

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spirolept 200 miljoen E/ml, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.
Geïnactiveerd leptospiravaccin.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Leptospira icterohaemorrhagiae (geïnactiveerd) 2,0 x 10⁸ E*

* Eenheden zijn het aantal geïnactiveerde bacteriën.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit. Enigszins melkachtige en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van leptospirose veroorzaakt door serogroep Icterohaemorrhagiae bij volwassenen met verhoogd blootstellingsrisico.

Het gebruik van Spirolept moet gebaseerd zijn op de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatie: 2 doses van elk 1ml met een interval van 15 dagen.

Boostervaccinatie:

Eerste boosterdosering: 4 tot 6 maanden na de primaire vaccinatie

Latere boosterdoses: om de 2 jaar

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit vaccin dient langs subcutane (SC) weg in de infraspinaal fossa of de buitenzijde van de deltaspier te worden toegediend.

Niet toedienen met intravasculaire injectie.

Verschillende injectieplaatsen moeten worden gebruikt als meer dan één vaccin terzelfder tijd wordt toegediend.

Voor instructies over hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet toedienen langs intravasculaire weg: wees er zeker van dat de naald niet in een bloedvat penetreert.

Zoals voor elke vaccinatie moet aangepaste medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in geval van een zeldzaam anafylactisch voorval na toediening van het vaccin.

Zoals met andere vaccins dient de toediening van Spirolept bij patiënten met een acute ernstige febrile aandoening te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een kleine infectie, zoals een verkoudheid, mag echter niet resulteren in de opschorting van de vaccinatie.

Spirolept wordt tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Spirolept uitgevoerd.

Bij patiënten die immunosuppressieve behandeling krijgen of patiënten met immunodeficiëntie, kan een geschikte immuunrespons niet worden uitgelokt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Spirolept bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Spirolept wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of Spirolept in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Spirolept mag niet tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar.

Mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie, binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst, volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA standaard	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, paresthesie	Vaak

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Duizeligheid	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, netelroos Lokale reactie: roodheid, jeuk	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Schouderbladpijn, spierpijn	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, malaise	Vaak
	Lokale reactie: pijn, verharding, oedeem	Zeer vaak
	Asthenie / Vermoeidheid	Vaak

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccin tegen leptospirose, ATC-code: J07AX01

Werkingsmechanisme

Het vaccin wordt bereid uit de gehele *Leptospira icterohaemorrhagiae* bacterie die gekweekt, gezuiverd en dan met formaldehyde geïnactiveerd wordt. Spirolept induceert antistoffen tegen de leptospira-serogroep *Icterohaemorrhagiae* die worden geacht het oplopen van de leptospirose-aandoening te voorkomen die door deze serogroep wordt veroorzaakt.

De immuniteit wordt gewoonlijk 15 dagen na de tweede injectie (eerste booster) verworven en duurt gemiddeld 24 maanden na de eerste booster.

Immunogeniciteit

De werkzaamheid van Spirolept werd niet in klinische studies onderzocht. De werkzaamheid van het vaccin werd opgemaakt uit de immunogeniciteitsgegevens in verband met de immuunrespons (GMT van antileptospira IgG en agglutinerende antistoffen) en de persistentie van functionele antilichaamsactiviteit.

De immunogeniciteit werd onderzocht in 3 ondersteunende studies die werden uitgevoerd bij 792 proefpersonen met een beroepsrisico van blootstelling aan leptospirose.

In het eerste immunogeniciteitsonderzoek van 1974 tot 1977 werden 195 rioolwerkers in een tijdsbestek van 15 dagen tot 1 maand subcutaan met 2 injecties van Spirolept gevaccineerd, gevolgd door een boosterdosering 6 tot 10 maanden later. Twee maanden na de eerste reeks hadden alle proefpersonen een positieve groeiremmingstest (*Growth Inhibition Test* of GIT). Een grote proportie van de proefpersonen waren seropositief na de eerste reeks en na de booster.

