

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trumenba suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Meningokokken groep B-vaccin (recombinant, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Neisseria meningitidis serogroep B fHbp subfamilie A^{1,2,3} 60 microgram

Neisseria meningitidis serogroep B fHbp subfamilie B^{1,2,3} 60 microgram

¹ Recombinant gelipideerd fHbp (factor H-bindend eiwit)

² Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door recombinant-DNA-techniek

³ Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,25 milligram aluminium per dosis)

Hulpstoffen met bekend effect

Trumenba bevat 0,018 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 0,5 ml. Dit komt overeen met 0,035 mg/ml polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Witte vloeibare suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trumenba is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 10 jaar en ouder ter voorkoming van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B.

Zie rubriek 5.1 voor informatie over de immuunrespons tegen specifieke serogroep B-stammen.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire series

2 doses: (elk van 0,5 ml) die met een interval van 6 maanden worden toegediend (zie rubriek 5.1).

3 doses: 2 doses (elk van 0,5 ml) die met een interval van ten minste 1 maand worden toegediend, gevolgd door een derde dosis die ten minste 4 maanden na de tweede dosis wordt toegediend (zie rubriek 5.1).

Booster dosis

Na elk doseringsschema kan een boosterdosis worden gegeven bij personen bij wie de kans op een invasieve meningokokkenziekte blijvend aanwezig is (zie rubriek 5.1).

Overige pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Trumenba bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over zuigelingen worden beschreven in rubriek 4.8 en die voor kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 9 jaar worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven aangezien de gegevens beperkt zijn.

Trumenba mag niet worden gebruikt bij zuigelingen in de leeftijd van 2 tot en met 6 maanden vanwege veiligheidsproblemen (zie rubriek 4.8).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intramusculaire injectie. De injectie wordt bij voorkeur toegediend in de deltaspier van de bovenarm.

Voor instructies over de hantering van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de onderlinge uitwisselbaarheid van Trumenba en andere meningokokken groep B-vaccins om de vaccinatieserie te voltooien.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Er dient altijd een passende medische behandeling en toezicht voorhanden te zijn, mocht zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoen.

Syncope

Net als bij andere injecteerbare vaccins kan syncope (flauwvallen) optreden bij toediening van Trumenba. Er dienen procedures te zijn ingesteld om letsel door flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige acute ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, dient echter niet te leiden tot uitstel van vaccinatie.

Intramusculaire injecties

Trumenba mag niet intraveneus, intradermaal of subcutaan toegediend worden.

Trumenba dient niet te worden gegeven aan personen met trombocytopenie of een bloedstillingsstoornis die een contra-indicatie voor intramusculaire injectie vormt, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico van toediening.

Gewijzigde immunocompetentie

Immuungecompromitteerde personen, onder wie personen die immunosuppressiva gebruiken, kunnen een verlaagde immuunrespons op Trumenba hebben. Er zijn gegevens over immunogeniciteit beschikbaar bij personen met complementdeficiënties of miltdisfunctie (zie rubriek 5.1).

Personen met familiale complementdeficiënties (bijv. C5- of C3-deficiënties) en personen die behandelingen ondergaan die terminale complementactivatie remmen (bijv. eculizumab) hebben een verhoogd risico op invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B, zelfs als zij antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met Trumenba.

Bescherming tegen meningokokkenziekte

Zoals dat voor alle vaccins geldt, biedt Trumenba mogelijk geen volledige bescherming bij alle gevaccineerde personen.

Beperkingen van klinische onderzoeken

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Trumenba bij personen in de leeftijd van 40 tot en met 65 jaar en er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Trumenba bij personen ouder dan 65 jaar.

Hulpstoffen

Dit vaccin bevat polysorbaat 80 (zie rubriek 2). Polysorbaat 80 kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Personen die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit vaccin in wezen natriumvrij is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Trumenba kan gelijktijdig worden toegediend met de volgende vaccins: tetanustoxoïd, gereduceerd difterietoxoïd, acellulair pertussis- en geïnactiveerd poliovirusvaccin (Tdap-IPV), quadrivalent humaan papillomavirusvaccin (HPV4), meningokokken serogroepen A, C, W, Y conjugaatvaccin (MenACWY) en tetanustoxoïd, gereduceerd difterietoxoïd en acellulair pertussis geadsorbeerd vaccin (Tdap).

Indien gelijktijdig gegeven met andere vaccins, dient Trumenba toegediend te worden op een aparte injectieplaats.

Trumenba mag niet gemengd worden met andere vaccins in dezelfde spuit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Trumenba bij zwangere vrouwen. Het mogelijke risico voor zwangere vrouwen is niet bekend. Bij een duidelijk risico op blootstelling aan meningokokkeninfectie dient de vaccinatie echter niet te worden onthouden.

Uit reproductieonderzoeken bij vrouwelijke konijnen is geen bewijs gebleken voor een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid of schade aan de foetus door Trumenba.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Trumenba in de moedermelk wordt uitgescheiden. Trumenba dient tijdens de borstvoeding uitsluitend te worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid van vrouwen (zie rubriek 5.3).

