), perda ou diminuição do apetite, febre, e dor, tumefação e vermelhidão no local de injeção.

Num estudo de 294 crianças com 2 a 9 anos de idade, ocorreram as seguintes reações adversas com uma frequência de muito frequentes ($\geq 1/10$): cefaleias, diarreia, vômitos, mialgia, artralgia, febre, fadiga, e dor, tumefação e vermelhidão no local de injeção.

Em estudos clínicos, febre ($\geq 38^\circ\text{C}$) ocorreu com maior frequência à medida que a idade do participante diminuiu. Entre os indivíduos com 1 a < 2 anos de idade, em 37,3% foi notificada febre; dos indivíduos com 2 a 9 anos de idade, em 24,5% notificou-se febre; entre os indivíduos com 10 a 18 anos de idade, em 9,8% notificou-se febre; e entre os indivíduos com 18 a 25 anos de idade, em 4,4% notificou-se febre. A febre seguiu um padrão previsível após a vacinação: o início ocorreu no

prazo de 2 a 4 dias, durou 1 dia, e foi de gravidade ligeira a moderada. A taxa e a gravidade da febre tenderam a diminuir com as administrações das doses subsequentes de Trumenba.

As reações adversas após a administração da dose de reforço em 147 indivíduos com idade entre os 3 e os 5 anos foram semelhantes às reações adversas durante a série de imunização primária com Trumenba aproximadamente 2 anos antes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem é limitada. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas; código ATC: J07AH09

Mecanismo de ação

Trumenba é uma vacina composta por duas variantes recombinantes lipidadas da proteína de ligação ao fator H (fHbp). A fHbp encontra-se na superfície do meningococo e ajuda as bactérias a evitar as defesas imunitárias do hospedeiro. As variantes da fHbp dividem-se em duas subfamílias imunologicamente distintas, A e B, e mais de 96% dos isolados do meningococo do serogrupo B na Europa expressam na sua superfície variantes da fHbp de uma das duas subfamílias.

A imunização com Trumenba, que contém uma variante da fHbp de cada subfamília A e B, destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem a fHbp expressa pelos meningococos. O ensaio *Meningococcal Antigen Surface Expression* (MEASURE) foi desenvolvido para relacionar o nível de expressão de fHbp da superfície com a eliminação de estirpes meningocócicas do serogrupo B, através de ensaios bactericidas séricos com complemento humano (hSBAs). A análise de mais de 2.150 isolados diferentes de meningococo invasivo do serogrupo B obtidos entre 2000 e 2014 de 7 países europeus, EUA e Canadá, demonstrou que mais de 91% de todos os isolados de meningococo do serogrupo B expressavam níveis suficientes de fHbp para que fossem suscetíveis aos efeitos bactericidas dos anticorpos induzidos pela vacinação.

Eficácia clínica

A eficácia de Trumenba não foi avaliada em ensaios clínicos. A eficácia da vacina foi inferida pela demonstração da indução das respostas de anticorpos bactericidas séricos a quatro estirpes de teste do meningococo do serogrupo B (ver a secção de Imunogenicidade). As quatro estirpes de teste expressam variantes da fHbp representativas das duas subfamílias (A e B) e, quando consideradas em conjunto, são representativas das estirpes do meningococo do serogrupo B causadoras de doença invasiva.

Imunogenicidade

A proteção contra a doença invasiva meningocócica é mediada por anticorpos bactericidas séricos específicos de antigénios da superfície bacteriana. Os anticorpos bactericidas agem em conjunto com o complemento humano para eliminarem os meningococos. Este processo é quantificado *in vitro* através de um hSBA para o meningococo do serogrupo B. Considera-se que um título hSBA $\geq 1:4$ é protetor contra doença meningocócica. Na análise de imunogenicidade de Trumenba, aplicou-se um limite mais conservador para o título hSBA de $\geq 1:8$ ou $1:16$, dependendo da estirpe hSBA.

