

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trumenba suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

fHbp de la sous-famille A ^{1,2,3} de <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B	60 microgrammes
fHbp de la sous-famille B ^{1,2,3} de <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B	60 microgrammes

¹ Lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H)

² Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

³ Adsorbée sur du phosphate d'aluminium (0,25 milligramme d'aluminium par dose)

Excipients à effet notoire

Trumenba contient 0,018 mg de polysorbate 80 par dose de 0,5 ml, ce qui équivaut à 0,035 mg/ml de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension liquide blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trumenba est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la réponse immunitaire contre les souches spécifiques de sérogroupe B.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schémas de primovaccination

2 doses : (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle (voir rubrique 5.1).

3 doses : 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose (voir rubrique 5.1).

Dose de rappel

Une dose de rappel devrait être envisagée à la suite de chacun des deux schémas posologiques chez les sujets présentant un risque continu d'infection invasive à méningocoque (voir rubrique 5.1).

Autre population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Trumenba chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les nourrissons sont décrites à la rubrique 4.8 et celles disponibles chez les enfants âgés de 1 à 9 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 ; cependant, aucune recommandation posologique ne peut être donnée car les données sont limitées.

Trumenba ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois en raison de préoccupations liées à la sécurité (voir rubrique 4.8).

Mode d'administration

Par injection intramusculaire uniquement. Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de Trumenba avec d'autres vaccins méningococciques de sérogroupe B pour compléter le schéma vaccinal.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Syncope

Comme avec d'autres vaccins injectables, une syncope (évanouissement) liée à l'administration de Trumenba peut survenir. Des procédures doivent être instaurées afin d'éviter d'éventuelles blessures lors de l'évanouissement.

Maladie aiguë concomitante

La vaccination doit être reportée chez des sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Injections intramusculaires

Trumenba ne doit pas être administré par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.

Trumenba ne doit pas être administré aux sujets présentant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui constituerait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Immunocompétence altérée

Les sujets immunodéprimés, y compris les sujets traités par immunosuppresseurs, peuvent présenter une réponse immunitaire diminuée à Trumenba. Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les personnes présentant un déficit en complément ou des dysfonctionnements de la rate (voir rubrique 5.1).

Les personnes présentant un déficit familial en complément (par exemple, C5 ou C3) et les personnes recevant des traitements inhibant l'activation terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B, même si elles développent des anticorps après la vaccination avec Trumenba.

Protection contre les infections à méningocoque

Comme pour tout vaccin, la vaccination avec Trumenba peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Limites des essais cliniques

Les données concernant l'utilisation de Trumenba chez les sujets âgés de 40 à 65 ans sont limitées et il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Trumenba chez les sujets de plus de 65 ans.

Excipients

Ce vaccin contient du polysorbate 80 (voir rubrique 2). Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les personnes suivant un régime hyposodé peuvent être informées que ce vaccin est essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Trumenba peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants : Vaccin combiné contenant l'anatoxine téstanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique, un vaccin coquelucheux acellulaire et un vaccin poliomylétique inactivé (dTCA-VPI), vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain (HPV4), vaccin méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W et Y (MenACWY) et vaccin adsorbé contenant l'anatoxine téstanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin coquelucheux acellulaire (dTca).

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Trumenba doit être administré dans un site d'injection distinct.

Trumenba ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Trumenba chez la femme enceinte. Le risque potentiel pour les femmes enceintes est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être écartée en présence d'un risque manifeste d'exposition à une infection méningococcique.

Les études de reproduction effectuées chez les lapines n'ont démontré aucun signe d'altération de la fertilité ou de foetotoxicité liée à l'administration de Trumenba.

Allaitement

On ne sait pas si Trumenba est excrété dans le lait maternel. Trumenba doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

Trumenba n'a pas fait l'objet d'une évaluation de l'altération de la fertilité chez les mâles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trumenba n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté repose sur l'analyse d'environ 17 000 sujets (âgés de 1 an et plus) ayant été vaccinés avec au moins une dose de Trumenba au cours des études cliniques terminées. Chez plus de 16 000 sujets âgés de 10 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 301 sujets âgés de 15 à 23 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par Trumenba, environ 4 ans plus tôt.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les sujets âgés de 10 ans et plus sont listés par ordre décroissant de fréquence et de gravité :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques*

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée ; nausées

Fréquent : vomissements

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : douleurs musculaires (myalgies) ; douleurs articulaires (arthralgies)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : frissons ; fatigue ; rougeur (érythème) ; gonflement (induration) et douleur au site d'injection

Fréquent : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pyrexie)

* Rapporté lors de l'expérience post-commercialisation. Cet effet indésirable étant issu de rapports spontanés, la fréquence de survenue de cet effet n'a pas pu être déterminée, elle est donc considérée comme « indéterminée ».