Er is niet onderzocht of Trumenba de vruchtbaarheid van mannen verstoort.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trumenba heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8 kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het gepresenteerde veiligheidsprofiel is gebaseerd op een analyse van ongeveer 17.000 proefpersonen (1 jaar en ouder) die zijn gevaccineerd met ten minste 1 dosis Trumenba in voltooide klinische onderzoeken.

Bij de meer dan 16.000 onderzochte proefpersonen van ≥ 10 jaar waren de bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen hoofdpijn, diarree, misselijkheid, spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid, koude rillingen en pijn, zwelling en roodheid op de injectieplaats.

Bij 301 proefpersonen van 15 tot 23 jaar oud waren de bijwerkingen na boostervaccinatie vergelijkbaar met de bijwerkingen tijdens de primaire Trumenba-vaccinatieserie ongeveer 4 jaar eerder.

Lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen die in klinische onderzoeken bij proefpersonen in de leeftijd van 10 jaar en ouder zijn gemeld, staan in aflopende volgorde van frequentie en ernst gerangschikt.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Allergische reacties*

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Diarree; misselijkheid

Vaak: Braken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Spierpijn (myalgie); gewrichtspijn (artralgie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Koude rillingen; moeheid; roodheid (erytheem), zwelling (induratie) en injectieplaatspijn

Vaak: Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pyrexie)

*Gemeld in de postmarketingperiode. Omdat deze reactie werd afgeleid van spontane meldingen, kon de frequentie niet worden vastgesteld en wordt deze dus als niet bekend beschouwd.

Pediatrische patiënten van < 10 jaar oud

Kinderen/peuters

In een onderzoek met 294 kinderen van 2 tot en met 9 jaar oud kwamen de volgende bijwerkingen voor met de frequentie zeer vaak ($\geq 1/10$): hoofdpijn, diarree, braken, spierpijn, gewrichtspijn, koorts, vermoeidheid en pijn, zwelling en roodheid op de injectieplaats. Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) werd gemeld bij 24,5% van de proefpersonen.

In een onderzoek met 220 peuters van 1 tot < 2 jaar oud kwamen de volgende bijwerkingen voor met de frequentie zeer vaak ($\geq 1/10$): suf voelen, prikkelbaarheid, verlies van of verminderde eetlust, koorts en pijn, zwelling en roodheid op de injectieplaats. Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) werd gemeld bij 37,3% van de proefpersonen.

In klinische onderzoeken kwam koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) vaker voor naarmate de leeftijd van de proefpersoon afnam. De koorts volgde na vaccinatie een voorspelbaar patroon: de koorts begon binnen 2 tot 4 dagen, duurde 1 dag en was licht tot matig van ernst. De frequentie en ernst van de koorts leken af te nemen bij opeenvolgende Trumenba-vaccinaties.

Boostervaccinatie bij kinderen

Bij 147 proefpersonen van 3 tot 5 jaar oud waren de bijwerkingen na boostervaccinatie vergelijkbaar met de bijwerkingen tijdens de primaire Trumenba-vaccinatieserie ongeveer 2 jaar eerder.

Zuigelingen jonger dan 1 jaar

In een onderzoek met 115 zuigelingen van 2 maanden en 48 zuigelingen van 6 maanden oud die Trumenba of een onderzoekscombinatie meningokokkenvaccin met Trumenba kregen, samen toegediend met vaccins die voor deze leeftijdsgroep zijn goedgekeurd, traden de volgende bijwerkingen op met een frequentie van zeer vaak ($\geq 1/10$): suf voelen, prikkelbaarheid, verlies van of verminderde eetlust, koorts en pijn, zwelling en roodheid op de injectieplaats.

Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) werd gemeld bij 74% van de proefpersonen, waarbij 69% van de proefpersonen (33 van de 48) in de leeftijd van 6 maanden koorts meldde en 76% van de proefpersonen (87 van de 115) in de leeftijd van 2 maanden. Koorts $> 38,9^{\circ}\text{C}$ - $40,0^{\circ}\text{C}$ kwam zeer vaak voor (12,0-25,0%) in beide leeftijdsgroepen, ondanks het gebruik van paracetamol. De frequentie en ernst van de koorts namen niet af met de tweede vaccinatie bij de jongste zuigelingen.