Later in dit onderzoek werden 454 bijkomende rioolwerkers in een tijdsbestek van 12-15 dagen gevaccineerd met 2 injecties van Spirolept, met een eerste boosterdosering 4 tot 6 maanden later, gevolgd door 1 tot 3 boosters om de 2 jaar. De antistofrespons werd geëvalueerd met MAT (Microscopische Agglutinatie-test). De antistoftiter >1/100 werd beschouwd als de drempelwaarde voor bescherming. De proefpersonen die slechts één booster kregen, hadden gemiddelde antistoftiters <1/100, terwijl proefpersonen die 2 tot 4 boosters kregen, gemiddelde antistoftiters > 1/100 hadden. De antistoftiters bereikten een beschermingsniveau na de tweede boosterinjectie.

Een multicenter fase IV cross-sectioneel seroprevalentie-onderzoek werd ondernomen om de ELISA IgG seropositieve percentages te evalueren en de functionele antileptospira antistofniveaus na verloop van tijd met gebruik van GIT te meten bij 143 proefpersonen van 18 tot 65 jaar die met Spirolept met ten minste 4 doses (2 initiële doses en 2 booster doses) en niet meer dan 7 doses (2 initiële doses en 5 booster doses) werden gevaccineerd. Een groep (N=118 proefpersonen) die nog altijd aan het risico van leptospirose (“gevaccineerde/blootgestelde proefpersonen”) blootgesteld waren, kregen tussen 4 en 7 vaccindoses met de laatste booster gegeven binnen 3 jaar (gemiddelde van 12-15 maanden) voorafgaand aan de studierekrutering, en 1 subgroep (N=25 proefpersonen) die niet langer aan het risico van leptospirose (“niet langer gevaccineerde/niet blootgestelde proefpersonen”) blootgesteld waren, kregen tussen 4 en 7 vaccindoses met de laatste booster gegeven ten minste 3 jaar (gemiddelde van 77 maanden met een maximum van 185 maanden) voor de studierekrutering. De onderstaande tabellen vatten de seropositiviteitspercentages, de antistofresponses en de GIT-resultaten bij de “gevaccineerde/blootgestelde proefpersonen” en de “niet langer gevaccineerde/niet blootgestelde proefpersonen” samen.

Seropositiviteitspercentages, anti-leptospira IgG GMT's gemeten met ELISA en GIT-resultaten bij de “gevaccineerde/blootgestelde proefpersonen” en de “niet langer gevaccineerde/niet blootgestelde proefpersonen”

ELISA iGg test	Evalueerbare analyseset			Analyseset per vaccinschema
	Gevaccineerd/blootgesteld	Niet langer gevaccineerd/niet blootgesteld	Algemeen	Gevaccineerd/blootgesteld = Algemeen ¹
N	118	25	143	103
Seronegatief				
N (%)	1 (0,85%)	1 (4,00%)	2 (1,40%)	1 (0,97%)
95% BI ²	[0,00%; 2,50%]	[0,00%; 11,68%]	[0,00%; 3,32%]	[0,00%; 2,86%]
Seropositief³				
N (%)	117 (99,15%)	24 (96,00%)	141 (98,60%)	102 (99,03%)
95% BI ²	[97,50%; 100,00%]	[88,32%; 100,00%]	[96,68%; 100,00%]	[97,14%; 100,00%]
Fisher's exact test	<i>P</i> = 0,320			Niet berekend
¹ De analyseset per vaccinschema omvatte alleen de gevaccineerde/blootgestelde proefpersonen.				
² Tweezijdige 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) gebaseerd op de Wald-methode.				
³ Een proefpersoon werd seropositief beschouwd voor anti-leptospira ELISA IgG als zijn/haar antistoftiters ≥ 20 (geen eenheid) waren.				
BI: Betrouwbaarheidsinterval; IgG: Immunoglobine G.				