A cobertura da vacina foi estudada utilizando quatro estirpes de teste primárias representativas do meningococo do serogrupo B: duas que expressam a subfamília A de fHbp (variantes A22 e A56) e duas que expressam a subfamília B de fHbp (variantes B24 e B44). Para apoiar e aumentar a amplitude da cobertura da vacina, foram utilizadas 10 estirpes de teste do meningococo do serogrupo B adicionais; estas incluíram seis que expressam a subfamília A de fHbp (variantes A06, A07, A12, A15, A19 e A29) e quatro que expressam a subfamília B de fHbp (variantes B03, B09, B15 e B16).

Imunogenicidade em indivíduos a partir dos 10 anos de idade

A imunogenicidade de Trumenba descrita nesta secção inclui resultados de estudos clínicos de Fase 2 e de Fase 3:

- Após o esquema com 2 doses (0 e 6 meses) em indivíduos com 10 a 25 anos de idade nos EUA e na Europa (Estudo B1971057);
- Após o esquema com 3 doses (0, 2 e 6 meses) em indivíduos com 10 a 25 anos de idade a nível global (Estudos B1971009 e B1971016); e
- Após os esquemas com 2 doses (0 e 6 meses) e 3 doses (0, 1-2 e 6 meses) em indivíduos com 11 a 18 anos de idade na Europa (Estudo B1971012).

O estudo B1971057 é um ensaio de Fase 3, aleatorizado, com controlo ativo, em ocultação para o observador, multicêntrico, no qual indivíduos com idade entre os 10 e os 25 anos receberam Trumenba aos meses 0 e 6 (coadministrada com MenACWY-CRM na primeira dose) ou uma vacina meningocócica pentavalente experimental aos meses 0 e 6. Um total de 1.057 indivíduos receberam Trumenba e 543 indivíduos receberam o controlo experimental. Os títulos hSBA para as estirpes de teste primárias são apresentados na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta os títulos hSBA contra as 10 estirpes de teste adicionais, que apoiam e aumentam a amplitude da cobertura da vacina demonstrada pelas 4 estirpes primárias representativas.

Tabela 1: Títulos hSBA para as estirpes primárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, 1 mês após receberem a dose 2 de Trumenba, num esquema aos 0 e 6 meses (Estudo B1971057)

Estirpe	Aumento ≥ 4 vezes ⁽¹⁾		Título $\geq 1:8$ ⁽²⁾		TMG ⁽³⁾	Resposta composta ⁽⁴⁾			
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	TMG (IC 95%)	Pré-vacinação 1		Após-dose 2	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
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)				

Acrónimos: TMG=título médio geométrico; hSBA=ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano.
⁽¹⁾ Um aumento ≥ 4 vezes é definido como (i) um título hSBA $\geq 1:16$ para indivíduos com um título hSBA no início do estudo $< 1:4$. (ii) quatro vezes o limite de 1:8 ou 16 ou quatro vezes o título hSBA no início do estudo, o que for superior para indivíduos com um título hSBA no início do estudo $\geq 1:4$.
⁽²⁾ Utilizou-se um limite de 1:8 para todas as estirpes, exceto para a A22, que foi de 1:16..
⁽³⁾ O N para TMG é o mesmo que se apresentou nas colunas precedentes para os títulos $\geq 1:8$ ou 16.
⁽⁴⁾ Proporção de indivíduos com uma resposta composta de títulos hSBA $\geq 1:8$ ou 16 para as quatro estirpes primárias combinadas.

Tabela 2: Títulos hSBA para estirpes adicionais de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, 1 mês após receberem a dose 2 de Trumenba, num esquema aos 0 e 6 meses (Estudo B1971057)

	N	% título $\geq 1:8$ ⁽¹⁾	IC 95%
A06	159	89,3	83,4; 93,6
A07	157	96,8	92,7; 99,0
A12	157	83,4	76,7; 88,9
A15	165	89,1	83,3; 93,4
A19	167	90,4	84,9; 94,4
A29	166	95,2	90,7; 97,9
B03	164	74,4	67,0; 80,9
B09	166	71,1	63,6; 77,8
B15	167	85,0	78,7; 90,1
B16	164	77,4	70,3; 83,6

Acrónimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano.
⁽¹⁾ Utilizou-se um limite de título de 1:8 para todas as estirpes, exceto para a A06, A12 e A19 que foi de 1:16.