Het onderzoek werd beëindigd omdat twee zuigelingen van 2 maanden oud koorts ontwikkelden (respectievelijk $39,3^{\circ}\text{C}$ en 39°C) na de eerste vaccinatie die, ondanks het gebruik van antipyretica, leidde tot medische zorg en onderzoek, waaronder lumbaalpunctie. Analyse van cerebrospinale vloeistof (CSV) toonde pleiocytose aan zonder positieve microbiologische testresultaten bij 1 zuigeling. Beide gevallen werden behandeld als veronderstelde infecties. De symptomen verdwenen bij beide zuigelingen. Uit postmarketinggegevens kwamen nog 3 gevallen naar voren waarin zuigelingen van 1 tot 3 maanden koorts kregen die leidde tot medische zorg en onderzoek, waaronder

lumbaalpunctie 1 dag na toediening van Trumenba. CSV-analyse toonde in 2 gevallen geen pleiocytose aan en in 1 geval pleiocytose zonder positief microbiologisch testresultaat.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering is beperkt. In het geval van overdosering wordt controle van de vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, ATC-code: J07AH09

Werkingsmechanisme

Trumenba is een vaccin dat is samengesteld uit 2 varianten van recombinante gelipideerd factor H-bindende eiwit (fHbp). Het fHbp is te vinden op het oppervlak van meningokokkenbacteriën en helpt bacteriën om de afweer van de gastheer te ontwijken. De fHbp-varianten segregeren in 2 immunologisch verschillende subfamilies, A en B, en meer dan 96% van de meningokokken serogroep B-isolaten in Europa brengen op het oppervlak van de bacterie fHbp-varianten van een van beide subfamilies tot expressie.

Immunisatie met Trumenba, dat een fHbp-variant bevat van zowel subfamilie A als B beoogt de aanmaak te stimuleren van bactericide antistoffen die het door de meningokokken tot expressie gebrachte fHbp herkennen. De *Meningococcal Antigen Surface Expression* (MEASURE) assay is ontwikkeld om het niveau van de fHbp-oppervlakte-expressie te koppelen aan het doden van meningokokken serogroep B-stammen in bactericide-assays met humaan serum complement (hSBA's). Uit een onderzoek met meer dan 2.150 verschillende invasieve meningokokken serogroep B-isolaten die van 2000-2014 in zeven Europese landen, de VS en Canada werden verzameld, bleek dat meer dan 91% van alle meningokokken serogroep B-isolaten voldoende fHbp-gehaltes tot expressie brachten om gevoelig te zijn voor het bacteriedodende effect van de door het vaccin geïnduceerde antistoffen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Trumenba is niet beoordeeld door middel van klinisch onderzoek. De werkzaamheid van het vaccin is afgeleid door de inductie van bactericide antistofresponsen tegen 4 meningokokken serogroep B-teststammen in het serum aan te tonen (zie de rubriek 'Immunogeniciteit'). De 4 teststammen brengen fHbp-varianten tot expressie die de 2 subfamilies (A en B) vertegenwoordigen die, als ze samen worden genomen, representatief zijn voor de meningokokken serogroep B-stammen die invasieve ziekte veroorzaken.

Immunogeniciteit

De bescherming tegen invasieve meningokokkenziekte wordt tot stand gebracht door een bactericide antistofrespons tegen bacteriële oppervlakteantigenen in serum. De bactericide antistoffen werken samen met het humaan complement om de meningokokken te doden. Dit proces is *in-vitro* gemeten met een hSBA voor meningokokken serogroep B. Een hSBA-titer $\geq 1:4$ wordt als beschermend tegen meningokokkenziekte verondersteld. In de immunogeniciteitsanalyse van Trumenba werd een conservatievere grenswaarde voor de hSBA-titer van $\geq 1:8$ of $1:16$ toegepast, afhankelijk van de hSBA-stam.

De dekking van het vaccin werd onderzocht met vier primaire representatieve teststammen uit meningokokken serogroep B: twee stammen die fHbp van subfamilie A tot expressie brengen (varianten A22 en A56) en twee stammen die fHbp van subfamilie B tot expressie brengen (varianten B24 en B44).

Om de breedte van de aangetoonde dekking van het vaccin te ondersteunen en verder uit te breiden werden nog 10 teststammen uit meningokokken serogroep B gebruikt; hierbij zaten zes stammen die fHbp van subfamilie A tot expressie brengen (varianten A06, A07, A12, A15, A19 en A29) en vier stammen die fHbp van subfamilie B tot expressie brengen (varianten B03, B09, B15 en B16).

Immunogeniciteit bij proefpersonen van 10 jaar en ouder

De immunogeniciteit van Trumenba die in deze rubriek wordt beschreven omvat de resultaten van klinische fase 2- en 3-onderzoeken:

- na het schema met 2 doses (maand 0 en 6) bij proefpersonen van 10 tot 25 jaar in de VS en in Europa (onderzoek B1971057);
- na het schema met 3 doses (maand 0, 2 en 6) bij proefpersonen van 10 tot 25 jaar oud wereldwijd (onderzoeken B1971009 en B1971016) en
- na het schema met 2 doses (maand 0 en 6) en met 3 doses (maand 0, 1-2 en 6) bij proefpersonen van 11 tot 18 jaar in Europa (studie B1971012).

Onderzoek B1971057 is een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd, multicenter fase 3-onderzoek met werkzame controle met proefpersonen van 10 tot 25 jaar oud die in maand 0 en 6 Trumenba kregen (waarbij de eerste dosis samen met MenACWY-CRM werd toegediend) of een pentavalent meningokokken-onderzoeksvaccin in maand 0 en 6. In totaal kregen 1.057 proefpersonen Trumenba en 543 proefpersonen het controle-onderzoeksvaccin. De hSBA-titers voor primaire teststammen worden weergegeven in tabel 1. In tabel 2 worden de hSBA-titers tegen de 10 extra teststammen weergegeven. Deze titers geven ondersteuning en uitbreiding van de breedte van de dekking van het vaccin die werd aangetoond door de 4 representatieve primaire stammen.

