

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

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

Duas 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.

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 mais de 15.500 indivíduos (a partir de 1 ano de idade) vacinados com pelo menos uma dose de Trumenba em estudos clínicos concluídos.

Em mais de 15.000 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 estimada 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)

* Esta é considerada uma reação adversa de Trumenba e foi notificada 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.

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

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 é essencial para que as bactérias evitem 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 2150 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. Um título hSBA igual ou superior a 1:4 é considerado protetor contra doença meningocócica. Na análise de imunogenicidade de Trumenba, definiu-se como resposta um título hSBA de pelo menos 1:8 ou 1:16, dependendo da estirpe hSBA. Um aumento de 4 vezes dos títulos hSBA para cada uma das quatro estirpes de teste primárias de meningococo do serogrupo B foi definido como: (1) para indivíduos com um título hSBA < 1:4 no início do estudo, um aumento de 4 vezes foi definido como um título hSBA \geq 1:16; (2) para indivíduos com um título hSBA \geq 1:4 no início do estudo, um aumento de 4 vezes foi definido como um título hSBA \geq 4 vezes o limite inferior de quantificação ou \geq 4 vezes o título no início do estudo, o que for mais elevado. Uma resposta composta é definida como uma resposta a todas as 4 estirpes hSBA combinadas.

Imunogenicidade em indivíduos a partir dos 10 anos de idade

A imunogenicidade de Trumenba após duas ou três doses foi avaliada em indivíduos dos 11 aos 18 anos de idade na Europa (Estudo B1971012), e após três doses em indivíduos dos 10 aos 25 anos de idade a nível global (Estudos B1971009 e B1971016).

No estudo B1971012, Trumenba foi administrado de acordo com os seguintes esquemas: Grupo 1 (0, 1 e 6 meses); Grupo 2 (0, 2 e 6 meses); Grupo 3 (0 e 6 meses); Grupo 4 (0 e 2 meses); Grupo 5 (0 e 4 meses). Dos 1713 participantes aleatorizados, 427 foram incluídos no Grupo 1, 430 no Grupo 2, 427 no Grupo 3, 286 no Grupo 4 e 143 no Grupo 5. Todos os participantes receberam 4 injeções de estudo, 2 ou 3 doses de Trumenba e 2 ou 1 doses de soro fisiológico, respectivamente. As respostas hSBA observadas após a segunda ou a terceira dose para os Grupos 1, 2 e 3 são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Nas segundas e terceiras doses, foi obtido soro aproximadamente um mês após a vacinação.

Tabela 1: Respostas imunitárias de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com Trumenba em diferentes esquemas de 2 ou 3 doses (Estudo B1971012)							
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		
	(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)		
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Estirpe hSBA (Variante da fHbp) Dose							
PMB80 (A22)	% hSBA \geq1:16						
	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	357	95,0	--	--

Tabela 1: Respostas imunitárias de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com Trumenba em diferentes esquemas de 2 ou 3 doses (Estudo B1971012)

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		
	(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)		
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Estirpe hSBA (Variante da fHbp) Dose							
		(88,0; 94,1)		(92,1; 97,0)			
	Aumento ≥4 vezes do título 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 ≥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 ≥4 vezes do título 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 ≥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 ≥4 vezes do título 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 ≥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 ≥4 vezes do título 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)	--	--

Tabela 1: Respostas imunitárias de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com Trumenba em diferentes esquemas de 2 ou 3 doses (Estudo B1971012)							
	Grupo 1			Grupo 2		Grupo 3	
	(0, 1 e 6 meses)			(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
	N	% (IC 95%)		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp) Dose							
Resposta composta (resposta para as 4 estirpes hSBA combinadas)							
	Antes da 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)	--	--
<p>Acronimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H.</p> <p>Nota: o limite inferior de quantificação define-se como um título hSBA = 1:16 para a PMB80 (A22) e 1:8 para as PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).</p>							

