

Trumenba®

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável.

0,5 mL



Trumenba®
vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Trumenba®

Nome genérico: vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

APRESENTAÇÃO

Trumenba® em embalagem contendo uma seringa preenchida de 0,5 mL de suspensão injetável e uma agulha.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (DE 10 A 25 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) contém:

Proteína recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B (MnB rLP2086) subfamília A..... 60 µg

Proteína recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B (MnB rLP2086) subfamília B..... 60 µg

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, água para injetáveis, fosfato de alumínio, polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Trumenba® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) é indicado para imunização ativa de indivíduos de 10 anos a 25 anos para prevenir doenças invasivas meningocócicas causadas por *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos B.

Vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas para informações sobre proteção contra cepas específicas do sorogrupo B.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia de Trumenba® não foi avaliada através de ensaios clínicos. A eficácia da vacina foi inferida pela demonstração de indução de respostas de anticorpos bactericidas séricos para quatro cepas de teste do sorogrupo meningocócico B (vide subitem Imunogenicidade). As quatro cepas de teste expressam variantes de fHbp que representam as duas subfamílias (A e B) e, quando juntas, são representativas de cepas predominantes que causam doença invasiva.

Os estudos avaliaram as proporções de indivíduos com uma resposta (título de hSBA de no mínimo 1:8 ou 1:16, dependendo da cepa de hSBA), as proporções de indivíduos com um aumento de 4 vezes ou mais em relação ao título de hSBA da avaliação inicial para cada uma das quatro cepas e a resposta composta (uma resposta para as quatro cepas de hSBA combinadas). Os estudos também avaliaram a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA definido contra um painel de 10 cepas adicionais, cada uma expressando uma variante de fHbp diferente. Esses hSBAs adicionais apoiam e estendem a amplitude da cobertura vacinal demonstrada pelas quatro cepas primárias representativas.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Trumenba® descrita neste item está baseada nos resultados de 4 estudos clínicos:

- Após o esquema de duas doses (0 e 6 meses) em indivíduos de 10 a 25 anos de idade nos Estados Unidos (EUA) e na Europa - Estudo B1971057 (Estudo 1057);
- Após o esquema de três doses (0, 2 e 6 meses) em indivíduos de 10 a 25 anos de idade globalmente - Estudos B1971009 (Estudo 1009) e B1971016 (Estudo 1016).
- Após os esquemas de duas doses (0 e 6 meses) e três doses (0, 1-2 e 6 meses) em indivíduos de 11 a 18 anos de idade na Europa - Estudo B1971012 (Estudo 1012).

O Estudo 1057 é um ensaio multicêntrico de Fase 3, randomizado, controlado por ativo, observador cego, no qual os indivíduos receberam Trumenba® em 0 e 6 meses (Trumenba® foi coadministrado com MenACWY-CRM para a primeira dose) ou uma vacina meningocócica pentavalente investigativa em 0 e 6 meses. As respostas hSBA a quatro cepas de testes observadas após a segunda dose de Trumenba® são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Respostas imunológicas entre os indivíduos com 10 aos 25 anos de idade 1 mês após a segunda dose de Trumenba® administrada em um esquema de 0 e 6 meses (Estudo 1057)^{a,b}			
Cepa hSBA (Variante fHbp)^c		N	% (IC 95%)^d
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16		
		852	91,0 (88,8, 92,8)
	Aumento ≥ 4 vezes no título de hSBA (%)		
		827	73,8 (70,6, 76,7)
	GMT hSBA		
	Antes da Dose 1	839	10,7 (10,3, 11,1)
	Dose 2	852	49,3 (46,2, 52,6)
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥ 1:8		

Tabela 1. Respostas imunológicas entre os indivíduos com 10 aos 25 anos de idade 1 mês após a segunda dose de Trumenba® administrada em um esquema de 0 e 6 meses (Estudo 1057) ^{a,b}			
Cepa hSBA (Variante fHbp) ^c		N	% (IC 95%) ^d
		854	99,4 (98,6, 99,8)
	Aumento ≥ 4 vezes no título de hSBA (%)		
		823	95,0 (93,3, 96,4)
	GMT hSBA		
	Antes da Dose 1	833	5,3 (5,0, 5,6)
	Dose 2	854	139,5 (130,6, 149,1)
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8		
		842	79,3 (76,4, 82,0)
	Aumento ≥ 4 vezes no título de hSBA (%)		
		835	67,4 (64,1, 70,6)
	GMT hSBA		
	Antes da Dose 1	855	4,9 (4,7, 5,1)
PMB2707 (B44)	Dose 2	842	21,2 (19,6, 22,9)
	% hSBA ≥ 1:8		
		853	94,5 (92,7, 95,9)
	Aumento ≥ 4 vezes no título de hSBA (%)		
		850	86,4 (83,9, 88,6)
	GMT hSBA		
	Antes da Dose 1	861	4,3 (4,2, 4,5)
Resposta composta ^e	Dose 2	853	37,8 (35,1, 40,8)
	Antes da Dose 1	799	1,8 (1,0, 2,9)
	Dose 2	814	74,3 (71,2, 77,3)

Abreviações: fHbp = proteína de ligação do fator H; GMT = título de média geométrica; hSBA = determinação bactericida sérica utilizando complemento humano; LLOQ = limite de quantificação inferior; LOD = limite de detecção.

Nota: O LLOQ é um título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) e 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).

Nota: O aumento de 4 vezes é definido da seguinte forma: (1) Em indivíduos com um título de hSBA < 1:4 (LOD) na avaliação inicial, uma resposta de 4 vezes foi definida como um título de hSBA ≥ 1:16. (2) Em indivíduos com um título de hSBA na avaliação inicial ≥ LOD e < LLOQ, a resposta é definida como um título de hSBA ≥ 4 vezes o LLOQ. (3) Nos indivíduos com um título hSBA na avaliação inicial ≥ LLOQ, a resposta é definida como um título de hSBA ≥ 4 vezes o título na avaliação inicial.

^a População avaliável de imunogenicidade.

^b NCT03135834.

^c Para a segunda dose, o soro foi obtido aproximadamente 1 mês após a vacinação.

^d Intervalo de confiança exato bilateral (método Clopper-Pearson), com base na proporção observada de indivíduos. Para GMTs, os ICs são obtidos pela exponenciação dos limites dos ICs para o logaritmo médio dos títulos de hSBA (com base na distribuição t de Student).