O Estudo B1971009 foi um ensaio de Fase 3, aleatorizado, com controlo ativo, em ocultação para o observador, multicêntrico, no qual indivíduos com idade entre os 10 e os 18 anos receberam 1 de 3 lotes de Trumenba ou do controlo ativo, vacina contra o vírus da hepatite A (VHA)/soro fisiológico (controlo). Um total de 2.693 indivíduos receberam pelo menos 1 dose de Trumenba, e 897 receberam pelo menos 1 dose de vacina VHA/soro fisiológico. O estudo avaliou a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e demonstração do fabrico de 3 lotes de Trumenba, administrados num esquema de imunização aos 0, 2 e 6 meses. Os títulos hSBA para as estirpes de teste primárias observados após a terceira dose no lote 1 e no controlo são apresentados na Tabela 3. Os resultados dos lotes 2 e 3 não são apresentados, pois apenas se avaliaram 2 estirpes representativas. Com os lotes 2 e 3 foram observados resultados semelhantes aos observados com o lote 1.

O Estudo B1971016 foi um ensaio de Fase 3, aleatorizado, controlado com placebo, em ocultação para o observador, multicêntrico, no qual os indivíduos com idade entre os 18 e os 25 anos foram aleatorizados para receber Trumenba aos 0, 2 e 6 meses ou soro fisiológico aos 0, 2 e 6 meses, num rácio de 3:1. Um total de 2471 indivíduos receberam Trumenba e 822 receberam soro fisiológico. Os títulos hSBA para as estirpes de teste primárias observados após a terceira dose são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Títulos hSBA para estirpes primárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, 1 mês após a dose 3 de Trumenba ou controlo, num esquema de 0, 2 e 6 meses (Estudo B1971009 e Estudo B1971016)									
		Estudo B1971009 (10-18 anos de idade)				Estudo B1971016 (18-25 anos de idade)			
		Trumenba		VHA/soro fisiológico		Trumenba		Soro fisiológico	
Estirpe		N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)
A22	Aumento ≥ 4 vezes⁽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)
	TMG hSBA	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	Aumento ≥ 4 vezes⁽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)
	TMG hSBA	1229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
B24	Aumento ≥ 4 vezes⁽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)
	TMG hSBA	1250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
B44	Aumento ≥ 4 vezes⁽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)

Tabela 3. Títulos hSBA para estirpes primárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, 1 mês após a dose 3 de Trumenba ou controlo, num esquema de 0, 2 e 6 meses (Estudo B1971009 e Estudo B1971016)									
		Estudo B1971009 (10-18 anos de idade)				Estudo B1971016 (18-25 anos de idade)			
		Trumenba		VHA/soro fisiológico		Trumenba		Soro fisiológico	
Estirpe		N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)	N	% ou TMG (IC 95%)
	TMG hSBA	1210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)
Resposta composta⁽²⁾									
Pré-vacinação 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)
Após-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)
Acrónimos: TMG =título médio geométrico; hSBA=ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; VHA=vacina contra o vírus da hepatite A. ⁽¹⁾ Um aumento ≥ 4 vezes é definido como (i) um título hSBA $\geq 1:16$ para indivíduos com um título hSBA no início do estudo $< 1:4$. (ii) quatro vezes o limite de 1:8 ou 16 ou quatro vezes o título hSBA no início do estudo, o que for superior para indivíduos com um título de hSBA no início do estudo $\geq 1:4$. ⁽²⁾ Proporção de indivíduos com uma resposta composta de títulos hSBA $\geq 1:8$ ou 16 para todas as estirpes primárias combinadas.									

Nos Estudos B1971009 e B1971016, foi determinada a proporção de indivíduos que atingiram um título hSBA $\geq 1:8$ (variantes A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) ou 1:16 (variantes A06, A12, A19) contra as 10 estirpes de teste adicionais, após 3 doses de Trumenba, administradas num esquema de 0,2 e 6 meses. Nos dois estudos, a maioria dos indivíduos, variando entre 71,3% e 99,3% para as 6 estirpes da subfamília A de fHbp e entre 77,0% e 98,2% para as 4 estirpes da subfamília B de fHbp, atingiu um título hSBA $\geq 1:8$ ou 16, consistente com os resultados observados com as 4 estirpes de teste primárias.