Tabel 1: hSBA-titers bij proefpersonen van 10 tot 25 jaar die Trumenba kregen volgens een schema met doses in maand 0 en 6 voor primaire stammen 1 maand na dosis 2 (onderzoek B1971057)

	$\geq$ viervoudige stijging ⁽¹⁾		Titer $\geq 1:8^{(2)}$		GMT ⁽³⁾	Samengesteld ⁽⁴⁾			
						Pre-vaccinatie 1		Post-dosis 2	
Stam	N	% (95%-BI)	N	% (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	% (95%-BI)	N	% (95%-BI)
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)				

Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer; hSBA = bactericide assay met humaan serum complement;

⁽¹⁾ Een $\geq$ viervoudige stijging is gedefinieerd als (i) een hSBA-titer $\geq 1:16$ voor proefpersonen met in de uitgangssituatie een hSBA-titer $< 1:4$. (ii) viermaal de grenswaarde van $1:8$ of $1:16$ of viermaal de hSBA-titer in de uitgangssituatie, welke van de twee het hoogst is voor proefpersonen met in de uitgangssituatie een hSBA-titer $\geq 1:4$.

⁽²⁾ De grenswaarde voor de titer was voor alle stammen $1:8$; behalve voor stam A22, daarvoor was de grenswaarde $1:16$.

⁽³⁾ De N voor GMT is dezelfde als die is weergegeven in de voorgaande kolom met titer $\geq 1:8$ of $1:16$.

⁽⁴⁾ Het percentage proefpersonen met een samengestelde hSBA-titer $\geq 1:8$ of $1:16$, gecombineerd voor alle vier de primaire stammen.

Tabel 2: hSBA-titers bij proefpersonen van 10 tot 25 jaar die Trumenba kregen volgens een schema met doses in maand 0 en 6 voor extra stammen 1 maand na dosis 2 (onderzoek B1971057)

	N	% titer $\geq 1:8^{(1)}$	(95%-BI)
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

Afkorting: hSBA = bactericide assay met humaan serum complement;

⁽¹⁾ De grenswaarde voor de titer was voor alle stammen $1:8$, behalve voor stammen A06, A12 en A19, daarvoor was de grenswaarde $1:16$.

Onderzoek B1971009 was een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, voor de waarnemer geblindeerd, multicenter fase 3-onderzoek met proefpersonen van 10 tot 18 jaar oud die 1 van de 3 lots Trumenba kregen of het actieve controle hepatitis A-virus (HAV) -vaccin/zoutoplossing (controle). In totaal kregen 2.693 proefpersonen ten minste 1 dosis Trumenba en 897 proefpersonen kregen ten minste 1 dosis HAV-vaccin/zoutoplossing. Het onderzoek onderzocht de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en demonstratie van produceerbaarheid van 3 lots Trumenba toegediend in een schema van 0, 2 en 6 maanden. De hSBA-titers voor primaire teststammen waargenomen na de derde dosis in lot 1 en de controle staan vermeld in tabel 3. De resultaten van lot 2 en 3 worden hier niet gepresenteerd, aangezien er slechts twee representatieve stammen werden beoordeeld. Voor lot 2 en 3 werden vergelijkbare resultaten waargenomen als voor lot 1.

Onderzoek B1971016 was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, voor de waarnemer geblindeerd, multicenter fase 3-onderzoek waarin proefpersonen van 18 tot 25 jaar werden toegewezen aan het krijgen van ofwel Trumenba in maand 0, 2 en 6 of een zoutoplossing in maand 0, 2 en 6, in een verhouding van 3:1. In totaal kregen 2.471 proefpersonen Trumenba en 822 een zoutoplossing. De hSBA-titers voor primaire teststammen waargenomen na de derde dosis worden gepresenteerd in tabel 3.