Tabela 2: Respostas imunitárias de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com Trumenba em diferentes esquemas de 2 e 3 doses (Estudo B1971012)							
	Grupo 1			Grupo 2		Grupo 3	
	(0, 1 e 6 meses)			(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
	N	TMG (IC 95%)		N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp) Dose							
PMB80 (A22)	TMG hSBA						
	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)	TMG hSBA						
	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)	TMG hSBA						
	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)	TMG hSBA						
	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)	--	--
<p>Acronimos: TMG = título médio geométrico; hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H.</p>							

O Estudo B1971009 foi um ensaio de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com controlo ativo, em ocultação para o observador, no qual indivíduos com idade entre os 10 e os 18 anos receberam 1 de 3 lotes (Grupos 1, 2 e 3) de Trumenba ou do controlo ativo, vacina contra o vírus da hepatite A (VHA)/soro fisiológico. Um total de 2693 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. As respostas hSBA observadas após a terceira dose do Grupo 1 são apresentadas nas Tabelas 3 e 4. Os resultados dos Grupos 2 e 3 não são apresentados, pois apenas se avaliaram 2 estirpes representativas. Nos Grupos 2 e 3 foram observados resultados semelhantes aos observados no Grupo 1.

O Estudo B1971016 foi um ensaio de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em ocultação para o observador, no qual os indivíduos com idade entre os 18 e os 25 anos foram incluídos em 2 grupos num rácio 3:1 (Grupo 1: Grupo 2). O Grupo 1 recebeu Trumenba aos 0, 2 e 6 meses. O Grupo 2 recebeu soro fisiológico aos 0, 2 e 6 meses. Um total de 2471 indivíduos receberam Trumenba e 822 receberam soro fisiológico. As respostas hSBA observadas após a terceira dose nos Grupo 1 e 2 são apresentadas nas Tabelas 3 e 4.

Foi obtido soro aproximadamente um mês após a vacinação.

Tabela 3. Respostas imunitárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, um mês após a terceira dose de Trumenba ou de controlo, administrada 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)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba		VHA/soro fisiológico		Trumenba		Soro fisiológico		
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
PMB80 (A22)	% hSBA \geq1:16								
		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 \geq4 vezes do título 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 \geq1:8								
		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 \geq4 vezes do título 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 \geq1:8								
		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 \geq4 vezes do título 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)	

Tabela 3. Respostas imunitárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, um mês após a terceira dose de Trumenba ou de controlo, administrada 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)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba		VHA/soro fisiológico		Trumenba		Soro fisiológico		
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
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 vezes do título 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)	
Resposta composta (resposta para as 4 estirpes hSBA combinadas)									
	Antes da 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)
Acrónimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H; VHA = vacina contra o vírus da hepatite A. Nota: o limite inferior de quantificação define-se como um título hSBA = 1:16 para a PMB80 (A22) e 1:8 para as PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).									

Tabela 4. Respostas imunitárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade, um mês após a terceira dose de Trumenba ou de controlo administrada num esquema de 0, 2 e 6 meses (Estudos B1971009 e B1971016)

	Estudo B1971009 (10-18 anos de idade)				Estudo B1971016 (18-25 anos de idade)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba		VHA/soro fisiológico		Trumenba		Soro fisiológico		
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)	N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)	
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)	
Acrónimos: TMG = título médio geométrico; hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H; VHA = vacina contra o vírus da hepatite A.									

Nos Estudos B1971009 e B1971016, a proporção de indivíduos que atingiram o título hSBA definido após 3 doses de Trumenba, administradas num esquema de 0, 2 e 6 meses, foi avaliada com um painel de 10 estirpes de teste secundárias, cada uma expressando uma variante diferente da fHbp (Tabela 5). Estes hSBA adicionais apoiam e aumentam a amplitude de cobertura da vacina demonstrada pelas 4 estirpes de teste primárias representativas (Tabelas 3 e 4).

Foi obtido soro aproximadamente um mês após a vacinação.