Population pédiatrique âgée de moins de 10 ans

Enfants/nourrissons

Dans une étude portant sur 294 enfants âgés de 2 à 9 ans, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » ($\geq 1/10$) : céphalées, diarrhée, vomissements, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fièvre, fatigue, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée chez 24,5 % des sujets.

Dans une étude portant sur 220 nourrissons âgés de 1 à moins de 2 ans, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » ($\geq 1/10$) : somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée chez 37,3 % des sujets.

Dans les études cliniques, la fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) est apparue plus fréquemment à mesure que l'âge du sujet diminuait. La fièvre a suivi un schéma prévisible après la vaccination : elle est apparue dans les 2 à 4 jours, a duré 1 jour et a été de sévérité légère à modérée. Le taux et la sévérité de la fièvre ont eu tendance à diminuer avec les vaccinations ultérieures par Trumenba.

Vaccination de rappel chez les enfants

Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 147 sujets âgés de 3 à 5 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par Trumenba, environ 2 ans plus tôt.

Nourrissons âgés de moins de 1 an

Dans une étude portant sur 115 nourrissons âgés de 2 mois et 48 nourrissons âgés de 6 mois ayant reçu Trumenba ou un vaccin méningococcique recombinant expérimental contenant Trumenba co-administré avec des vaccins autorisés pour ce groupe d'âge, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » ($\geq 1/10$) : somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

La fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée chez 74 % des sujets, dont 69 % (33 sur 48) des sujets âgés de 6 mois et 76 % (87 sur 115) des sujets âgés de 2 mois. L'apparition d'une fièvre supérieure à $38,9^{\circ}\text{C}$ - $40,0^{\circ}\text{C}$ était très fréquente (12,0 à 25,0 %) dans les deux groupes d'âge, malgré l'utilisation de paracétamol. Le taux et la sévérité de la fièvre n'ont pas diminué avec la deuxième vaccination chez les nourrissons les plus jeunes.

L'étude a pris fin car deux nourrissons âgés de 2 mois ont développé de la fièvre ($39,3^{\circ}\text{C}$ et 39°C , respectivement) après la première vaccination qui, malgré l'utilisation d'antipyrétiques, a nécessité une prise en charge médicale et des investigations comprenant une ponction lombaire. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) a révélé une pléocytose sans résultats positifs au test microbiologique chez 1 nourrisson. Les deux cas ont été traités comme des infections présumées. Les symptômes ont été résolus chez les deux nourrissons. Les données post-commercialisation ont mis en évidence 3 autres cas de fièvre chez des nourrissons âgés de 1 à 3 mois, ayant nécessité une attention médicale et des investigations comprenant une ponction lombaire, le lendemain de l'administration de

Trumenba. L'analyse du LCR n'a révélé aucune pléocytose dans 2 cas et a révélé une pléocytose sans résultats positifs au test microbiologique dans le dernier cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage, le contrôle des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, Code ATC : J07AH09

Mécanisme d'action

Trumenba est un vaccin composé de deux variants de la lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H). Le fHbp se trouve à la surface des bactéries méningococciques et facilite l'échappement immunitaire des bactéries de l'hôte. Les variants de fHbp se divisent en deux sous-familles immunologiquement distinctes, la sous-famille A et la sous-famille B, et plus de 96 % des isolats méningococciques de sérogroupe B en Europe expriment des variants de fHbp de l'une ou l'autre sous-famille à la surface des bactéries.

L'immunisation par Trumenba, qui contient un variant de fHbp de la sous-famille A et un variant de fHbp de la sous-famille B, est destinée à stimuler la production d'anticorps bactéricides capables de reconnaître le fHbp exprimée par les méningocoques. L'étude portant sur l'Expression de l'Antigène Méningococcique de Surface (MEASURE – Meningococcal Antigen Surface Expression) a été développée afin d'établir un rapport entre le niveau d'expression du fHbp de surface et la destruction des souches méningococciques de sérogroupe B dans les tests d'activité sérique bactéricide en présence de complément humain (hSBA). L'analyse de plus de 2 150 isolats de souches invasives de méningocoques de sérogroupe B différents collectés entre 2000 et 2014 dans 7 pays européens, aux États-Unis et au Canada a démontré que plus de 91 % de tous les isolats méningococciques de sérogroupe B exprimaient des niveaux de fHbp suffisants pour être sensibles à la destruction bactéricide par les anticorps induits par le vaccin.

Efficacité clinique

L'efficacité de Trumenba n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps sériques bactéricides vis-à-vis de quatre souches test de méningocoque de sérogroupe B (voir rubrique Immunogénicité). Les quatre souches test expriment des variants de fHbp représentant les deux sous-familles (A et B) et, prises ensemble, elles sont représentatives des souches de méningocoque de sérogroupe B responsables des maladies invasives.