Tabel 3. hSBA-titers bij proefpersonen van 10 tot 25 jaar 1 maand na dosis 3 van Trumenba of de controle, gegeven in een schema van 0, 2 en 6 maanden voor primaire stammen (onderzoek B1971009 en onderzoek B1971016)									
		Onderzoek B1971009 (Leeftijd 10-18 jaar)				Onderzoek B1971016 (Leeftijd 18-25 jaar)			
		Trumenba		HAV/zoutoplossing		Trumenba		Zoutoplossing	
Stam		N	% of GMT (95%-BI)	N	% of GMT (95%-BI)	N	% of GMT (95%-BI)	N	% of GMT (95%-BI)
A22	≥ 4-voudige stijging⁽¹⁾	1225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)
	hSBA ≥ 1:16	1266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	hSBA GMT	1266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1714	74,3 (70,2; 78,6)	577	13,2 (12,4; 14,1)
A56	≥ 4-voudige stijging⁽¹⁾	1128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)
	hSBA ≥ 1:8	1229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
	hSBA GMT	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	≥ 4-voudige stijging⁽¹⁾	1235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)
	hSBA ≥ 1:8	1250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	hSBA GMT	1250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
B44	≥ 4-voudige stijging⁽¹⁾	1203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)
	hSBA ≥ 1:8	1210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)
	hSBA GMT	1210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)
Samengesteld⁽²⁾									
Pre-vaccinatie 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)
Na dosis 3		1170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)
Afkortingen: GMT = geometrisch gemiddelde titer; hSBA = bactericide assay met humaan serum complement; HAV = hepatitis A-virusvaccin.									
⁽¹⁾ Een ≥ viervoudige stijging is gedefinieerd als (i) een hSBA-titer ≥ 1:16 voor proefpersonen met in de uitgangssituatie een hSBA-titer < 1:4. (ii) viermaal de grenswaarde van 1:8 of 1:16, of viermaal de hSBA-titer in de uitgangssituatie, welke van de twee het hoogst is voor proefpersonen met in de uitgangssituatie een hSBA-titer ≥ 1:4.									
⁽²⁾ Het percentage proefpersonen met een samengestelde hSBA-titer ≥ 1:8 of 1:16, gecombineerd voor alle vier de primaire stammen.									

In onderzoeken B1971009 en B1971016 werd het percentage proefpersonen dat na 3 doses Trumenba, toegediend in een schema van 0, 2, 6 maanden, een hSBA-titer ≥ 1:8 (varianten A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) of 1:16 (varianten A06, A12, A19) bereikte tegen de 10 extra teststammen bepaald. In

de twee onderzoeken bereikten de meeste proefpersonen, variërend van 71,3% tot 99,3% voor de 6 stammen met fHbp van subfamilie A en 77,0% tot 98,2% voor de 4 stammen met fHbp van subfamilie B, hSBA-titers $\geq 1:8$ of $1:16$, hetgeen consistent was met de resultaten die werden waargenomen met de 4 primaire teststammen.

In onderzoek B1971012, een fase 2-onderzoek met proefpersonen van 11 tot 18 jaar in Europa, werden hSBA-titers bepaald na twee schema's met 3 doses (0, 1 en 6 maanden, en 0, 2 en 6 maanden) en een schema met 2 doses (0 en 6 maanden) tegen de 4 primaire teststammen. Eén maand na de derde dosis werden vergelijkbare robuuste en brede immuunresponsen waargenomen voor beide schema's met 3 doses, waarbij 86,1% tot 99,4% een hSBA-titer $\geq 1:8$ of $1:16$ bereikte en 74,6% tot 94,2% een viervoudige stijging van de hSBA-titer bereikte. Eén maand na voltooiing van het schema met 2 doses (0 en 6 maanden) bereikte 77,5% tot 98,4% een hSBA-titer $\geq 1:8$ of $1:16$ en 65,5% tot 90,4% bereikte een viervoudige stijging van de hSBA-titer.

Onderzoek B1971033 was een open-label follow-up onderzoek met proefpersonen die eerder aan een primair onderzoek hebben meegedaan, waaronder onderzoek B1971012. De proefpersonen legden meer dan vier jaar lang bezoeken af voor bloedafnames en kregen ongeveer vier jaar na injectie van de eerste reeks met 2 of 3 doses Trumenba nog een enkelvoudige boosterinjectie Trumenba. hSBA-titers 4 jaar na de eerste reeks en 26 maanden na de boosterinjectie van de proefpersonen die uit groep 1 (schema van 0, 1 en 6 maanden), groep 2 (0, 2 en 6 maanden) en groep 3 (0 en 6 maanden) van primair onderzoek B1971012 kwamen, staan weergegeven in tabel 4. Wanneer ongeveer 4 jaar na een eerste reeks van 2 doses (groep 3) of 3 doses (groep 1 en 2) een dosis Trumenba werd toegediend, werd er na 1 maand een boosterrespons waargenomen zoals gemeten met hSBA.

Tabel 4: hSBA-titers van proefpersonen van 11 tot 18 jaar die Trumenba kregen volgens schema's met doses in maand 0, 1 en 6; maand 0, 2 en 6, en maand 0 en 6, en een boosterinjectie 4 jaar na voltooiing van de primaire reeks (onderzoek B1971033)											
Stam	Tijdstip		Primaire vaccingroepen onderzoek B1971012 (volgens randomisatie)								
			Maand 0, 1 en 6			Maand 0, 2 en 6			Maand 0 en 6		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)
A22	Na primaire dosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 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)
	Na boosterinjectie	maand 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)
		maand 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)
		maand 26	0	NB ⁽²⁾	NB ⁽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	Na primaire dosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 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)
	Na boosterinjectie	maand 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)
		maand 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)

Tabel 4: hSBA-titers van proefpersonen van 11 tot 18 jaar die Trumenba kregen volgens schema's met doses in maand 0, 1 en 6; maand 0, 2 en 6, en maand 0 en 6, en een booster dosis 4 jaar na voltooiing van de primaire reeks (onderzoek B1971033)