Tabela 5. Respostas imunitárias de indivíduos entre os 10 e os 25 anos de idade para 10 estirpes de teste secundárias, um mês após a terceira dose de Trumenba, administrada num esquema de 0, 2 e 6 meses (Estudo B1971009 e Estudo B1971016)				
	Estudo B1971009:		Estudo B1971016	
	(10 - 18 anos de idade)		(18 - 25 anos de idade)	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)				
Dose				
	% hSBA ≥ 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 ≥ 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)

Acrónimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H.

O Estudo B1971033 foi um estudo aberto, de seguimento dos indivíduos anteriormente incluídos num estudo primário, incluindo o Estudo B1971012. Os participantes 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. As respostas hSBA 4 anos após a administração da série de imunização primária e 26 meses após a dose de reforço dos participantes no estudo principal B1971012, incluídos no Grupo 1 (esquema 0, 1, 6 meses), Grupo 2 (esquema 0, 2, 6 meses) e Grupo 3 (esquema 0, 6 meses) são apresentadas nas Tabelas 6 e 7. 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 6. Persistência das respostas imunitárias e de reforço de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com uma série de imunização primária de Trumenba num esquema de 0, 1, 6 meses, ou 0, 2, 6 meses, ou 0, 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a série de imunização primária (Estudo B1971033)

		Grupo vacinado no estudo primário B1971012 (conforme aleatorizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)							
Ponto temporal							
PMB80 (A22)	% hSBA ≥1:16						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	59	89,8 (79,2; 96,2)	57	91,2 (80,7; 97,1)	61	98,4 (91,2; 100,0)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	99	41,4 (31,6; 51,8)	111	45,0 (35,6; 54,8)	113	36,3 (27,4; 45,9)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	59	49,2 (35,9; 62,5)	57	56,1 (42,4; 69,3)	61	55,7 (42,4; 68,5)
	1 mês após a dose de reforço	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	60	96,7 (88,5; 99,6)
	12 meses após a dose de reforço	58	74,1 (61,0; 84,7)	54	77,8 (64,4; 88,0)	60	80,0 (67,7; 89,2)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	34	73,5 (55,6; 87,1)	42	61,9 (45,6; 76,4)
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥1:8						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	98,2 (90,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	98	73,5 (63,6; 81,9)	109	76,1 (67,0; 83,8)	106	60,4 (50,4; 69,7)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	53	43,4 (29,8; 57,7)	55	56,4 (42,3; 69,7)	62	43,5 (31,0; 56,7)
	1 mês após a dose de reforço	57	100,0 (93,7; 100,0)	56	100,0 (93,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 meses após a dose de reforço	55	90,9 (80,0; 97,0)	55	89,1 (77,8; 95,9)	59	81,4 (69,1; 90,3)
	26 meses após a	0	NA	29	82,8	40	57,5

Tabela 6. Persistência das respostas imunitárias e de reforço de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com uma série de imunização primária de Trumenba num esquema de 0, 1, 6 meses, ou 0, 2, 6 meses, ou 0, 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a série de imunização primária (Estudo B1971033)