Immunogénicité

La protection contre l'infection invasive méningococcique est conférée par les anticorps bactéricides sériques contre les antigènes bactériens de surface. Les anticorps bactéricides agissent de concert avec le complément humain pour détruire les méningocoques. Ce procédé est mesuré *in vitro* par l'étude de

l'hSBA pour le méningocoque de sérogroupe B. Un titre hSBA $\geq 1:4$ est supposé assurer une protection contre l'infection à méningocoque. Au cours d'une analyse d'immunogénicité effectuée avec Trumenba, un seuil de titre hSBA plus conservateur $\geq 1:8$ ou 1:16 a été appliqué, selon la souche hSBA.

La couverture vaccinale a été étudiée à l'aide des quatre souches de référence de méningocoque de sérogroupe B : deux exprimant le fHbp de la sous-famille A (variants A22 et A56) et deux exprimant le fHbp de la sous-famille B (variants B24 et B44).

Afin de soutenir et d'élargir l'étendue de la couverture vaccinale, 10 autres souches test de méningocoque de sérogroupe B ont été utilisées, dont six expriment le fHbp de la sous-famille A (variants A06, A07, A12, A15, A19 et A29) et quatre expriment le fHbp de la sous-famille B (variants B03, B09, B15 et B16).

Immunogénicité chez les sujets âgés de 10 ans et plus

L'immunogénicité de Trumenba décrite dans cette rubrique comprend les résultats d'études cliniques de Phase II et de Phase III :

- selon le schéma vaccinal à 2 doses (0 et 6 mois) chez des sujets âgés de 10 à 25 ans aux États-Unis et en Europe (étude B1971057) ;
- selon le schéma vaccinal à 3 doses (0, 2 et 6 mois) chez des sujets âgés de 10 à 25 ans dans le monde entier (études B1971009 et B1971016) ; et
- selon les schémas vaccinaux à 2 doses (0 et 6 mois) et à 3 doses (0, 1-2 et 6 mois) chez des sujets âgés de 11 à 18 ans en Europe (étude B1971012).

L'étude B1971057 est un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en simple aveugle, au cours duquel des sujets âgés de 10 à 25 ans ont reçu Trumenba aux Mois 0 et 6 (co-administré avec MenACWY-CRM pour la première dose) ou un vaccin méningococcique pentavalent expérimental aux Mois 0 et 6. Au total, 1 057 sujets ont reçu Trumenba et 543 sujets ont reçu le contrôle expérimental. Les titres hSBA pour les souches de référence sont présentés dans le tableau 1. Le tableau 2 présente les titres hSBA contre les 10 autres souches testées qui soutiennent et élargissent l'étendue de la couverture vaccinale démontrée par les 4 souches de référence.

Tableau 1 : Titres hSBA chez les sujets âgés de 10 à 25 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal à 0 et 6 mois pour les souches de référence 1 mois après la 2^{nde} dose (étude B1971057)

	Multiplication par un facteur $\geq 4^{(1)}$	Titre $\geq 1:8^{(2)}$		MGT ⁽³⁾	Composite ⁽⁴⁾				
					Avant la 1 ^{re} dose		Après la 2 ^{nde} dose		
Souche	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 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)				

Abréviations : MGT = moyenne géométrique des titres ; hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain.

⁽¹⁾ Une multiplication par un facteur ≥ 4 est définie comme suit : (i) un titre hSBA $\geq 1:16$ pour les sujets présentant un titre hSBA initial $< 1:4$. (ii) Quatre fois le seuil de 1:8 ou 1:16 ou quatre fois le titre hSBA initial, selon le plus élevé des deux, pour les sujets présentant un titre hSBA initial $\geq 1:4$.

⁽²⁾ Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.

⁽³⁾ N pour la MGT est le même que celui présenté dans la colonne précédente titre $\geq 1:8$ ou 1:16.

⁽⁴⁾ Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite $\geq 1:8$ ou 1:16 pour les quatre souches de référence.

Tableau 2 : Titres hSBA chez les sujets âgés de 10 à 25 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal de 0 et 6 mois pour des souches supplémentaires 1 mois après la 2^e dose (étude B1971057)

	N	% titre $\geq 1:8^{(1)}$	IC à 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

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain.

⁽¹⁾ Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A06, A12 et A19 dont le seuil était de 1:16.

L'étude B1971009 était un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en simple aveugle (observateur) au cours duquel les sujets âgés de 10 à 18 ans ont reçu l'un des trois lots de Trumenba ou le comparateur actif vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA)/solution saline (témoin). Au total, 2 693 sujets ont reçu au moins 1 dose de Trumenba et 897 sujets ont reçu au moins 1 dose de vaccin contre le VHA/solution saline. L'étude a permis d'évaluer la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et la démonstration de la reproductibilité de fabrication de 3 lots de Trumenba administrés selon un schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois. Les titres hSBA pour les souches de référence observées après la troisième dose du lot 1 et du témoin sont présentés dans le tableau 3. Les résultats provenant des lots 2 et 3 ne sont pas présentés, car seules 2 souches représentatives faisaient

l'objet d'une évaluation. Les résultats observés pour les lots 2 et 3 étaient semblables à ceux observés pour le lot 1.