Stam			Primaire vaccingroepen onderzoek B1971012 (volgens randomisatie)								
			Maand 0, 1 en 6			Maand 0, 2 en 6			Maand 0 en 6		
			N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)	N	% ≥ 1:8 ⁽¹⁾ (95%-BI)	GMT (95%-BI)
	Tijdstip										
		maand 26	0	NB ⁽²⁾	NB ⁽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	Na primaire dosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 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)
	Na boosterdosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 26	0	NB ⁽²⁾	NB ⁽²⁾	33	78,8 (61,1; 91,0)	24,4 (16,1; 36,8)	42	59,5 (43,3; 74,4)	14,5 (9,9; 21,3)
B44	Na primaire dosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 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)
	Na boosterdosis	maand 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)
		maand 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)
		maand 26	0	NB ⁽²⁾	NB ⁽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)
Samengesteld ⁽³⁾											
	Na primaire dosis	maand 1	57	80,7 (68,1; 90,0)	NB	55	87,3 (75,5; 94,7)	NB	57	77,2 (64,2; 87,3)	NB
		maand 12	55	10,9 (4,1; 22,2)	NB	51	13,7 (5,7; 26,3)	NB	49	20,4 (10,2; 34,3)	NB
		maand 48	51	19,6 (9,8; 33,1)	NB	53	30,2 (18,3; 44,3)	NB	61	9,8 (3,7; 20,2)	NB
	Na boosterdosis	maand 1	56	100 (93,6; 100,0)	NB	55	100,0 (93,5; 100,0)	NB	59	91,5 (81,3; 97,2)	NB
		maand 12	53	52,8 (38,6; 66,7)	NB	48	64,6 (49,5; 77,8)	NB	57	61,4 (47,6; 74,0)	NB
		maand 26	0	NB ⁽²⁾	NB	27	48,1 (28,7; 68,1)	NB	36	44,4 (27,9; 61,9)	NB

Afkortingen: hSBA = bactericide assay met humaan serum complement; NB = niet beoordeeld; GMT = geometrisch gemiddelde titer.

⁽¹⁾ De grenswaarde voor de titer was voor alle stammen 1:8; behalve voor stam A22, daarvoor was de grenswaarde 1:16.

⁽²⁾ Proefpersonen werden na 12 maanden na de booster dosis niet meer gevolgd.

⁽³⁾ Het percentage proefpersonen met een samengestelde hSBA-titer ≥ 1:8 of 1:16, gecombineerd voor alle vier de primaire stammen. In dezelfde serologiecampagne werden gelijktijdig serummonsters voor alle tijdstippen geanalyseerd, behalve het tijdstip 12 maanden na de primaire dosis waarvoor de resultaten van de interimanalyse zijn.

Immunogeniciteit bij speciale populaties

Personen van 10 jaar en ouder met complementdeficiënties of miltdisfunctie

Onderzoek B1971060 was een fase 4-onderzoek waarin 53 deelnemers ≥ 10 jaar met anatomische of functionele asplenie (N=51) of complementdeficiëntie (N=2) Trumenba kregen in maand 0 en 6, en waarin de veiligheid en immunogeniciteit werden vergeleken met historische gegevens van 53 gezonde, qua geslacht en leeftijd overeenkomende controlepersonen die Trumenba volgens hetzelfde schema kregen. De percentages proefpersonen met hSBA-titers $\geq 1:8$ of $1:16$ tegen de 4 primaire teststammen na 2 doses Trumenba 1 maand na de tweede vaccinatie worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. hSBA-titers bij immuungecompromitteerde proefpersonen ≥ 10 jaar die Trumenba kregen volgens een schema met doses in maand 0 en 6 voor primaire stammen 1 maand na dosis 2 (onderzoek B1971060), vergeleken met controlepersonen (onderzoek B1971057)								
	Onderzoek B1971060 (immuungecompromitteerde proefpersonen ≥ 10 jaar)				Onderzoek B1971057 (historische gegevens van gezonde, qua geslacht en leeftijd overeenkomende controlepersonen)⁽¹⁾			
	Pre-vaccinatie 1		1 maand post-dosis 2		Pre-vaccinatie 1		1 maand post-dosis 2	
Stam	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95%-BI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95%-BI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95%-BI)	N	% $\geq 1:8^{(2)}$ (95%-BI)
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)
Afkortingen: hSBA = bactericide assay met humaan serum complement; N = aantal deelnemers met geldige en bepaalde hSBA-titers voor de gegeven stam.								
⁽¹⁾ Gezonde controlepersonen waren proefpersonen ≥ 10 tot 25 jaar.								
⁽²⁾ De grenswaarde voor de titer was voor alle stammen 1:8; behalve voor stam A22, daarvoor was de grenswaarde 1:16.								