^e Resposta composta = hSBA ≥ LLOQ para as 4 cepas meningocócicas B primárias.

A proporção de indivíduos que atingiram um título de hSBA definido após 2 doses de Trumenba[®], administradas num esquema de 0 e 6 meses, foi avaliada em relação a um painel de 10 cepas adicionais, cada uma expressando uma variante fHbp diferente (Tabela 2).

Tabela 2. Respostas imunológicas entre indivíduos dos 10 aos 25 anos de idade contra 10 cepas adicionais 1 mês após a segunda dose de Trumenba[®] administrada em um cronograma de 0 e 6 meses (Estudo 1057)^{a,b}		
	N	% (IC 95%)^d
Cepa hSBA (Variante fHbp)^c		
	% hSBA ≥ 1:8	
PMB3040 (A07)	157	96,8 (92,7, 99,0)
PMB1672 (A15)	165	89,1 (83,3, 93,4)
PMB3175 (A29)	166	95,2 (90,7, 97,9)
PMB1256 (B03)	164	74,4 (67,0, 80,9)
PMB866 (B09)	166	71,1 (63,6, 77,8)
PMB431 (B15)	167	85,0 (78,7, 90,1)
PMB648 (B16)	164	77,4 (70,3, 83,6)
	% hSBA ≥ 1:16	
PMB3010 (A06)	159	89,3 (83,4, 93,6)
PMB824 (A12)	157	83,4 (76,7, 88,9)
PMB1989 (A19)	167	90,4 (84,9, 94,4)
Abreviações: fHbp=proteína de ligação do fator H; hSBA = ensaio bactericida sérico utilizando o complemento humano; LLOQ = limite de quantificação inferior.		
Nota: O LLOQ é um título de hSBA = 1:16 para A06, A12 e A19; 1:8 para A07, A15, A29, B03, B09, B15 e B16.		
^a População avaliável de imunogenicidade.		
^b NCT03135834.		
^c Para a segunda dose, o soro foi obtido aproximadamente 1 mês após a vacinação.		
^d Intervalo de confiança exato bilateral (Clopper-Pearson), com base na proporção observada de indivíduos.		

O estudo 1009 foi um estudo de Fase 3, randomizado, ativo-controlado, de observador cego, multicêntrico, em que os participantes com idades entre 10 e 18 anos receberam um de três lotes (Grupos 1, 2 e 3) do Trumenba[®] ou controle ativo de vacina com vírus da hepatite A (HAV)/solução salina (Grupo 4). O estudo avaliou a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e demonstração de fabricabilidade de três lotes de Trumenba[®] administrados em cronograma de 0, 2 e 6 meses. As respostas de hSBA às 4 cepas de teste observadas após a terceira dose nos Grupos 1 e 4 estão apresentadas na Tabela 3. Os resultados dos Grupos 2 e 3 não estão apresentados, pois somente duas cepas representativas foram avaliadas. Os resultados observados nos Grupos 2 e 3 foram similares aos observados no Grupo 1.

O estudo 1016 foi um estudo de Fase 3, randomizado, placebo-controlado, de observador cego, multicêntrico, em que os indivíduos com idades entre 18 e 25 anos foram distribuídos em 2 grupos em uma razão 3:1 (Grupo 1: Grupo 2). O Grupo 1 recebeu Trumenba[®] nos meses 0, 2 e 6. O Grupo 2 recebeu solução salina nos meses 0, 2 e

6. As respostas de hSBA às 4 cepas de teste observadas após a terceira dose no Grupo 1 e 2 estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Respostas imunológicas entre indivíduos de 10 a 25 anos após 1 mês da terceira dose de Trumenba® administrada em um cronograma de 0, 2 e 6 meses (Estudos 1009 e 1016)^{a,b}									
	Estudo 1009 (10 a 18 anos de idade)				Estudo 1016 (18 a 25 anos de idade)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba®		HAV/salina		Trumenba®		Salina		
Cepa de hSBA (variante de fHbp)^c	N	% (IC 95%)^d	N	% (IC 95%)^d	N	% (IC 95%)^d	N	% (IC 95%)^d	
PMB8 0 (A22)	% 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)
	Aumento de ≥ 4 vezes em títulos de hSBA (%)								
		1225	83,2 (81,0, 85,2)	730	9,6 (7,6, 12,0)	1695	80,5 (78,6, 82,4)	568	6,3 (4,5, 8,7)
hSBA GMT									
	Antes da Dose 1	1238	12,6 (12,1, 13,1)	748	13,4 (12,6, 14,1)	1704	12,8 (12,3, 13,3)	573	13,0 (12,2, 13,9)
	Dose 3	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)
PMB20 01 (A56)	% 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)
	Aumento de ≥ 4 vezes em títulos de hSBA (%)								
		1128	90,2 (88,4, 91,9)	337	11,3 (8,1, 15,1)	1642	90,0 (88,4, 91,4)	533	10,3 (7,9, 13,2)
hSBA GMT									
	Antes da Dose 1	1135	8,4 (7,8, 9,1)	362	8,3 (7,2, 9,5)	1657	8,8 (8,3, 9,3)	563	9,2 (8,3, 10,3)
	Dose 3	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)
PMB29 48 (B24)	% 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)
	Aumento de ≥ 4 vezes em títulos de hSBA (%)								
		1235	79,8 (77,4, 82,0)	752	2,7 (1,6, 4,1)	1675	79,3 (77,3, 81,2)	562	5,5 (3,8, 7,7)
hSBA GMT									
	Antes da Dose 1	1264	4,5 (4,4, 4,6)	758	4,6 (4,4, 4,8)	1696	7,6 (7,3, 8,0)	570	7,6 (7,0, 8,3)
	Dose 3	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)
PMB27 07 (B44)	% hSBA ≥ 1:8								
		1210	89,3 (87,4, 90,9)	393	5,3 (3,3, 8,1)	1703	87,4 (85,8, 89,0)	577	11,4 (9,0, 14,3)