L'étude B1971016 était un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, en simple aveugle (observateur) au cours duquel les sujets âgés de 18 à 25 ans ont été répartis pour recevoir soit Trumenba aux Mois 0, 2 et 6, soit la solution saline aux Mois 0, 2 et 6 selon un ratio de 3:1. Au total, 2 471 sujets ont reçu Trumenba et 822 sujets ont reçu la solution saline. Les titres hSBA pour les souches de référence observées après la troisième dose sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Titres hSBA chez des sujets âgés de 10 à 25 ans 1 mois après la 3^e dose de Trumenba ou du comparateur selon le schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois pour les souches de référence (étude B1971009 et étude B1971016)									
		Étude B1971009 (de 10 à 18 ans)			Étude B1971016 (de 18 à 25 ans)				
		Trumenba	VHA/solution saline	Trumenba	Solution saline				
Souche		N	% ou MGT (IC à 95 %)	N	% ou MGT (IC à 95 %)	N	% ou MGT (IC à 95 %)	N	
A22	Multiplication par un facteur ≥ 4⁽¹⁾	122 5	83,2 (81,0 ; 85,2)	730	9,6 (7,6 ; 12,0)	169 5	80,5 (78,6 ; 82,4)	568	6,3 (4,5 ; 8,7)
	hSBA ≥ 1:16	126 6	97,8 (96,8 ; 98,5)	749	34,0 (30,7 ; 37,6)	171 4	93,5 (92,2 ; 94,6)	577	36,6 (32,6 ; 40,6)
	MGT hSBA	126 6	86,8 (82,3 ; 91,5)	749	12,6 (12,0 ; 13,4)	171 4	74,3 (70,2 ; 78,6)	577	13,2 (12,4 ; 14,1)
A56	Multiplication par un facteur ≥ 4⁽¹⁾	112 8	90,2 (88,4 ; 91,9)	337	11,3 (8,1 ; 15,1)	164 2	90,0 (88,4 ; 91,4)	533	10,3 (7,9 ; 13,2)
	hSBA ≥ 1:8	122 9	99,5 (98,9 ; 99,8)	363	27,5 (23,0 ; 32,5)	170 8	99,4 (98,9 ; 99,7)	552	34,2 (30,3 ; 38,4)
	MGT 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	Multiplication par un facteur ≥ 4⁽¹⁾	123 5	79,8 (77,4 ; 82,0)	752	2,7 (1,6 ; 4,1)	167 5	79,3 (77,3 ; 81,2)	562	5,5 (3,8 ; 7,7)
	hSBA ≥ 1:8	125 0	87,1 (85,1 ; 88,9)	762	7,0 (5,3 ; 9,0)	170 2	95,1 (93,9 ; 96,0)	573	30,2 (26,5 ; 34,1)
	MGT hSBA	125 0	24,1 (22,7 ; 25,5)	762	4,5 (4,4 ; 4,7)	170 2	49,5 (46,8 ; 52,4)	573	7,2 (6,6 ; 7,8)
B44	Multiplication par un facteur ≥ 4⁽¹⁾	120 3	85,9 (83,8 ; 87,8)	391	1,0 (0,3 ; 2,6)	169 6	79,6 (77,6 ; 81,5)	573	1,6 (0,7 ; 3,0)
	hSBA ≥ 1:8	121 0	89,3 (87,4 ; 90,9)	393	5,3 (3,3 ; 8,1)	170 3	87,4 (85,8 ; 89,0)	577	11,4 (9,0 ; 14,3)

Tableau 3. Titres hSBA chez des sujets âgés de 10 à 25 ans 1 mois après la 3^e dose de Trumenba ou du comparateur selon le schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois pour les souches de référence (étude B1971009 et étude B1971016)

		Étude B1971009 (de 10 à 18 ans)			Étude B1971016 (de 18 à 25 ans)				
		Trumenba	VHA/solution saline	Trumenba	Solution saline				
Souche		N	% ou MGT (IC à 95 %)	N	% ou MGT (IC à 95 %)	N	% ou MGT (IC à 95 %)		
	MGT hSBA	121 0	50,9 (47,0 ; 55,2)	393	4,4 (4,2 ; 4,6)	170 3	47,6 (44,2 ; 51,3)	577	4,8 (4,6 ; 5,1)
Composite⁽²⁾									
Avant la 1 ^{re} vaccination		108 8	1,1 (0,6 ; 1,9)	354	2,0 (0,8 ; 4,0)	161 2	7,3 (6,0 ; 8,6)	541	6,1 (4,2 ; 8,5)
Après la 3 ^e dose		117 0	83,5 (81,3 ; 85,6)	353	2,8 (1,4 ; 5,1)	166 4	84,9 (83,1 ; 86,6)	535	7,5 (5,4 ; 10,0)

Abréviations : MGT = moyenne géométrique des titres ; hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; VHA = vaccin contre le virus de l'hépatite A.