Immunogeniciteit bij personen van 1 tot en met 9 jaar oud

De immunogeniciteit van Trumenba (schema van 0, 2 en 6 maanden) bij peuters en kinderen van 1 tot en met 9 jaar oud werd beoordeeld in twee fase 2-onderzoeken. Eén maand na voltooiing van de reeks bereikte 81,4% tot 100% van de proefpersonen een gedefinieerde grenswaarde voor de hSBA-titer tegen de 4 primaire meningokokkenteststammen (hSBA $\geq 1:16$ voor A22; $\geq 1:8$ voor A56, B24 en B44) in vergelijking met 0,4% tot 6,5% bij baseline.

Persistentiegegevens na voltooiing van de primaire reeks bij peuters van 1 tot < 2 jaar oud geven aan dat hSBA-titers $\geq 1:8$ of $1:16$ tegen de primaire teststammen A22, A56, B24 en B44 6 maanden na voltooiing van de reeks werden gehandhaafd bij respectievelijk 12,4%, 59,1%, 10,3% en 40,4% en 24 maanden na voltooiing van de reeks werden gehandhaafd bij respectievelijk 3,7%, 22,8%, 3,7% en 12,5%. Een anamnestiche respons werd waargenomen toen deze kinderen een booster dosis kregen ongeveer 24 maanden na voltooiing van de primaire reeks bij 3 tot 5 jaar oud, waarbij 92,6% tot 100,0% hSBA-titers $\geq 1:8$ of $1:16$ bereikte tegen de 4 primaire stammen.

Bij kinderen van 2 tot en met 9 jaar oud werden hSBA-titers $\geq 1:8$ of $1:16$ tegen de primaire teststammen A22, A56, B24 en B44 6 maanden na voltooiing van de reeks gehandhaafd bij respectievelijk 32,5%, 82,4%, 15,5% en 10,4% van de kinderen. Er zijn geen persistentiegegevens na 6 maanden of booster dosisgegevens in deze leeftijdsgroep.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij kinderen van 1 tot en met 9 jaar oud.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Histidine

Polysorbaat 80 (E433)

Water voor injecties

Voor adsorptiemiddel, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Meng Trumenba niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde injectiespuit.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Injectiespuiten dienen horizontaal in de koelkast te worden bewaard om de redispersietijd tot een minimum te beperken.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plastic Luer-Lockadapter, chloorbutyl rubberen plunjerstopper en een synthetische isopreen-bromobutylrubberen beschermdop met een hard plastic kapje om de beschermdop met of zonder naald. De beschermdop en rubberen plunjer van de voorgevulde spuit zijn niet gemaakt met natuurlijk rubber latex.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 10 voorgevulde spuiten met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens opslag kan er een witte neerslag en helder supernatant in de voorgevulde spuit met de suspensie worden waargenomen.

Voor gebruik dient de voorgevulde spuit krachtig te worden geschud zodat er een homogene, witte suspensie ontstaat.

Gebruik het vaccin niet als het niet kan worden geresuspendeerd.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Wanneer er vreemde deeltjes en/of een verandering van het uiterlijk worden waargenomen, dient u het vaccin niet toe te dienen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2017
Datum van laatste verlenging: 25 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Of

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
S-645 41 Strängnäs
Zweden

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking van 1, 5 of 10 voorgevulde spuit(en); met of zonder naald****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trumenba suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
meningokokken groep B-vaccin (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Neisseria meningitidis serogroep B fHbp subfamilie A en B 60 microgram van elk

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, histidine, water voor injecties, aluminiumfosfaat en polysorbaat 80 (E433).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie

1 voorgevulde spuit met naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)
1 voorgevulde spuit zonder naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)
5 voorgevulde spuit(en) met naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)
5 voorgevulde spuit(en) zonder naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)
10 voorgevulde spuit(en) met naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)
10 voorgevulde spuit(en) zonder naald met een enkelvoudige dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Goed schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Injectiespuiten dienen horizontaal in de koelkast te worden bewaard om de redispersietijd tot een minimum te beperken.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1187/001 – verpakking van 1 met aparte naald
EU/1/17/1187/002 – verpakking van 1 zonder naald
EU/1/17/1187/003 – verpakking van 5 met aparte naalden
EU/1/17/1187/004 – verpakking van 5 zonder naalden
EU/1/17/1187/005 – verpakking van 10 met aparte naalden
EU/1/17/1187/006 – verpakking van 10 zonder naalden

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trumenba suspensie voor injectie
meningokokken B-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Goed schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Trumenba suspensie voor injectie in voorgevulde spuit meningokokken groep B-vaccin (recombinant, geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u of uw kind wordt toegediend, want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Dit vaccin is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trumenba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trumenba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trumenba is een vaccin dat wordt toegediend aan personen van 10 jaar en ouder als bescherming tegen invasieve meningokokkenziekte, die wordt veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B. Dit type bacterie kan ernstige en soms levensbedreigende infecties veroorzaken, zoals meningitis (ontsteking van de vliezen die de hersenen en het ruggenmerg omgeven) en sepsis (bloedvergiftiging).