Tabela 3. Respostas imunológicas entre indivíduos de 10 a 25 anos após 1 mês da terceira dose de Trumenba® administrada em um cronograma de 0, 2 e 6 meses (Estudos 1009 e 1016) ^{a,b}									
	Estudo 1009 (10 a 18 anos de idade)				Estudo 1016 (18 a 25 anos de idade)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba®		HAV/salina		Trumenba®		Salina		
Aumento de ≥ 4 vezes em títulos de hSBA (%)									
	1203	85,9 (83,8, 87,8)	391	1,0 (0,3, 2,6)	1696	79,6 (77,6, 81,5)	573	1,6 (0,7, 3,0)	
hSBA GMT									
Antes da Dose 1	1230	4,3 (4,2, 4,3)	391	4,3 (4,2, 4,5)	1716	4,8 (4,7, 4,9)	578	4,8 (4,6, 5,1)	
Dose 3	1210	50,9 (47,0, 55,2)	393	4,4 (4,2, 4,6)	1703	47,6 (44,2, 51,3)	577	4,8 (4,6, 5,1)	
Resposta composta ^e									
	Antes da Dose 1	1088	1,1 (0,6, 1,9)	354	2,0 (0,8, 4,0)	1612	7,3 (6,0, 8,6)	541	6,1 (4,2, 8,5)
	Dose 3	1170	83,5 (81,3, 85,6)	353	2,8 (1,4, 5,1)	1664	84,9 (83,1, 86,6)	535	7,5 (5,4, 10,0)

Abreviações: hSBA = ensaio bactericida sérico usando complemento humano; fHBP = proteína de ligação do fator H; GMT = título de média geométrica; LLOQ = limite de quantificação inferior; LOD = limite de detecção.

Nota: o LLOQ é uma titulação de hSBA de 1:16 para PMB80 (A22) e 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).

Nota: O aumento de 4 vezes é definido da seguinte forma: (1) Para indivíduos com título de hSBA <1:4 (LOD) na avaliação inicial, uma resposta de 4 vezes foi definida como um título de hSBA ≥1:16. (2) Para indivíduos com título de hSBA ≥LOD e < LLOQ na avaliação inicial, uma resposta é definida como um título de hSBA ≥4 vezes o LLOQ. (3) Para indivíduos com título de hSBA ≥ LLOQ na avaliação inicial, uma resposta é definida como um título de hSBA ≥4 vezes o título na avaliação inicial.

^a População avaliável de imunogenicidade.

^b Estudo 1009 = NCT01830855 e estudo 1016 = NCT01352845.

^c Para a terceira dose, o soro foi obtido em aproximadamente um mês após a vacinação.

^d Intervalo de confiança exato bilateral (método Clopper-Pearson), com base na proporção de participantes observada. Para GMTs, os ICs são obtidos pela exponenciação dos limites de ICs para o logaritmo médio dos títulos de hSBA (com base na distribuição t de Student).

^e Resposta composta = hSBA ≥ LLOQ para as 4 cepas meningocócicas B primárias

Nos estudos 1009 e 1016, a proporção de indivíduos que obtiveram títulos de hSBA definidos após 3 doses de Trumenba®, administradas em um cronograma de 0, 2 e 6 meses, foi avaliada contra um painel de 10 cepas adicionais, cada uma expressando uma variante fHbp diferente (Tabela 4).

Tabela 4. Respostas imunológicas entre indivíduos de 10 a 25 anos contra 10 cepas adicionais 1 mês após a terceira dose de Trumenba® administrada em um cronograma de 0, 2 e 6 meses (Estudo 1009 e Estudo 1016) ^{a,b}				
	Estudo 1009		Estudo 1016	
	(10 a 18 anos de idade)		(18 a 25 anos de idade)	
	N	% (IC 95%) ^d	N	% (IC 95%) ^d
Cepa de hSBA (variante de fHbp) ^c				
	% hSBA ≥ 1:8			
PMB3040 (A07)	280	96,4 (93,5, 98,3)	277	95,7 (92,6, 97,7)
PMB1672 (A15)	266	87,2 (82,6, 91,0)	279	91,8 (87,9, 94,7)

Tabela 4. Respostas imunológicas entre indivíduos de 10 a 25 anos contra 10 cepas adicionais 1 mês após a terceira dose de Trumenba® administrada em um cronograma de 0, 2 e 6 meses (Estudo 1009 e Estudo 1016)^{a,b}

	Estudo 1009		Estudo 1016	
	(10 a 18 anos de idade)		(18 a 25 anos de idade)	
	N	% (IC 95%) ^d	N	% (IC 95%) ^d
PMB3175 (A29)	278	98,6 (96,4, 99,6)	283	99,3 (97,5, 99,9)
PMB1256 (B03)	279	92,5 (88,7, 95,3)	273	86,4 (81,8, 90,3)
PMB866 (B09)	276	86,2 (81,6, 90,1)	274	77,0 (71,6, 81,9)
PMB431 (B15)	281	98,2 (95,9, 99,4)	276	96,7 (93,9, 98,5)
PMB648 (B16)	278	81,7 (76,6, 86,0)	273	78,0 (72,6, 82,8)
% hSBA ≥ 1:16				
PMB3010 (A06)	280	95,7 (92,6, 97,8)	275	92,0 (88,1, 94,9)
PMB824 (A12)	277	75,1 (69,6, 80,1)	275	71,3 (65,5, 76,5)
PMB1989 (A19)	275	92,7 (89,0, 95,5)	284	95,8 (92,7, 97,8)

Abreviações: hSBA = ensaio bactericida sérico usando complemento humano; fHbp = proteína de ligação do fator H; LLOQ = limite de quantificação inferior.

Nota: O LLOQ é um título de hSBA = 1:16 para A06, A12 e A19; 1:8 para A07, A15, A29, B03, B09, B15 e B16.

^a População avaliável de imunogenicidade.

^b Estudo 1009 = NCT01830855 e estudo 1016 = NCT01352845.

^c Para a terceira dose, o soro foi obtido aproximadamente 1 mês após a vacinação.

^d Intervalo de confiança exato bilateral (Clopper-Pearson), com base na proporção de participantes observada.