⁽¹⁾ Une multiplication par un facteur ≥ 4 est définie comme suit : (i) un titre hSBA $\geq 1:16$ pour les sujets présentant un titre hSBA initial $< 1:4$. (ii) Quatre fois le seuil de 1:8 ou 1:16 ou quatre fois le titre hSBA initial, selon le plus élevé des deux, pour les sujets présentant un titre hSBA initial $\geq 1:4$.

⁽²⁾ Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite $\geq 1:8$ ou 1:16 pour les quatre souches de référence combinées.

Au cours des études B1971009 et B1971016, la proportion des sujets ayant atteint un titre hSBA $\geq 1:8$ (variants A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) ou 1:16 (variants A06, A12, A19) contre les 10 souches test supplémentaires après 3 doses de Trumenba, administrées selon un schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois, a été déterminée. Dans les deux études, la majorité des sujets, allant de 71,3 % à 99,3 % pour les 6 souches fHbp de la sous-famille A et de 77,0 % à 98,2 % pour les 4 souches fHbp de la sous-famille B, ont atteint un titre hSBA $\geq 1:8$ ou 16, en cohérence avec les résultats observés avec les 4 souches de référence.

Dans l'étude B1971012, une étude de Phase II menée chez des sujets âgés de 11 à 18 ans en Europe, les titres hSBA après la fin de deux schémas vaccinaux en 3 doses (0, 1 et 6 mois et 0, 2 et 6 mois) et d'un schéma vaccinal en 2 doses (0 et 6 mois) ont été déterminés contre les 4 souches de référence. Un mois après la troisième dose, des réponses immunitaires robustes et larges similaires ont été observées pour les deux schémas vaccinaux en 3 doses, avec 86,1 % à 99,4 % des sujets ayant atteint des titres hSBA $\geq 1:8$ ou 16 et 74,6 % à 94,2 % ayant eu une multiplication par un facteur 4 du titre hSBA. Un mois après la fin du schéma vaccinal en 2 doses (0 et 6 mois), 77,5 % à 98,4 % des sujets ont atteint des titres hSBA $\geq 1:8$ ou 16 et 65,5 % à 90,4 % ont eu une multiplication par un facteur 4 du titre hSBA.

L'étude B1971033 était une étude de suivi, en ouvert, menée chez des sujets précédemment inclus dans une étude principale, notamment l'étude B1971012. Les sujets ont participé à des visites sur plus de 4 ans pour effectuer des prises de sang et ont reçu une dose de rappel de Trumenba environ 4 ans après une primovaccination de 2 ou 3 doses de Trumenba. Les titres hSBA 4 ans après la primovaccination et 26 mois après la dose de rappel pour les sujets inclus dans les Groupe 1 (0, 1 et 6 mois), Groupe 2 (0, 2 et 6 mois) et Groupe 3 (0 et 6 mois) de l'étude principale B1971012 sont présentés dans le tableau 4. Une réponse de rappel mesurée en hSBA a été observée à 1 mois suivant l'administration d'une dose de Trumenba environ 4 ans après une primovaccination de 2 doses (Groupe 3) ou de 3 doses (Groupes 1 et 2).

Tableau 4 : Titres hSBA chez des sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal de 0, 1, 6 mois ; 0, 2 et 6 mois ; et 0 et 6 mois et une dose de rappel 4 ans après la fin de la primovaccination (étude B1971033).

Sousch e	Temps d'évaluation	Groupes vaccinés de l'étude principale B1971012 (selon la randomisation)									
		0, 1 et 6 mois			0, 2 et 6 mois			0 et 6 mois			
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	
A22	Après la primovaccination	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 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)
	Après la dose de rappel	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽²⁾	34	73,5 (55,6 ; 87,1)	34,7 (23,0 ; 52,4)	42	61,9 (45,6 ; 76,4)	27,1 (18,6 ; 39,6)
A56	Après la primovaccination	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 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)
	Après la dose de rappel	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽²⁾	29	82,8 (64,2 ; 94,2)	37,8 (21,3 ; 67,2)	40	57,5 (40,9 ; 73,0)	16,0 (9,9 ; 25,8)
B24	Après la primovaccination	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 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)
	Après la dose de rappel	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽²⁾	33	78,8 (61,1 ; 91,0)	24,4 (16,1 ; 36,8)	42	59,5 (43,3 ; 74,4)	14,5 (9,9 ; 21,3)

Tableau 4 : Titres hSBA chez des sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal de 0, 1, 6 mois ; 0, 2 et 6 mois ; et 0 et 6 mois et une dose de rappel 4 ans après la fin de la primovaccination (étude B1971033).