		Grupo vacinado no estudo primário B1971012 (conforme aleatorizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)							
Ponto temporal							
	dose de reforço				(64,2; 94,2)		(40,9; 73,0)
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥1:8						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	59	88,1 (77,1; 95,1)	58	91,4 (81,0; 97,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	98	40,8 (31,0; 51,2)	108	49,1 (39,3; 58,9)	103	36,9 (27,6; 47,0)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	59	40,7 (28,1; 54,3)	57	49,1 (35,6; 62,7)	62	40,3 (28,1; 53,6)
	1 mês após a dose de reforço	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	100,0 (93,7; 100,0)	62	96,8 (88,8; 99,6)
	12 meses após a dose de reforço	58	65,5 (51,9; 77,5)	54	74,1 (60,3; 85,0)	62	77,4 (65,0; 87,1)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	33	78,8 (61,1; 91,0)	42	59,5 (43,3; 74,4)
	PMB2707 (B44)	% hSBA ≥1:8					
1 mês após a última dose da série de imunização primária		58	86,2 (74,6; 93,9)	57	89,5 (78,5; 96,0)	60	81,7 (69,6; 90,5)
12 meses após a última dose da série de imunização primária		100	24,0 (16,0; 33,6)	111	22,5 (15,1; 31,4)	115	16,5 (10,3; 24,6)
48 meses após a última dose da série de imunização primária		57	36,8 (24,4; 50,7)	57	35,1 (22,9; 48,9)	62	12,9 (5,7; 23,9)
1 mês após a dose de reforço		59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)
12 meses após a dose de reforço		56	75,0 (61,6; 85,6)	53	81,1 (68,0; 90,6)	61	59,0 (45,7; 71,4)
26 meses após a dose de reforço		0	NA	33	66,7 (48,2; 82,0)	43	62,8 (46,7; 77,0)
Resposta composta (resposta para as 4 estirpes de teste primárias hSBA combinadas)							
	1 mês após a última dose da série de	57	80,7 (68,1; 90,0)	55	87,3 (75,5; 94,7)	57	77,2 (64,2; 87,3)

Tabela 6. Persistência das respostas imunitárias e de reforço de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com uma série de imunização primária de Trumenba num esquema de 0, 1, 6 meses, ou 0, 2, 6 meses, ou 0, 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a série de imunização primária (Estudo B1971033)

		Grupo vacinado no estudo primário B1971012 (conforme aleatorizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)							
Ponto temporal							
	imunização primária						
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	55	10,9 (4,1; 22,2)	51	13,7 (5,7; 26,3)	49	20,4 (10,2; 34,3)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	51	19,6 (9,8; 33,1)	53	30,2 (18,3; 44,3)	61	9,8 (3,7; 20,2)
	1 mês após a dose de reforço	56	100,0 (93,6; 100,0)	55	100,0 (93,5; 100,0)	59	91,5 (81,3; 97,2)
	12 meses após a dose de reforço	53	52,8 (38,6; 66,7)	48	64,6 (49,5; 77,8)	57	61,4 (47,6; 74,0)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	27	48,1 (28,7; 68,1)	36	44,4 (27,9; 61,9)
<p>Acrônimos: hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHBP = proteína de ligação ao fator H; NA = não avaliado (indivíduos não acompanhados para além de 12 meses após a dose de reforço). Nota: O limite inferior de quantificação define-se como um título hSBA = 1:16 para a PMB80 (A22) e 1:8 para as PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44). 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 provêm da análise interina.</p>							

Tabela 7: Persistência das respostas imunitárias e de reforço de indivíduos entre os 11 e os 18 anos de idade vacinados com uma série de imunização primária de Trumenba num esquema de 0, 1, 6 meses, ou 0, 2, 6 meses, ou 0, 6 meses e uma dose de reforço 4 anos após a série de imunização primária (Estudo B1971033)

		Grupo vacinado no estudo primário B1971012 (conforme aleatorizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)	N	TMG (IC 95%)
Estirpe hSBA (Variante da fHbp)							
Ponto temporal							
	TMG hSBA						
	1 mês após a última dose da	59	53,0 (40,4; 69,6)	57	59,5 (45,5; 77,8)	61	55,8 (46,2; 67,4)