No Estudo 1012, Trumenba® foi administrado de acordo com os seguintes cronogramas: Grupo 1 (0, 1 e 6 meses), Grupo 2 (0, 2 e 6 meses), Grupo 3 (0 e 6 meses), Grupo 4 (0 e 2 meses), Grupo 5 (0 e 4 meses) (vide item 9. Reações Adversas). As respostas hSBA observadas após a segunda ou terceira dose para os Grupos 1, 2 e 3 são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Respostas imunológicas entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade que receberam Trumenba® após vários cronogramas de 2 e 3 doses (Estudo 1012)^{a,b}

Cepa hSBA (Variante fHbp) ^c		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% ou GMT (IC 95%) ^d	N	% ou GMT (IC 95%) ^d	N	% ou GMT (IC 95%) ^d
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16						
	Dose 2	351	73,5 (68,6, 78,0)	344	88,1 (84,2, 91,3)	369	93,2 (90,2, 95,6)
	Dose 3	360	91,4 (88,0, 94,1)	357	95,0 (92,1, 97,0)	—	—
	Aumento ≥ 4 vezes em títulos de hSBA (%)						
	Dose 2	343	55,7 (50,3, 61,0)	336	73,8 (68,8, 78,4)	362	80,7 (76,2, 84,6)
	Dose 3	351	78,1 (73,4, 82,3)	349	84,0 (79,7, 87,6)	—	—
	GMT hSBA						
	Antes da Dose 1	356	11,7 (10,87, 12,58)	352	10,8 (10,10, 11,62)	364	10,8 (10,10, 11,52)

Tabela 5. Respostas imunológicas entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade que receberam Trumenba® após vários cronogramas de 2 e 3 doses (Estudo 1012) ^{a,b}							
Cepa hSBA (Variante fHbp) ^c	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		
	(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)		
	N	% ou GMT (IC 95%) ^d	N	% ou GMT (IC 95%) ^d	N	% ou GMT (IC 95%) ^d	
	Dose 2	351 29,0 (26,0, 32,5)	344 35,6 (32,2, 39,4)	369 50,6 (45,9, 55, 8)			
	Dose 3	360 58,4 (52,4, 64,9)	357 58,3 (53,2, 63,9)	— —			
PMB2 001 (A56)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dose 2	353 96,6 (94,1, 98,2)	339 97,9 (95,8, 99,2)	370 98,4 (96,5, 99,4)			
	Dose 3	362 99,4 (98,0, 99,9)	359 98,9 (97,2, 99,7)	— —			
	Aumento ≥4 vezes em títulos de hSBA (%)						
	Dose 2	338 86,1 (81,9, 89,6)	327 90,5 (86,8, 93,5)	354 90,4 (86,8, 93,3)			
	Dose 3	347 93,4 (90,2, 95,8)	347 94,2 (91,2, 96,4)	— —			
	GMT hSBA						
	Antes da Dose 1	350 6,8 (6,06, 7,64)	348 6,1 (5,54, 6,77)	355 6,7 (6,00, 7,48)			
	Dose 2	353 77,3 (68,5, 87,1)	339 94,6 (84,6, 105,7)	370 125,6 (112,6, 140,2)			
	Dose 3	362 152,9 (137,2, 170,5)	359 155,6 (140,4, 172,4)	— —			
PMB2 948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dose 2	344 62,2 (56,9, 67,4)	337 70,3 (65,1, 75,2)	359 81,1 (76,6, 85,0)			
	Dose 3	354 89,0 (85,2, 92,0)	354 88,4 (84,6, 91,6)	— —			
	Aumento ≥4 vezes em títulos de hSBA (%)						
	Dose 2	341 47,2 (41,8, 52,7)	333 54,1 (48,5, 59,5)	357 65,5 (60,4, 70,5)			
	Dose 3	351 74,6 (69,8, 79,1)	350 75,4 (70,6, 79,8)	— —			
	GMT hSBA						
	Antes da Dose 1	362 5,3 (4,93, 5,75)	356 5,1 (4,77, 5,52)	369 5,0 (4,70, 5,38)			
	Dose 2	344 13,8 (12,2, 15,6)	337 14,9 (13,20, 16,73)	359 20,6 (18,3, 23,2)			
	Dose 3	354 29,1 (25,9, 32,7)	354 25,6 (23,0, 28,5)	— —			
PMB2 707 (B44)	% hSBA ≥ 1:8						
	Dose 2	341 54,0 (48,5, 59,3)	331 61,9 (56,5, 67,2)	356 77,5 (72,8, 81,8)			
	Dose 3	356 88,5 (84,7, 91,6)	352 86,1 (82,0, 89,5)	— —			
	Aumento ≥4 vezes em títulos de hSBA (%)						
	Dose 2	339 43,4 (38,0, 48,8)	328 55,2 (49,6, 60,6)	355 86,8 (61,6, 71,6)			
	Dose 3	354 82,2 (77,8, 86,0)	349 81,7 (77,2, 85,6)	— —			
	GMT hSBA						
	Antes da	363 4,4	357 4,5	370 4,5			

Tabela 5. Respostas imunológicas entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade que receberam Trumenba® após vários cronogramas de 2 e 3 doses (Estudo 1012)^{a,b}						
Cepa hSBA (Variante fHbp)^c	Grupo 1 (0, 1 e 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 e 6 meses)		Grupo 3 (0 e 6 meses)	
	N	% ou GMT (IC 95%)^d	N	% ou GMT (IC 95%)^d	N	% ou GMT (IC 95%)^d
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
		(4,18, 4,54)		(4,24, 4,67)		(4,26, 4,70)
Dose 1	341	13,1 (11,3, 15,1)	331	15,5 (13,5, 17,9)	356	22,5 (19,6, 25,7)
Dose 2	356	40,3 (35,2, 46,1)	352	35,0 (30,6, 39,9)	—	—
Dose 3						
Resposta composta^e						
Antes da Dose 1	339	3,5 (1,8, 6,1)	333	2,4 (1,0, 4,7)	345	3,5 (1,8, 6,0)
Dose 2	308	45,1 (39,5, 50,9)	311	54,3 (48,6, 60,0)	343	73,5 (68,5, 78,1)
Dose 3	337	83,1 (78,6, 86,9)	345	81,7 (77,3, 85,7)	—	—

Abreviações: fHbp = proteína de ligação do fator H; GMT = título de média geométrica; hSBA = ensaio bactericida sérico usando complemento humano; LLOQ = limite de quantificação inferior; LOD = limite de detecção.

Nota: OLLOQ é um título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) e 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).

Nota: O aumento de 4 vezes é definido da seguinte forma: (1) Para indivíduos com um título de hSBA < 1:4 (LOD) na avaliação inicial, uma resposta de 4 vezes foi definida como um título de hSBA ≥ 1:16. (2) Para indivíduos com um título de hSBA ≥ LOD e < LLOQ na avaliação inicial, uma resposta é definida como um título de hSBA ≥ 4 vezes o LLOQ. (3) Nos indivíduos com um título de hSBA ≥ LLOQ na avaliação inicial, a resposta é definida como um título de hSBA ≥ 4 vezes o título na avaliação inicial.