No Estudo B1971012, um estudo de Fase 2 em indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade na Europa, foram determinados os títulos hSBA para as 4 estirpes de teste primárias após a conclusão de dois esquemas com 3 doses (0, 1 e 6 meses e 0, 2 e 6 meses) e um esquema com 2 doses (0 e 6 meses). Um mês após a terceira dose, foram observadas respostas imunitárias amplas e robustas semelhantes para ambos os esquemas com 3 doses, com 86,1% a 99,4% dos indivíduos a atingirem títulos hSBA $\geq 1:8$ ou 16 e 74,6% a 94,2% a atingirem um aumento de 4 vezes do título hSBA. Um mês após a conclusão do esquema com 2 doses (0 e 6 meses), 77,5% a 98,4% atingiram títulos hSBA $\geq 1:8$ ou 16 e 65,5% a 90,4% atingiram um aumento de 4 vezes do título hSBA.

O Estudo B1971033 foi um estudo aberto, de seguimento dos indivíduos anteriormente incluídos num estudo primário, incluindo o Estudo B1971012. Os indivíduos tiveram consultas durante 4 anos para colheita de amostras de sangue e receberam uma única dose de reforço de Trumenba, aproximadamente 4 anos após a administração de uma série de imunização primária de 2 ou 3 doses de Trumenba. Os títulos de hSBA 4 anos após a administração da série de imunização primária e 26 meses após a dose de reforço dos indivíduos no estudo principal B1971012, incluídos no Grupo 1 (0, 1 e 6 meses), no Grupo 2 (0, 2 e 6 meses) e no Grupo 3 (0 e 6 meses) são apresentados na Tabela 4. Observou-se uma resposta à dose de reforço medida por hSBA um mês após a administração de uma dose de Trumenba, administrada aproximadamente 4 anos após uma série de imunização primária de 2 doses (Grupo 3) ou de 3 doses (Grupos 1 e 2).

Tabela 4: Títulos hSBA de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade que receberam Trumenba num esquema aos 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses; e 0 e 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a conclusão da série primária (Estudo B1971033)

Estirpe	Ponto temporal		Grupos de vacinação do estudo primário B1971012 (de acordo com a aleatorização)								
			0, 1 e 6 meses			0, 2 e 6 meses			0 e 6 meses		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A22	Após-primária	mês 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)
		mês 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)
		mês 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)
	Após-reforço	mês 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)
		mês 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)
		mês 26	0	NA ⁽²⁾	NA ⁽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	Após-primária	mês 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)
		mês 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)
		mês 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)
	Após-reforço	mês 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)
		mês 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)
		mês 26	0	NA ⁽²⁾	NA ⁽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	Após-primária	mês 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)
		mês 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)
		mês 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)
	Após-reforço	mês 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)
		mês 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)
		mês 26	0	NA ⁽²⁾	NA ⁽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	Após-primária	mês 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)
		mês 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)
		mês 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)
	Pós-reforço	mês 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)
		mês 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)

Tabela 4: Títulos hSBA de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade que receberam Trumenba num esquema aos 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses; e 0 e 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a conclusão da série primária (Estudo B1971033)											
Estirpe	Ponto temporal	Grupos de vacinação do estudo primário B1971012 (de acordo com a aleatorização)									
		0, 1 e 6 meses			0, 2 e 6 meses			0 e 6 meses			
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC 95%)	TMG (IC 95%)	
	mês 26	0	NA ⁽²⁾	NA ⁽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)	
Resposta composta ⁽³⁾											
	Após-primária	mês 1	57	80,7 (68,1; 90,0)	NA	55	87,3 (75,5; 94,7)	NA	57	77,2 (64,2; 87,3)	NA
		mês 12	55	10,9 (4,1; 22,2)	NA	51	13,7 (5,7; 26,3)	NA	49	20,4 (10,2; 34,3)	NA
		mês 48	51	19,6 (9,8; 33,1)	NA	53	30,2 (18,3; 44,3)	NA	61	9,8 (3,7; 20,2)	NA
	Após-reforço	mês 1	56	100 (93,6; 100,0)	NA	55	100,0 (93,5; 100,0)	NA	59	91,5 (81,3; 97,2)	NA
		mês 12	53	52,8 (38,6; 66,7)	NA	48	64,6 (49,5; 77,8)	NA	57	61,4 (47,6; 74,0)	NA
		mês 26	0	NA ⁽²⁾	NA	27	48,1 (28,7; 68,1)	NA	36	44,4 (27,9; 61,9)	NA

Acrônimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; NA = não avaliado; TMG = título médio geométrico.