PMB80 (A22)	série de imunização primária						
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	99	14,9 (12,6; 17,7)	111	15,8 (13,4; 18,6)	113	15,6 (13,0; 18,8)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	59	16,6 (13,0; 21,1)	57	20,7 (15,6; 27,4)	61	16,6 (13,4; 20,5)
	1 mês após a dose de reforço	59	126,5 (102,7; 155,8)	58	176,7 (137,8; 226,7)	60	142,0 (102,9; 196,1)
	12 meses após a dose de reforço	58	33,6 (24,5; 46,1)	54	44,1 (31,2; 62,4)	60	31,6 (23,5; 42,5)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	34	34,7 (23,0; 52,4)	42	27,1 (18,6; 39,6)
PMB2001 (A56)	TMG hSBA						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	58	158,7 (121,5; 207,3)	57	191,2 (145,8; 250,8)	62	143,1 (109,6; 187,0)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	98	25,7 (19,4; 34,0)	109	27,3 (21,0; 35,4)	106	18,5 (13,8; 24,7)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	53	10,7 (7,4; 15,3)	55	15,0 (10,2; 22,2)	62	10,8 (7,6; 15,3)
	1 mês após a dose de reforço	57	359,8 (278,7; 464,7)	56	414,8 (298,8; 575,9)	62	313,1 (221,3; 442,8)
	12 meses após a dose de reforço	55	47,3 (34,3; 65,3)	55	64,0 (42,6; 96,2)	59	41,0 (26,7; 62,7)
26 meses após a dose de reforço	0	NA	29	37,8 (21,3; 67,2)	40	16,0 (9,9; 25,8)	
PMB2948 (B24)	TMG hSBA						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	59	25,6 (19,7; 33,3)	58	30,5 (23,8; 39,1)	60	29,2 (21,5; 39,6)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	98	9,7 (7,5; 12,4)	108	11,5 (9,0; 14,6)	103	8,4 (6,7; 10,6)
48 meses após a última dose da série de imunização	59	10,7 (7,6; 15,1)	57	11,4 (8,2; 15,9)	62	8,9 (6,8; 11,8)	

	primária						
	1 mês após a dose de reforço	58	94,9 (74,6; 120,9)	57	101,6 (83,1; 124,2)	62	79,1 (60,6; 103,5)
	12 meses após a dose de reforço	58	21,1 (14,2; 31,3)	54	25,7 (17,7; 37,5)	62	22,4 (16,4; 30,5)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	33	24,4 (16,1; 36,8)	42	14,5 (9,9; 21,3)
PMB2707 (B44)	TMG hSBA						
	1 mês após a última dose da série de imunização primária	58	46,3 (31,7; 67,8)	57	50,2 (35,3; 71,3)	60	35,5 (24,5; 51,4)
	12 meses após a última dose da série de imunização primária	100	6,4 (5,2; 7,8)	111	6,0 (5,1; 7,2)	115	5,6 (4,8; 6,5)
	48 meses após a última dose da série de imunização primária	57	8,3 (6,3; 11,0)	57	7,6 (5,8; 10,0)	62	4,6 (4,1; 5,1)
	1 mês após a dose de reforço	59	137,3 (100,3; 188,0)	58	135,9 (108,0; 171,0)	61	74,2 (51,6; 106,8)
	12 meses após a dose de reforço	56	23,2 (16,2; 33,2)	53	24,3 (17,8; 33,3)	61	13,3 (9,7; 18,3)
	26 meses após a dose de reforço	0	NA	33	16,0 (10,4; 24,7)	43	13,6 (9,8; 18,9)
<p>Acrônimos: TMG = título médio geométrico; hSBA = ensaio de atividade bactericida sérica utilizando complemento humano; fHbp = proteína de ligação ao fator H; NA = não avaliado (indivíduos não acompanhados para além de 12 meses após a dose de reforço).</p> <p>Nota: 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 provêm da análise interina.</p>							

Imunogenicidade em indivíduos com 1 a 9 anos de idade

A imunogenicidade de Trumenba (esquema: 0, 2, 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 uma resposta às 4 estirpes meningocócicas de teste primárias (definida como hSBA \geq 1:16 para a A22, \geq 1:8 para a A56, B24 e B44) comparativamente a 0,4% a 6,5% em *baseline*.

Não existem dados sobre persistência em crianças com 1 a < 2 anos de idade. 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 resposta às estirpes de teste primárias A22, A56, B24 e B44, respetivamente. 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 homogênea 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

24 de maio de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2020

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