^a População avaliável de imunogenicidade.

^b NCT01299480.

^c Para a segunda e terceira doses, o soro foi obtido aproximadamente 1 mês após a vacinação.

^d Intervalo de confiança exato bilateral (Clopper-Pearson) com base na proporção observada de indivíduos. Para GMTs, os ICs são obtidos pela exponenciação dos limites de ICs para o logaritmo médio dos títulos de hSBA (com base na distribuição t de Student).

^e Resposta composta = hSBA ≥ LLOQ para as 4 cepas meningocócicas B primárias.

Administração de vacina concomitante

No Estudo B1971010 (Estudo 1010) conduzido na Europa, a imunogenicidade de dTpa-VIP (uma vacina tríplice bacteriana reduzida, contra difteria, tétano e pertussis acelar combinada com vacina de poliomielite inativada), administrada de maneira concomitante com a primeira dose de Trumenba®, foi avaliada em adolescentes com idade de 11 a 18 anos. Não inferioridade foi demonstrada, como o limite mais baixo de 95% de IC dos dois lados para a diferença na proporção de respondedores entre o grupo de Trumenba® + dTpa-VIP (Grupo 1) e o grupo de dTpa-VIP exclusivo (Grupo 2) em um mês após a dose de dTpa-VIP foi maior do que -0,10 (-10%) para os 9 antígenos em dTpa-VIP (ou seja, o menor limite mais baixo de 95% de IC na diferença de proporção foi de 4,7% [toxóide pertussis]).⁵

No Estudo B1971011 (Estudo 1011) conduzido nos EUA, a imunogenicidade de Trumenba® e vacina de HPV4 administradas concomitantemente foi avaliada em adolescentes com idade de 11 a 17 anos. As respostas imunológicas foram avaliadas por comparação de títulos de média geométrica (GMTs) para cada tipo de papilomavírus humano (HPV) em um mês após a terceira vacinação de HPV4 e hSBA GMTs usando duas cepas de teste meningocócicas de sorogrupo B [variantes A22 e B24] em um mês após a terceira vacinação com Trumenba®. Os critérios de não inferioridade para comparação da razão GMT (limite mais baixo do intervalo de confiança de 95% dos dois lados da razão GMT > 0,67) foram atendidos para os três tipos de HPV (6, 11 e 16) e para as cepas meningocócicas de sorogrupo B. Para HPV-18, o limite mais baixo do intervalo de confiança (IC) de 95% para a razão GMT foi de 0,62 em um mês após a terceira vacinação de HPV4. Um mês após a Dose 3 com HPV4, ≥99% dos participantes foram soroconvertidos para todos os quatro antígenos de HPV nos dois grupos de salina + HPV4 e Trumenba® + HPV4.³

No Estudo B1971015 (Estudo 1015) conduzido nos EUA, a imunogenicidade de Trumenba® com vacinas Tdap e polissacarídeo meningocócico (sorogrupos A, C, Y e W-135) conjugada com toxoide diftérico (MenACWY), administrados simultaneamente, foi avaliada em adolescentes com idade de 10 a 12 anos. As respostas imunológicas foram avaliadas por comparações de GMTs para cada um dos 10 antígenos de MenACWY e Tdap, um mês após a primeira vacinação. Os critérios para a margem de não inferioridade de 1,5 vez foram atendidos para todos os antígenos MenACWY e Tdap.⁴

Persistência da imunidade e resposta à vacinação de reforço

O Estudo B1971033 (Estudo 1033) foi um estudo de acompanhamento aberto de indivíduos envolvidos em um estudo primário, incluindo o Estudo 1012. Os indivíduos atenderam às visitas durante mais de 4 anos para a coleta de amostras de sangue e receberam uma dose única de reforço de Trumenba® aproximadamente 4 anos após o recebimento da série primária de 2 ou 3 doses de Trumenba®.

As respostas de hSBA 4 anos após a série primária e 26 meses após a dose de reforço para indivíduos envolvidos a partir do Estudo primário 1012 - Grupo 1 (0, 1 e 6 meses), Grupo 2 (0, 2 e 6 meses) e Grupo 3 (0 e 6 meses) estão apresentadas nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Persistência das respostas imunológicas e de reforço entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade após administração de uma série primária de Trumenba® em um cronograma de 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses; ou 0 e 6 meses e um reforço 4 anos após as séries primárias (Estudo 1033)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) Tempo		Estudo primário 1012 - Grupo da vacina (randomizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c
PMB80 (A22)	% hSBA ≥ 1:16						
	1 mês após a última dose primária	59	89,8 (79,2, 96,2)	57	91,2 (80,7, 97,1)	61	98,4 (91,2, 100,0)
	12 meses após a última dose primária	99	41,4 (31,6, 51,8)	111	45,0 (35,6, 54,8)	113	36,3 (27,4, 45,9)
	48 meses após a última dose primária	59	49,2 (35,9, 62,5)	57	56,1 (42,4, 69,3)	61	55,7 (42,4, 68,5)
	1 mês após a dose de reforço	59	100,0 (93,9, 100,0)	58	100,0 (93,8, 100,0)	60	96,7 (88,5, 99,6)
	12 meses após a dose de reforço	58	74,1 (61,0, 84,7)	54	77,8 (64,4, 88,0)	60	80,0 (67,7, 89,2)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	34	73,5 (55,6, 87,1)	42	61,9 (45,6, 76,4)
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mês após a última dose primária	58	100,0 (93,8, 100,0)	57	98,2 (90,6, 100,0)	62	98,4 (91,3, 100,0)
	12 meses após a última dose primária	98	73,5 (63,6, 81,9)	109	76,1 (67,0, 83,8)	106	60,4 (50,4, 69,7)
	48 meses após a última dose primária	53	43,4 (29,8, 57,7)	55	56,4 (42,3, 69,7)	62	43,5 (31,0, 56,7)
	1 mês após a dose de reforço	57	100,0 (93,7, 100,0)	56	100,0 (93,6, 100,0)	62	98,4 (91,3, 100,0)
	12 meses após a dose de reforço	55	90,9 (80,0, 97,0)	55	89,1 (77,8, 95,9)	59	81,4 (69,1, 90,3)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	29	82,8 (64,2, 94,2)	40	57,5 (40,9, 73,0)
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mês após a última dose primária	59	88,1 (77,1, 95,1)	58	91,4 (81,0, 97,1)	60	85,0 (73,4, 92,9)
	12 meses após a última dose primária	98	40,8 (31,0, 51,2)	108	49,1 (39,3, 58,9)	103	36,9 (27,6, 47,0)
	48 meses após a última dose primária	59	40,7 (28,1, 54,3)	57	49,1 (35,6, 62,7)	62	40,3 (28,1, 53,6)