Standaardtiter	Gevaccineerd/blootgesteld	Niet langer gevaccineerd/niet blootgesteld	Algemeen
----------------	---------------------------	--	----------

N	118	25	143
GMT (GSD)	424,32 (4,15)	286,42 (3,64)	396,18 (4,07)
95 BI¹	[327,42; 549,89]	[168,08; 488,09]	[314,08; 499,38]
Wilcoxon rank-sum test	<i>P</i> = 0,340		
¹ Tweezijdige 95% betrouwbaarheidsintervallen. BI: Betrouwbaarheidsinterval; ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; GMT: geometrische gemiddelde titer (<i>Geometric Mean Titre</i>); GSD: geometrische standaarddeviatie (<i>Geometric Standard Deviation</i>); IgG: Immunoglobine G.			

GIT	Gevaccineerd/blootgesteld	Niet langer gevaccineerd/niet blootgesteld	Algemeen
N	118	25	143
Negatief¹			
n (%)	7 (5,93%)	0 (0,00%)	7 (4,90%)
95% BI ²	[1,67%; 10,19%]	[0,00%; 0,00%]	[1,36%; 8,43%]
Positief¹			
n (%)	111 (94,07%)	25 (100,00%)	136 (95,10%)
95% BI ²	[89,81%; 98,33%]	[100,00%; 100,00%]	[91,57%; 98,64%]
Fisher's exact test	<i>P</i> = 0,606		
¹ GIT-resultaat is positief wanneer positieve controle %remming $\geq 98\%$ EN monster %remming $\geq 50\%$ of negatief wanneer positieve controle %remming $\geq 98\%$ EN monster %remming $< 50\%$ ² Tweezijdige 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) gebaseerd op de Wald-methode.			

Zoals met de “gevaccineerde/blootgestelde” groep, blijven de algemene seropositiviteitspercentages voor anti-leptospira ELISA IgG hoog op 96.0% [95% BI: 88,3; 100]) in de “niet langer gevaccineerde/niet blootgestelde” groep, wanneer de laatste booster van 36 maanden tot 185 maanden (gemiddelde van 77 maanden) voor de studierekrutering toegediend was. Ondanks deze kleine groep bleven het merendeel van de proefpersonen (23/(25)) seropositief tussen 3 jaar en 5 jaar na de laatste vaccinatie, met IgG titer altijd > 160 . Al deze proefpersonen hadden functionele antistoffen, zoals aangetoond door positieve GIT gemeten bij 100% van hen.

Kruisbescherming tussen *serovars* Icterohaemorrhagiae en Copenhageni werd met preklinische gegevens aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden geen farmacokinetische studies uitgevoerd omdat farmacokinetische studies in het algemeen niet op vaccins toepasselijk zijn gezien hun farmacologisch doel en/of biologische natuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een niet-GLP onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering uitgevoerd bij ratten en cavia's (10 injecties van Spirolept via subcutane injectie over een periode van twee weken), werd Spirolept goed getolereerd bij een dosis van $2,0 \times 10^8$ E/dier, die overeenkomt met de in klinieken bij de mens te injecteren dosis. Er waren geen behandelingsgerelateerde tekenen, en de voornaamste vermeldenswaardige bevinding was de aanwezigheid van een histiocytische nodule +/- fibrose op de injectieplaats bij ratten, die consistent met de aanhoudende resorptie van het vaccin en/of een lokale inflammatoire respons was.

Er werd geen onderzoek op het gebied reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met Spirolept uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, dinatriumfosfaat-dodecahydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumhydroxide en/of zoutzuur (hoeveelheid voldoende voor aanpassing van pH tot 7,2), water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 Jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstop (chloorbutylrubber) en naald met een stijve naaldbescherming.

Verpakking met 1 voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Beweeg de injectieflacon voorzichtig in een cirkel (wervelende beweging) om het product weer in suspensie te brengen

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

IMAXIO
5 - 7 Rue Saint Roch
75001 Parijs
Frankrijk

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

RVG 124202

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 19 oktober 2023.