Souche	Temps d'évaluation	Groupes vaccinés de l'étude principale B1971012 (selon la randomisation)									
		0, 1 et 6 mois			0, 2 et 6 mois			0 et 6 mois			
		N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	
B44	Après la primovaccination	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 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)
	Après la dose de rappel	Mois 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)
		Mois 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)
		Mois 26	0	NE ⁽²⁾	NE ⁽²⁾	33	66,7 (48,2 ; 82,0)	16,0 (10,4 ; 24,7)	43	62,8 (46,7 ; 77,0)	13,6 (9,8 ; 18,9)
Composite⁽³⁾											
	Après la primovaccination	Mois 1	57	80,7 (68,1 ; 90,0)	NE	55	87,3 (75,5 ; 94,7)	NE	57	77,2 (64,2 ; 87,3)	NE
		Mois 12	55	10,9 (4,1 ; 22,2)	NE	51	13,7 (5,7 ; 26,3)	NE	49	20,4 (10,2 ; 34,3)	NE
		Mois 48	51	19,6 (9,8 ; 33,1)	NE	53	30,2 (18,3 ; 44,3)	NE	61	9,8 (3,7 ; 20,2)	NE
	Après la dose de rappel	Mois 1	56	100 (93,6 ; 100,0)	NE	55	100,0 (93,5 ; 100,0)	NE	59	91,5 (81,3 ; 97,2)	NE
		Mois 12	53	52,8 (38,6 ; 66,7)	NE	48	64,6 (49,5 ; 77,8)	NE	57	61,4 (47,6 ; 74,0)	NE
		Mois 26	0	NE ⁽²⁾	NE	27	48,1 (28,7 ; 68,1)	NE	36	44,4 (27,9 ; 61,9)	NE

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; NE = non évalué ; MGT = moyenne géométrique des titres.

⁽¹⁾ Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.

⁽²⁾ Les sujets n'ont pas fait l'objet d'un suivi au-delà de 12 mois après la dose de rappel.

⁽³⁾ Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite ≥ 1:8 ou 1:16 pour les quatre souches de référence combinées.

Les échantillons de sérum ont été analysés simultanément dans le cadre de la même campagne sérologique pour tous les temps d'évaluation, à l'exception du temps d'évaluation de 12 mois après la dose de primovaccination pour lequel les résultats proviennent de l'analyse intermédiaire.

Immunogénicité chez les populations particulières

Personnes âgées de 10 ans et plus présentant un déficit en complément ou un dysfonctionnement de la rate

L'étude B1971060 était une étude de phase IV au cours de laquelle 53 participants âgés de 10 ans et plus présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique (N = 51) ou un déficit en complément (N = 2) ont reçu Trumenba aux mois 0 et 6. Les données de sécurité et d'immunogénicité ont été comparées à des données historiques issues de 53 patients-témoins en bonne santé, d'âge et de sexe

identiques, ayant reçu Trumenba selon le même schéma. Les proportions de sujets présentant des titres hSBA \geq 1:8 ou 1:16 par rapport aux 4 souches de référence testées après 2 doses de Trumenba 1 mois après la seconde dose de vaccin sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Titres hSBA chez les sujets immunodéprimés âgés de 10 ans et plus recevant Trumenba selon le schéma vaccinal de 0 et 6 mois pour les souches de référence 1 mois après la 2^e dose (étude B1971060), par rapport à la population témoin (étude B1971057)								
Souche	Étude B1971060 (sujets immunodéprimés âgés de 10 ans et plus)				Étude B1971057 (patients-témoins historiques, en bonne santé, d'âge et de sexe identiques) ⁽¹⁾			
	Avant la 1^{re} vaccination		1 mois après la 2^e dose		Avant la 1^{re} vaccination		1 mois après la 2^e dose	
	N	% \geq 1:8⁽²⁾ (IC à 95 %)	N	% \geq 1:8⁽²⁾ (IC à 95 %)	N	% \geq 1:8⁽²⁾ (IC à 95 %)	N	% \geq 1:8⁽²⁾ (IC à 95 %)
A22	43	32,6 (19,1 ; 48,5)	44	75,0 (59,7 ; 86,8)	42	31,0 (17,6 ; 47,1)	43	95,3 (84,2 ; 99,4)
A56	43	25,6 (13,5 ; 41,2)	44	90,9 (78,3 ; 97,5)	43	23,3 (11,8 ; 38,6)	44	100,0 (92,0 ; 100,0)
B24	42	2,4 (0,1 ; 12,6)	44	70,5 (54,8 ; 83,2)	43	23,3 (11,8 ; 38,6)	44	81,8 (67,3 ; 91,8)
B44	43	9,3 (2,6 ; 22,1)	43	79,1 (64,0 ; 90,0)	44	11,4 (3,8 ; 24,6)	42	92,9 (80,5 ; 98,5)

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; N = nombre de participants présentant des titres hSBA valides et déterminés pour la souche concernée.
⁽¹⁾ La population témoin en bonne santé incluait des sujets âgés de 10 à 25 ans.
⁽²⁾ Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.