Tabela 6. Persistência das respostas imunológicas e de reforço entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade após administração de uma série primária de Trumenba® em um cronograma de 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses; ou 0 e 6 meses e um reforço 4 anos após as séries primárias (Estudo 1033)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) Tempo		Estudo primário 1012 - Grupo da vacina (randomizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c
	1 mês após a dose de reforço	58	100,0 (93,8, 100,0)	57	100,0 (93,7, 100,0)	62	96,8 (88,8, 99,6)
	12 meses após a dose de reforço	58	65,5 (51,9, 77,5)	54	74,1 (60,3, 85,0)	62	77,4 (65,0, 87,1)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	33	78,8 (61,1, 91,0)	42	59,5 (43,3, 74,4)
PMB2707 (B44)	% hSBA ≥ 1:8						
	1 mês após a última dose primária	58	86,2 (74,6, 93,9)	57	89,5 (78,5, 96,0)	60	81,7 (69,6, 90,5)
	12 meses após a última dose primária	100	24,0 (16,0, 33,6)	111	22,5 (15,1, 31,4)	115	16,5 (10,3, 24,6)
	48 meses após a última dose primária	57	36,8 (24,4, 50,7)	57	35,1 (22,9, 48,9)	62	12,9 (5,7, 23,9)
	1 mês após a dose de reforço	59	100,0 (93,9, 100,0)	58	100,0 (93,8, 100,0)	61	93,4 (84,1, 98,2)
	12 meses após a dose de reforço	56	75,0 (61,6, 85,6)	53	81,1 (68,0, 90,6)	61	59,0 (45,7, 71,4)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	33	66,7 (48,2, 82,0)	43	62,8 (46,7, 77,0)
Resposta composta ^d							
	1 mês após a última dose primária	57	80,7 (68,1, 90,0)	55	87,3 (75,5, 94,7)	57	77,2 (64,2, 87,3)
	12 meses após a última dose primária	55	10,9 (4,1, 22,2)	51	13,7 (5,7, 26,3)	49	20,4 (10,2, 34,3)
	48 meses após a última dose primária	51	19,6 (9,8 e 33,1)	53	30,2 (18,3, 44,3)	61	9,8 (3,7, 20,2)
	1 mês após a dose de reforço	56	100 (93,6, 100,0)	55	100,0 (93,5, 100,0)	59	91,5 (81,3, 97,2)
	12 meses após a dose de reforço	53	52,8 (38,6, 66,7)	48	64,6 (49,5, 77,8)	57	61,4 (47,6, 74,0)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	27	48,1 (28,7, 68,1)	36	44,4 (27,9, 61,9)
<p>Abreviações: fHbp = proteína de ligação do fator H; hSBA = ensaio bactericida sérico usando complemento humano; LLOQ = limite de quantificação inferior; mITT = intenção de tratar modificada; NE = não avaliado (os indivíduos não foram acompanhados para além dos 12 meses após o reforço).</p> <p>Nota: O LLOQ é um título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) e 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) e PMB2707 (B44).</p> <p>Nota: As amostras séricas foram analisadas concomitantemente na mesma campanha sorológica para todos os tempos, exceto o tempo de 12 meses após a administração primária, cujos resultados são obtidos a partir da análise interina.</p> <p>^a População avaliável de imunogenicidade do reforço. Durante 12 meses após a dose primária, especificamente para entradas de % de hSBA ≥ 1:8 ou 1:16, a população analisada é a população de imunogenicidade em mITT de Fase 1.</p> <p>^b NCT01543087.</p> <p>^c Intervalo de confiança exato bilateral (Clopper-Pearson), com base na proporção observada de indivíduos.</p> <p>^d Resposta composta = hSBA ≥ LLOQ para as 4 cepas meningocócicas B primárias.</p>							

Tabela 7. Persistência das Respostas Imunológicas e de Reforço (GMT) entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade após administração de uma série primária de Trumenba® em um cronograma de 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses ou 0 e 6 meses e um reforço 4 anos após as séries primárias (Estudo 1033)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) Tempo		Estudo primário 1012 - Grupo da vacina (randomizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c
PMB80 (A22)	hSBA GMT						
	1 mês após a última dose primária	59	53,0 (40,4, 69,6)	57	59,5 (45,5, 77,8)	61	55,8 (46,2, 67,4)
	12 meses após a última dose primária	99	14,9 (12,6, 17,7)	111	15,8 (13,4, 18,6)	113	15,6 (13,0, 18,8)
	48 meses após a última dose primária	59	16,6 (13,0, 21,1)	57	20,7 (15,6, 27,4)	61	16,6 (13,4, 20,5)
	1 mês após a dose de reforço	59	126,5 (102,7, 155,8)	58	176,7 (137,8, 226,7)	60	142,0 (102,9, 196,1)
	12 meses após a dose de reforço	58	33,6 (24,5, 46,1)	54	44,1 (31,2, 62,4)	60	31,6 (23,5, 42,5)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	34	34,7 (23,0, 52,4)	42	27,1 (18,6, 39,6)
PMB2001 (A56)	hSBA GMT						
	1 mês após a última dose primária	58	158,7 (121,5, 207,3)	57	191,2 (145,8, 250,8)	62	143,1 (109,6, 187,0)
	12 meses após a última dose primária	98	25,7 (19,4, 34,0)	109	27,3 (21,0, 35,4)	106	18,5 (13,8, 24,7)
	48 meses após a última dose primária	53	10,7 (7,4, 15,3)	55	15,0 (10,2, 22,2)	62	10,8 (7,6, 15,3)
	1 mês após a dose de reforço	57	359,8 (278,7, 464,7)	56	414,8 (298,8, 575,9)	62	313,1 (221,3, 442,8)
	12 meses após a dose de reforço	55	47,3 (34,3, 65,3)	55	64,0 (42,6, 96,2)	59	41,0 (26,7, 62,7)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	29	37,8 (21,3, 67,2)	40	16,0 (9,9, 25,8)
PMB2948 (B24)	hSBA GMT						
	1 mês após a última dose primária	59	25,6 (19,7, 33,3)	58	30,5 (23,8, 39,1)	60	29,2 (21,5, 39,6)
	12 meses após a última dose primária	98	9,7 (7,5, 12,4)	108	11,5 (9,0, 14,6)	103	8,4 (6,7, 10,6)
	48 meses após a última dose primária	59	10,7 (7,6, 15,1)	57	11,4 (8,2, 15,9)	62	8,9 (6,8 e 11,8)
	1 mês após a dose de reforço	58	94,9 (74,6, 120,9)	57	101,6 (83,1, 124,2)	62	79,1 (60,6, 103,5)
	12 meses após a dose de reforço	58	21,1 (14,2, 31,3)	54	25,7 (17,7, 37,5)	62	22,4 (16,4, 30,5)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	33	24,4 (16,1, 36,8)	42	14,5 (9,9, 21,3)