Het vaccin bevat 2 belangrijke componenten van het oppervlak van de bacterie.

Het vaccin werkt door het lichaam te helpen antistoffen (de natuurlijke verdediging van het lichaam) aan te maken zodat u of uw kind tegen deze ziekte wordt beschermd.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt toegediend. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind:

- een ernstige infectie heeft met hoge koorts. In dit geval wordt de vaccinatie uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, hoeft niet te leiden tot uitstel van de vaccinatie, maar raadpleeg hierover eerst uw arts.
- een bloedingsprobleem heeft of snel blauwe plekken krijgt.
- een verzwakt immuunsysteem heeft waardoor u of uw kind mogelijk niet ten volle kan profiteren van de vaccinatie met Trumenba.
- problemen heeft gehad na eerdere toediening van Trumenba, zoals een allergische reactie of problemen met ademen.

Flauwvallen, gevoel van zwakte of andere stress-gerelateerde reacties kunnen optreden als reactie op een injectie met een naald. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind eerder een dergelijke reactie heeft gehad.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Trumenba nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u of uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Trumenba kan tegelijkertijd met elk van de volgende vaccincomponenten worden toegediend: tetanus, difterie, kinkhoest (pertussis), poliovirus, papillomavirus en meningokokken serogroepen A, C, W, Y.

Toediening van Trumenba samen met andere vaccins dan die hierboven zijn vermeld, is niet onderzocht.

Als u meer dan 1 vaccinatie tegelijkertijd krijgt, is het belangrijk dat er verschillende injectieplaatsen worden gebruikt.

Als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden (zoals bestraling, corticosteroïden of sommige soorten chemotherapieën bij kanker), profiteert u mogelijk niet optimaal van Trumenba.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat Trumenba wordt toegediend. Uw arts kan adviseren om u toch Trumenba toe te dienen als u een verhoogd risico loopt meningokokkenziekte te krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trumenba heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Enkele bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter tijdelijk beïnvloeden. Als dit gebeurt, wacht dan tot de bijwerkingen minder zijn geworden voordat u gaat rijden of machines bedient.

Trumenba bevat polysorbaat 80

Dit vaccin bevat 0,018 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Trumenba bevat natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Trumenba wordt aan u of uw kind toegediend door een arts of verpleegkundige. Het vaccin wordt geïnjecteerd in een spier in de bovenarm.

Het is belangrijk de instructies van uw arts of verpleegkundige op te volgen, zodat u of uw kind alle injecties van de vaccinatiereeks toegediend krijgt.

Personen van 10 jaar en ouder

- U of uw kind krijgt 2 injecties van het vaccin. De tweede injectie wordt 6 maanden na de eerste injectie gegeven.
- of

- U of uw kind krijgt 2 injecties van het vaccin met een tussenperiode van ten minste 1 maand, en een derde injectie die ten minste 4 maanden na de tweede injectie wordt toegediend.
- U of uw kind krijgt mogelijk een opvolgdosis (boosterdosis).

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u of uw kind Trumenba krijgt, kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Roodheid, zwelling en pijn op de injectieplaats
- Hoofdpijn
- Diarree
- Misselijkheid
- Spierpijn
- Gewrichtspijn
- Koude rillingen
- Vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Braken
- Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Allergische reacties

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Injectiespuiten moeten horizontaal in de koelkast worden bewaard om de mengtijd tot een minimum te beperken.

Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Eén dosis (0,5 ml) van dit middel bevat de werkzame stoffen:

<i>Neisseria meningitidis</i> serogroep B fHbp subfamilie A ^{1,2,3}	60 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogroep B fHbp subfamilie B ^{1,2,3}	60 microgram

¹ Recombinant gelipideerd fHbp (factor H-bindend eiwit)

² Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door recombinant-DNA-techniek

³ Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,25 milligram aluminium per dosis)

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride (zie rubriek 2 **Trumenba bevat natrium**), histidine, water voor injecties en polysorbaat 80 (E433, zie rubriek 2 **Trumenba bevat polysorbaat 80**).

Hoe ziet Trumenba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trumenba is een witte suspensie voor injectie die wordt geleverd in een voorgevulde spuit.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 10 voorgevulde spuiten met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:	Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Manufacturing Belgium NV
Boulevard de la Plaine 17	Rijksweg 12
1050 Brussel	2870 Puurs-Sint-Amands
België	België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

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

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)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tijdens opslag kan een witte neerslag en helder supernatant worden waargenomen.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Wanneer er vreemde deeltjes en/of een verandering van het uiterlijk worden waargenomen, dient het vaccin niet te worden toegediend.

Voor gebruik de voorgevulde spuit goed schudden om een homogene suspensie te verkrijgen.

Trumenba is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik. Niet intravasculair of subcutaan injecteren.

Trumenba mag niet met andere vaccins in dezelfde injectiespuit worden gemengd.

Indien Trumenba gelijktijdig met andere vaccins wordt toegediend, dienen de vaccins op afzonderlijke injectieplaatsen te worden toegediend.

Al het ongebruikte vaccin of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.