

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SPIROLEPT 200 millions U/ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin leptospires inactivé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (1 ml) contient :

*Leptospira icterohaemorrhagiae* (inactivé)..... 2,0 x 10<sup>8</sup> U\*

\*Les unités correspondent au nombre de bactéries inactivées.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

Liquide légèrement opalescent et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la leptospirose due au sérotype *icterohaemorrhagiae* chez l'adulte exposé à un risque élevé. L'utilisation de SPIROLEPT doit être définie sur la base des recommandations officielles.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Primovaccination : 2 injections de 1 ml à 15 jours d'intervalle.

Rappel :

Premier rappel : 4 à 6 mois après la primovaccination.

Rappels ultérieurs : tous les 2 ans.

#### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée (SC) au niveau de la fosse sous-épineuse ou de la face externe du deltoïde.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plus d'un vaccin est administré en même temps.

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

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme lors de toute vaccination, un traitement médical et une surveillance appropriée doivent toujours être facilement disponibles en cas de rare réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de SPIROLEPT doit être différée chez les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë. Cependant, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne devrait pas entraîner un report de vaccination.

Ce vaccin ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse.

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

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec SPIROLEPT.

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les sujets présentant un déficit immunitaire, une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de SPIROLEPT chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

SPIROLEPT n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

#### **Allaitement**

On ne sait pas si SPIROLEPT est excrété dans le lait maternel.

SPIROLEPT ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### **Fertilité**

Aucune donnée sur la fertilité humaine n'est disponible.

La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été évaluée chez les animaux.

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de la classe et de la fréquence du système. Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), commun (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/1 0000 à 1/1 000), très rare ( 1/10 000), fréquence indéterminée (impossible à estimer à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée, paresthésie	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Eruption cutanée, urticaire Réaction locale : rougeur, prurit	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Scapulalgie, myalgie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, malaise Réaction locale : douleur, induration, œdème Asthénie /Fatigue	Fréquent Très fréquent Fréquent

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

#### 4.9. Surdosage

Aucune donnée disponible.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VACCIN CONTRE LA LEPTOSPIROSE, Code ATC : J07AX01 (Anti-infectieux).

## Mécanisme d'action

Le vaccin est préparé à partir de la bactérie entière *Leptospira icterohaemorrhagiae* cultivée, purifiée puis inactivée par du formaldéhyde. SPIROLEPT induit des anticorps contre le séro-groupe *icterohaemorrhagiae* de *leptospira*, considérés prévenir l'acquisition de la leptospirose causée par ce séro-groupe.

L'immunité est en règle générale acquise 15 jours après la deuxième injection et dure en moyenne 24 mois après le premier rappel.

## Immunogénicité

L'efficacité de SPIROLEPT n'a pas été évaluée par des essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite des données d'immunogénicité en termes de réponse immunitaire (MGT, (Moyenne Géométrique des Titres), des IgG anti-leptospira et anticorps agglutinants) et de la persistance de l'activité des anticorps fonctionnels.

L'immunogénicité a été évaluée dans le cadre de 3 études complémentaires menées auprès de 792 sujets présentant un risque professionnel d'exposition à la leptospirose.

Dans la première étude d'immunogénicité de 1974 à 1977, 195 égoutiers ont été vaccinés avec 2 injections de SPIROLEPT par voie sous-cutanée espacées de 15 jours à 1 mois, suivies d'une dose de rappel 6 à 10 mois plus tard. Deux mois après la primo vaccination, tous les sujets avaient un test d'inhibition de croissance (GIT) positif. Une proportion élevée de sujets étaient séropositifs après la primovaccination et après le rappel.

Suite à cette étude, 454 égoutiers supplémentaires ont été vaccinés avec 2 injections de SPIROLEPT à 12-15 jours d'écart, une première dose de rappel 4 à 6 mois plus tard, suivie de 1 à 3 rappels tous les 2 ans. La réponse en anticorps a été évaluée par MAT (Microscopic Agglutination Test). Un titre en anticorps > 1/100 était considéré comme associé à la protection. Les sujets n'ayant reçu qu'un seul rappel avaient des titres d'anticorps moyens 1/100, alors que les sujets recevant 2 à 4 rappels avaient des titres d'anticorps moyens > 1/100. Les titres d'anticorps ont atteint un niveau protecteur après la deuxième injection de rappel.

Une étude transversale multicentrique de phase IV de séroprévalence a été menée pour évaluer les taux de séropositivité aux IgG ELISA et pour mesurer les taux d'anticorps antileptospira fonctionnels au fil du temps en utilisant le GIT chez 143 sujets âgés de 18 à 65 ans vaccinés avec SPIROLEPT avec au moins 4 doses (2 doses initiales et 2 doses de rappel) et au maximum 7 doses (2 doses initiales et 5 doses de rappel). Un groupe (N = 118 sujets) toujours exposé au risque de leptospirose (« sujets vaccinés / exposés ») a reçu entre 4 et 7 doses de vaccin, le dernier rappel ayant été administré dans les 3 ans (moyenne de 12 à 15 mois) précédant le recrutement dans l'étude, et 1 sous-groupe (N = 25 sujets) non exposés au risque de leptospirose (sujets « ne sont plus vaccinés / non exposés ») ont reçu entre 4 et 7 doses de vaccin avec le dernier rappel administré depuis au moins 3 ans (moyenne de 77 mois avec un maximum de 185 mois) avant le recrutement de l'étude. Les tableaux ci-dessous résument les taux de séropositivité, les réponses en anticorps et les résultats de GIT chez les sujets « vaccinés / exposés » et les sujets « non vaccinés / non exposés ».