Tabela 7. Persistência das Respostas Imunológicas e de Reforço (GMT) entre indivíduos de 11 a 18 anos de idade após administração de uma série primária de Trumenba® em um cronograma de 0, 1 e 6 meses; 0, 2 e 6 meses ou 0 e 6 meses e um reforço 4 anos após as séries primárias (Estudo 1033)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) Tempo		Estudo primário 1012 - Grupo da vacina (randomizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 e 6 meses)		(0, 2 e 6 meses)		(0 e 6 meses)	
		N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c	N	% (IC 95%) ^c
PMB2707 (B44)	hSBA GMT						
	1 mês após a última dose primária	58	46,3 (31,7, 67,8)	57	50,2 (35,3, 71,3)	60	35,5 (24,5, 51,4)
	12 meses após a última dose primária	100	6,4 (5,2, 7,8)	111	6,0 (5,1, 7,2)	115	5,6 (4,8, 6,5)
	48 meses após a última dose primária	57	8,3 (6,3, 11,0)	57	7,6 (5,8, 10,0)	62	4,6 (4,1, 5,1)
	1 mês após a dose de reforço	59	137,3 (100,3, 188,0)	58	135,9 (108,0, 171,0)	61	74,2 (51,6, 106,8)
	12 meses após a dose de reforço	56	23,2 (16,2, 33,2)	53	24,3 (17,8, 33,3)	61	13,3 (9,7, 18,3)
	26 meses após a dose de reforço	0	NE	33	16,0 (10,4, 24,7)	43	13,6 (9,8, 18,9)

Abreviações: fHbp = proteína de ligação do fator H; GMT = título de média geométrica; hSBA = ensaio bactericida sérico usando complemento humano; mITT = intenção de tratar modificada; NE = não avaliado (os indivíduos não foram acompanhados para além dos 12 meses após o reforço).

Nota: As amostras séricas foram analisadas concomitantemente na mesma campanha sorológica para todos os tempos, exceto o tempo de 12 meses após a administração primária, cujos resultados são obtidos na análise interina.

^a População avaliável de imunogenicidade do reforço. Durante 12 meses após a dose primária, a população analisada é a população de imunogenicidade em mITT de Fase 1.

^b NCT01543087.

^c As ICs são obtidas pela exponenciação dos limites das IC para o logaritmo médio dos títulos de hSBA (com base na distribuição t do Student).

Referências:

- 1) Vesikari T, Oestergaard L, Diez-Domingo J, et al. Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Jun;5(2):152-60.
- 2) Oestergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. Vaccine. 2016 Mar 14;34(12):1465-71.
- 3) Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, et al. Immunogenicity, Tolerability, and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2016 May;35(5):548-54.
- 4) Muse D, Christensen S, Bhuyan P, et al. A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Observer-blinded Study to Assess the Immunogenicity, Tolerability, and Safety of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccine and Serogroup A, C, Y and W-135 Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy US Adolescents. Pediatr Infect Dis J. 2016 Jun;35(6):673-82.
- 5) Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Bivalent rLP2086 Meningococcal Group B Vaccine Administered Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Jun;5(2):180-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas.

Consulte o índice do código ATC atual para a atribuição de código apropriada para a classe farmacológica e/ou terapêutica.

Mecanismo de ação

A proteção contra doença invasiva meningocócica é mediada por anticorpos bactericidas séricos para antígenos de superfície bacteriana. Os anticorpos bactericidas agem em conjunto com complemento humano para matar os meningococos. Esse processo é medido *in vitro* com ensaio de análise bactericida sérica usando complemento humano (hSBA) para sorogrupo B. Uma resposta positiva em SBA é um correlato aceito de proteção contra doença meningocócica.

Trumenba® [bivalente rLP2086] é uma vacina composta de duas proteínas de ligação ao fator H lipídica das recombinantes (fHbps) e previne a doença de sorogrupo B por indução de respostas de anticorpos bactericidas de ampla proteção contra cepas epidemiologicamente diversas do sorogrupo B epidemiológicas. A fHbp foi encontrada na superfície das bactérias meningocócicas e é essencial para a bactéria evitar as defesas imunológicas do hospedeiro. As fHbps são segregadas em duas subfamílias imunologicamente distintas - A e B - e >95% de cepas de sorogrupo B expressam fHbps de uma dessas subfamílias.

A vacinação com Trumenba®, que contém um fHbp de cada uma das subfamílias A e B, obtém anticorpos bactericidas direcionados contra fHbp encontrados na superfície de cepas do sorogrupo B de *N. meningitidis*.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não clínicos não revelaram risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local, reprodução e toxicidade no desenvolvimento.

Os estudos de reprodução realizados em fêmeas de coelho em doses equivalentes à maior dose administrada em humanos não revelaram evidências de alteração na fertilidade ou danos nos fetos devido ao uso de Trumenba®. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos de resposta humana, essa vacina deverá ser usada durante a gestação somente se for claramente necessária. Trumenba® não foi avaliado para comprometimento de fertilidade masculina.

Propriedades farmacocinéticas

Não se aplica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer componentes da fórmula.

Reação alérgica intensa (ex., anafilaxia) após uma dose anterior de Trumenba® ou de qualquer componente desta vacina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todas as vacinas injetáveis, a supervisão e um tratamento médico apropriado sempre devem estar prontamente disponíveis para um raro evento anafilático após a administração da vacina. Não administrar por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.