⁽¹⁾ Utilizou-se um limite do título de 1:8 para todas as estirpes, exceto para a A22 que foi de 1:16.

⁽²⁾ Os indivíduos não foram acompanhados para além dos 12 meses após a dose de reforço.

⁽³⁾ Proporção de indivíduos com uma resposta composta de título hSBA ≥ 1:8 ou 16 para as quatro estirpes primárias combinadas. As amostras de soro foram analisadas simultaneamente na mesma campanha serológica para todos os pontos temporais, exceto para o ponto temporal de 12 meses após a última dose da série de imunização primária, cujos resultados são da análise interina.

Imunogenicidade em indivíduos com 1 a 9 anos de idade

A imunogenicidade de Trumenba (esquema 0, 2 e 6 meses) em crianças com 1 a 9 anos de idade foi avaliada em 2 estudos de Fase 2. Um mês após a conclusão da série, 81,4% a 100% dos indivíduos obtiveram um limiar definido de títulos hSBA contra as 4 estirpes meningocócicas de teste primárias (definido como hSBA ≥ 1:16 para a A22, ≥ 1:8 para a A56, B24 e B44) comparativamente a 0,4% a 6,5% em *baseline*.

Os dados de persistência em crianças com 1 a < 2 anos de idade após a conclusão da série de imunização primária indicam que 12,4%, 59,1%, 10,3% e 40,4%, aos 6 meses, e 3,7%, 22,8%, 3,7% e 12,5%, aos 24 meses após a conclusão da série de imunização primária, mantinham os títulos hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contra as estirpes de teste primárias A22, A56, B24 e B44, respetivamente. Observou-se uma resposta anamnésica quando as crianças receberam uma dose de reforço aproximadamente 24 meses após a conclusão da série de imunização primária entre os 3 e 5 anos de idade, com 92,6% e 100% a atingir títulos hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contra as 4 estirpes primárias.

Em crianças com 2 a 9 anos de idade, 6 meses após a conclusão da série, 32,5%, 82,4%, 15,5% e 10,4% dos indivíduos mantinham títulos hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contra as estirpes de teste primárias A22, A56, B24 e B44, respetivamente. Não existem dados de persistência para além dos 6 meses, ou sobre a dose de reforço nesta faixa etária.

Ver secção 4.2 para informação sobre utilização em crianças com 1 a 9 anos de idade.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Trumenba em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a prevenção da doença

invasiva meningocócica causada pelo serogrupo B da *N. meningitidis* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Histidina

Polissorbato 80 (E433)

Água para preparações injetáveis

Para o adsorvente, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Não misturar Trumenba com outras vacinas ou medicamentos na mesma seringa.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

As seringas devem ser conservadas no frigorífico na posição horizontal para minimizar o tempo de re-dispersão.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I) contendo 0,5 ml de suspensão com adaptador *Luer Lok* de plástico, rolha no êmbolo de borracha de clorobutilo, e uma cápsula de proteção de borracha de bromobutilo isopreno com uma tampa protetora de plástico rígido, com ou sem agulha. A tampa protetora e o êmbolo de borracha da seringa pré-cheia não contêm látex de borracha natural.

Embalagens de 1, 5 e 10 seringas pré-cheias, com ou sem agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito branco e um sobrenadante transparente na seringa pré-cheia contendo a suspensão.

Antes da administração, a seringa pré-cheia deve ser bem agitada para garantir que se obtém uma suspensão homogénea branca.

Não utilizar a vacina se não for possível a sua re-suspensão.

A vacina deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Na eventualidade de se observarem partículas estranhas e/ou alterações do aspeto físico, não administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de maio de 2017
Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.