Immunogénicité chez les sujets âgés de 1 à 9 ans

L'immunogénicité de Trumenba (schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois) chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 à 9 ans a été évaluée dans 2 études de Phase II. Un mois après la fin du schéma, 81,4 % à 100 % des sujets ont obtenu un seuil de titre hSBA défini contre les quatre souches de référence de méningocoque (hSBA \geq 1:16 pour A22 ; \geq 1:8 pour A56, B24 et B44), contre 0,4 % à 6,5 % initialement.

Les données sur la persistance après la fin de la primovaccination chez les nourrissons âgés de 1 à moins de 2 ans indiquent que 12,4 %, 59,1 %, 10,3 % et 40,4 % des sujets à 6 mois et 3,7 %, 22,8 %, 3,7 % et 12,5 % des sujets à 24 mois après la fin du schéma ont maintenu des titres hSBA \geq 1:8 ou 1:16 contre les souches de référence A22, A56, B24 et B44, respectivement. Une réponse immunitaire anamnestique a été observée lorsque ces enfants ont reçu une dose de rappel environ 24 mois après la fin de la primovaccination à l'âge de 3 à 5 ans, 92,6 % à 100,0 % obtenant des titres hSBA \geq 1:8 ou 1:16 contre les 4 souches de référence.

Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, 6 mois après la fin du schéma vaccinal, 32,5 %, 82,4 %, 15,5 % et 10,4 % des enfants ont maintenu des titres hSBA \geq 1:8 ou 1:16 contre les souches de référence respectivement A22, A56, B24 et B44. Il n'existe pas de données sur la persistance au-delà de 6 mois ou sur la dose de rappel dans ce groupe d'âge.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation chez les enfants âgés de 1 à 9 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Histidine
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables
Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger Trumenba avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Les seringues doivent être conservées au réfrigérateur, horizontalement, afin de réduire le temps de redispersion.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un adaptateur Luer Lock en plastique, d'un bouchon-piston en caoutchouc chlorobutyle et d'un protège-embout en caoutchouc bromobutyle isoprène synthétique avec un capuchon de protection en plastique rigide, avec ou sans aiguille. Le protège-embout et le bouchon-piston de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Boîtes de 1, 5 et 10 seringues préremplies, avec ou sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pendant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant clair peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant utilisation, la seringue préremplie doit être agitée vigoureusement afin de garantir l'obtention d'une suspension blanche homogène.

Ne pas utiliser le vaccin si le contenu ne peut pas être remis en suspension.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 mai 2017
Date du dernier renouvellement : 25 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Ou

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
S-645 41 Strängnäs
Suède

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

• **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de 1, 5 et 10 seringues préremplies ; avec ou sans aiguille(s).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trumenba suspension injectable en seringue préremplie
vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

fHbp de la sous-famille A et B de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B 60 microgrammes de
chaque

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, histidine, eau pour préparations injectables, phosphate d'aluminium et
polysorbate 80 (E433).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 seringue unidose (0,5 ml) préremplie avec aiguille
1 seringue unidose (0,5 ml) préremplie sans aiguille
5 seringues unidoses (0,5 ml) préremplies avec aiguilles
5 seringues unidoses (0,5 ml) préremplies sans aiguilles
10 seringues unidoses (0,5 ml) préremplies avec aiguilles
10 seringues unidoses (0,5 ml) préremplies sans aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Bien agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Les seringues doivent être conservées au réfrigérateur, horizontalement, afin de réduire le temps de redispersion.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1187/001 – boite d'1 seringue avec aiguille fournie

EU/1/17/1187/002 – boite d'1 seringue sans aiguille

EU/1/17/1187/003 – boite de 5 seringues avec aiguilles fournies

EU/1/17/1187/004 – boite de 5 seringues sans aiguille

EU/1/17/1187/005 – boite de 10 seringues avec aiguilles fournies

EU/1/17/1187/006 – boite de 10 seringues sans aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de la seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trumenba suspension injectable
vaccin méningococcique B
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Bien agiter avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Trumenba suspension injectable en seringue préremplie vaccin méningococcique de groupe B (recombinant, adsorbé)

Veuillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant ne receviez ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit, à vous ou à votre enfant.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Trumenba et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Trumenba
3. Comment Trumenba est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trumenba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trumenba et dans quels cas est-il utilisé

Trumenba est un vaccin indiqué dans la prévention des maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B et destiné à être utilisé chez les personnes âgées de 10 ans ou plus. Il s'agit d'un type de bactérie pouvant provoquer des infections graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital, telles que la méningite (inflammation des membranes recouvrant le cerveau et la moelle épinière) et la septicémie (empoisonnement du sang).