Assim como acontece com outras vacinas injetáveis, a síncope (desmaio) pode ocorrer em associação com a administração de Trumenba®. Medidas de atendimento devem estar à disposição para evitar lesões por desmaio.

Assim como qualquer vacina intramuscular, Trumenba® deve ser administrado com cuidado em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer transtorno de coagulação ou em pessoas que recebem terapia anticoagulante, a menos que o potencial benefício supere claramente o risco de administração.

Pessoas imunocomprometidas, incluindo indivíduos que recebem terapia imunossupressora, podem apresentar uma diminuição na resposta imunológica a Trumenba®.

Pessoas com certas deficiências do complemento e pessoas recebendo tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) têm risco aumentado de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos B, mesmo que desenvolvam anticorpos após a vacinação com Trumenba®.

Tal como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Trumenba® pode não proteger todos os receptores da vacina.

Assim como para outras vacinas, a administração da vacina Trumenba[®] deve ser a dia da em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção menor, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Trumenba[®] apresentou influência desprezível ou nenhuma na capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, alguns efeitos mencionados no item 9. Reações Adversas podem afetar temporariamente a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso da vacina Trumenba[®] em mulheres grávidas. Portanto, Trumenba[®] deve ser administrado durante a gravidez somente se for claramente necessário (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos).

Lactação

Não se sabe se Trumenba[®] é excretado no leite humano.

Trumenba[®] só deve ser utilizado durante a amamentação quando as vantagens possíveis superam os riscos potenciais.

Fertilidade

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos quanto à fertilidade feminina (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos).

Não há dados sobre a fertilidade em humanos.

Trumenba[®] é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Trumenba[®] pode ser administrado simultaneamente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina tríplice bacteriana reduzida, contra difteria, tétano e pertussis acelular combinada com vacina de poliomielite inativada (dTpa-VIP), vacina contra papilomavírus humano quadrivalente (HPV4), vacina meningocócica conjugada de sorogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e vacina com toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertussis acelular adsorvida (dTpa).

Não misture Trumenba[®] com outras vacinas ou produtos na mesma seringa.

Indivíduos com capacidade de resposta imunológica debilitada devido ao uso de terapia imunossupressora (incluindo radiação, corticosteroides, antimetabólitos, agentes alquilantes e agentes citotóxicos) podem não responder plenamente à imunização ativa com Trumenba[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Trumenba[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. As seringas devem ser armazenadas sob refrigeração horizontalmente para minimizar o tempo de redispersão do material. Descartar a vacina caso esteja congelada. O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: suspensão branca homogênea.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Trumenba[®] deve ser determinada considerando-se os riscos da doença invasiva meningocócica B em cada país ou região. O uso dessa vacina deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

Posologia

Cronograma em duas doses: administrar 0,5 mL em 0 e 6 meses.

Cronograma em três doses: administrar duas doses de 0,5 mL em intervalo mínimo de um mês, seguidas por uma terceira dose, pelo menos quatro meses após a segunda dose.

A escolha de cronograma de dosagem pode depender do risco de exposição e da susceptibilidade do paciente à doença meningocócica do sorogrupo B.

Uma dose de reforço deve ser considerada após o regime posológico para indivíduos com risco continuado de doença meningocócica invasiva (vide item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Trumenba® não foram estabelecidas em crianças abaixo de 10 anos.

Idosos

Trumenba® não foi estudado em adultos acima de 65 anos.

Método de administração

Somente injeção intramuscular. O local preferido para injeção é o músculo deltoide do braço.

Se, ao mesmo tempo, for administrada mais de uma vacina, deve-se aplicar em locais separados e com seringas diferentes.

Não há dados disponíveis sobre a intercambiabilidade de Trumenba® com outras vacinas meningocócicas do sorogrupo B para completar a série de vacinação.

Incompatibilidades

Não misture Trumenba® com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

Advertências especiais para descarte e manuseio

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito branco e um sobrenadante transparente na seringa preenchida.

A vacina deve ser agitada vigorosamente para que se obtenha uma suspensão branca homogênea.

Não usar a vacina se ela não puder ser novamente suspensa.

A vacina deve passar por inspeção visual quanto à matéria particulada e à descoloração antes da administração.

Esse produto não deve ser usado caso se note matéria particulada ou descoloração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de Trumenba® foi investigada em estudos clínicos que envolveram mais de 23.000 pacientes, dos quais aproximadamente 17.000 pacientes receberam pelo menos uma dose de Trumenba® administrada de forma exclusiva ou concomitantemente com uma vacina licenciada e mais de 6.000 participantes de controle receberam solução salina somente ou solução salina e uma vacina licenciada.

As reações adversas após a vacinação de reforço em 301 indivíduos com idade entre 15 e 23 anos foram semelhantes às reações adversas durante a série primária de vacinação de Trumenba®, aproximadamente 4 anos antes.

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS listados em ordem decrescente de gravidade médica em cada categoria de frequência e SOC

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbio do sistema imunológico						Reações alérgicas*

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia					Síncope (desmaio)*
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia; náusea	Vômitos				
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular (mialgia); dor nas articulações (artralgia)					
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Calafrios; fadiga; vermelhidão (eritema), inchaço (endurecimento) e dor no local da injeção	Febre ≥38 °C (pirexia)				

*Reação adversa identificada na pós-comercialização. Como essa reação foi derivada de relatos espontâneos, a frequência não pôde ser determinada.

Relato de reações adversas suspeitas

É importante o relato de reações adversas suspeitas após o registro do medicamento. Isso permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose é limitada.

Em caso de superdose, recomenda-se o monitoramento das funções vitais e o possível tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0449

Farmacêutica Responsável: Lílíana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Grange Castle - Irlanda

Embalado por:

Wyeth Pharmaceuticals

Havant - Reino Unido

Ou

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TRUSUI_12

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2022	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/09/2022	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	20/09/2022	<p>Bula Profissional</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apresentação - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Dizeres Legais <p>Bula Paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apresentação - Para que este medicamento é indicado? - Quando não devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais 	VP/VPS	SUS INJ CT EST PLAS 01 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 01 AGU
05/04/2022	1534038/22-1	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	28/07/2017	1591514/17-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	24/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> • Versão Inicial 	VP/VPS	SUS INJ CT EST PLAS 01 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 01 AGU