Taux de séropositivité, MGT des IgG anti-leptospira mesurées par ELISA et résultats GIT des sujets « vaccinés / exposés » et « non vaccinés / non exposés »

Série d'analyse évaluable				Série d'analyse per schéma de vaccination
Test ELISA IgG	Vacciné / exposé	Non vacciné / non-exposé	Total	Vacciné/exposé = total <sup>1</sup>

N	118	25	143	103
Séronégatif				
n (%)	1 (0.85%)	1 (4.00%)	2 (1.40%)	1 (0.97%)
95%IC <sup>2</sup>	[0.00% ; 2.50%]	[0.00% ; 11.68%]	[0.00% ; 3.32%]	[0.00% ; 2.86%]
Séropositif <sup>3</sup>				
n (%)	117 (99.15%)	24 (96.00%)	141 (98.60%)	102 (99.03%)
95%IC <sup>2</sup>	[97.50% ; 100.00%]	[88.32% ; 100.00%]	[96.68% ; 100.00%]	[97.14% ; 100.00%]
Test exact de Fisher	$P = 0.320$			Non calculé

1 La série d'analyse par schéma de vaccination inclue uniquement les sujets vaccinés et exposés.

2 Intervalles de confiance bilatéraux à 95% (IC 95%) basés sur la méthode de Wald.

3 Un sujet est considéré séropositif en ELISA IgG anti-leptospira si son titre en anticorps est  $\geq 20$  (sans unité).

IC : Intervalle de Confiance ; IgG : Immunoglobuline G.

Titre standard	Vacciné / exposé	Non vacciné / non-exposé	Total
N	118	25	143
MGT (DSG)	424.32 (4.15)	286.42 (3.64)	396.18 (4.07)
95%IC <sup>1</sup>	[327.42 ; 549.89]	[168.08 ; 488.09]	[314.08 ; 499.38]

Wilcoxon rank-sum test:  $P = 0.340$

1 Intervalles de confiance bilatéraux à 95%.

IC : Intervalle de Confiance ; ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; DSG : Déviation Standard Géométrique ; IgG : Immunoglobuline G.

GIT	Vacciné / exposé	Non vacciné / non-exposé	Total
N	118	25	143
Négatif <sup>1</sup>			
n (%)	7 (5.93%)	0 (0.00%)	7 (4.90%)
95%IC <sup>2</sup>	[1.67% ; 10.19%]	[0.00% ; 0.00%]	[1.36% ; 8.43%]
Positif <sup>1</sup>			
n (%)	111 (94.07%)	25 (100.00%)	136 (95.10%)
95%IC <sup>2</sup>	[89.81% ; 98.33%]	[100.00% ; 100.00%]	[91.57% ; 98.64%]

Test exact de Fisher:  $P = 0.606$

1 Le résultat GIT est positif si le contrôle positif %inhibition  $\geq 98$  ET l'échantillon %inhibition  $\geq 50$  ou négatif si le contrôle Positif %inhibition  $\geq 98$  ET l'échantillon %inhibition  $\geq 50$  ;

2 Intervalles de confiance bilatéraux à 95% (IC 95%) basés sur la méthode de Wald.

IC: Intervalle de Confiance; GIT: Growth Inhibition Test = Test inhibition de croissance.

Comme pour le groupe « vaccinés / exposés », les taux de séropositivité vis-à-vis des IgG anti-leptospira ELISA sont restés élevés à 96,0% [IC95% : 88,3 ; 100]) dans le groupe « non vaccinés / non exposés », lorsque le dernier rappel a été administré de 36 mois à 185 mois (moyenne de 77 mois) avant le recrutement dans l'étude. Malgré la petite taille de ce groupe, la majorité des sujets (23/(25)) sont restés séropositifs entre 3 et 5 ans après la dernière vaccination, avec un titre en IgG toujours supérieur à 160. Tous ces sujets avaient des anticorps fonctionnels, comme en témoigne le GIT positif mesuré chez 100% d'entre eux.

La protection croisée entre les sérovars Icterohaemorrhagiae et Copenhageni a été démontrée par des données précliniques.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée car les études pharmacocinétiques ne sont généralement pas applicables aux vaccins en raison de leur objectif pharmacologique et / ou de leur nature biologique.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans une étude de toxicité à doses répétées non BPL réalisée chez le rat et le cobaye (10 injections de SPIROLEPT par voie SC sur une période de deux semaines), SPIROLEPT a été bien toléré à une dose de  $2,0 \times 10^8$  U/animal, qui représente la dose humaine à injecter. Il n'y avait pas de signes cliniques liés au traitement, et le résultat principal était la présence d'un nodule histiocytaire +/- fibrose au site d'injection chez le rat, ce qui correspond à une résorption en cours et / ou à une réponse inflammatoire locale.

Aucune étude évaluant la toxicité de la reproduction et le développement n'a été réalisée avec SPIROLEPT.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (quantité suffisante pour ajustement du pH à 7,2), eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (2-8°C). Ne pas congeler.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon rigide.

Boîte de 1 seringue préremplie.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pour remettre le produit en suspension, alterner entre des mouvements d'agitation douce par rotation et d'inversion du flacon.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**IMAXIO**

5-7 RUE SAINT ROCH

75001 PARIS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 351 471 6 5 : 1 ml de suspension en seringue préremplie (verre). Boîte de 1.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.