Le vaccin contient 2 composants importants provenant de la surface de la bactérie.

Le vaccin agit en aidant l'organisme à fabriquer des anticorps (les défenses naturelles de l'organisme) vous protégeant, vous ou votre enfant, contre cette infection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Trumenba

Trumenba ne doit pas être administré

- si vous ou votre enfant êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant la vaccination par Trumenba.

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ou votre enfant :

- présentez une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Si tel est le cas, la vaccination sera reportée. La présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas nécessiter le report de la vaccination, mais vous devez néanmoins en informer votre médecin.
- avez des problèmes de saignement ou si vous présentez facilement des ecchymoses (« bleus »).
- avez un système immunitaire affaibli qui vous empêche, vous ou votre enfant, de tirer tous les bénéfices liés à l'utilisation de Trumenba.

- avez eu un problème, quel qu'il soit, après l'administration d'une dose de Trumenba, tel qu'une réaction allergique ou des problèmes de respiration.

Un évanouissement, une sensation d'évanouissement ou d'autres réactions en rapport avec le stress peuvent survenir comme réaction à une injection avec une aiguille. Si vous avez déjà ressenti ces effets dans une situation comparable, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Autres médicaments et Trumenba

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous ou votre enfant utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez récemment reçu tout autre vaccin.

Trumenba peut être administré en même temps avec tous les composants vaccinaux suivants : tétanos, diphtérie, coqueluche, poliovirus, papillomavirus et méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y.

L'administration de Trumenba en même temps que d'autres vaccins que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins vous sont administrés simultanément.

Si vous prenez des traitements qui affectent votre système immunitaire (tels que radiothérapie, corticostéroïdes ou certains types de chimiothérapies anticancéreuses), il est possible que vous ne puissiez pas tirer tous les bénéfices liés à l'utilisation de Trumenba.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de Trumenba. Votre médecin peut néanmoins toujours recommander la vaccination avec Trumenba si vous êtes exposée à un risque d'infection méningococcique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trumenba n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Néanmoins, certains des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » peuvent vous affecter temporairement. Si cela se produit, attendez que les effets se dissipent avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Trumenba contient du polysorbate 80

Ce vaccin contient 0,018 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez déjà présenté une allergie.

Trumenba contient du sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Trumenba est-il administré

Trumenba sera administré ou sera administré à votre enfant par un médecin, un pharmacien ou un(e) infirmier/ère. Il sera injecté dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Il est important de suivre les instructions de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère afin que vous ou votre enfant receviez toutes les injections.

Personnes à partir de l'âge de 10 ans

- Vous ou votre enfant recevrez deux injections du vaccin, la seconde injection étant administrée 6 mois après la première injection ;
ou
- Vous ou votre enfant recevrez deux injections du vaccin, administrées à au moins 1 mois d'intervalle et une troisième injection sera administrée au moins 4 mois après la deuxième injection.
- Une dose de rappel peut vous être administrée, à vous ou à votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque Trumenba vous est administré ou est administré à votre enfant, les effets indésirables suivants peuvent survenir :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Rougeur, gonflement et douleur au site d'injection
- Maux de tête
- Diarrhée
- Nausées
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires
- Frissons
- Fatigue

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions allergiques

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trumenba

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Les seringues doivent être conservées au réfrigérateur, horizontalement, afin de réduire le temps de redispersion.

Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trumenba

Une dose (0,5 ml) contient :

Substances actives :

fHbp de la sous-famille A ^{1,2,3} de <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B	60 microgrammes
fHbp de la sous-famille B ^{1,2,3} de <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B	60 microgrammes

¹ Lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H)

² Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique d'ADN recombinant

³ Adsorbée sur du phosphate d'aluminium (0,25 milligramme d'aluminium par dose)

Autres composants :

Chlorure de sodium (voir rubrique 2 **Trumenba contient du sodium**), histidine, eau pour préparations injectables et polysorbate 80 (E433, voir rubrique 2 **Trumenba contient du polysorbate 80**).

Comment se présente Trumenba et contenu de l'emballage extérieur

Trumenba est une suspension injectable blanche, présentée en seringue préremplie.

Boîtes de 1, 5 et 10 seringues préremplies, avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant responsable de la libération des lots :
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Tel.: +359 2 970 4333

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: + 420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia
Pfizer s.r.l
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL Pfizer, podružnica za
svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Pendant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant clair peuvent être observés.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin.

Avant utilisation, agiter vigoureusement pour obtenir une suspension blanche homogène.

Trumenba ne doit être administré que par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intravasculaire ou sous-cutanée.

Trumenba ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

En cas d'administration simultanée avec d'autres vaccins, Trumenba doit être injecté dans des sites distincts.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.