

四价流感病毒裂解疫苗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：四价流感病毒裂解疫苗

英文名称：Influenza Vaccine (Split Virion), Inactivated, Quadrivalent

汉语拼音：Sijia Liugan Bingdu Liejie Yimiao

【成份和性状】

本品系用世界卫生组织(WHO)推荐的甲型和乙型流行性感冒(简称流感)病毒株，分别接种鸡胚，经培养、收获病毒液、病毒灭活、纯化、裂解后制成，为微乳白色液体。

有效成份：当年使用的各型流感病毒株血凝素，本品每0.5ml含

A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus.....	15µg 血凝素
A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-like virus.....	15µg 血凝素
B/Austria/1359417/2021(B/Victoria lineage)-like virus.....	15µg 血凝素
B/Phuket/3073/2013(B/Yamagata lineage)-like virus.....	15µg 血凝素

辅料：氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠。

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【接种对象】

本品适用于6月龄及以上人群；尤其推荐易发生相关并发症的人群，如婴幼儿、儿童、老年人、体弱者、流感流行地区人员等。

【作用与用途】

接种本品后，可刺激机体产生抗流感病毒的免疫力。用于预防疫苗相关型别的流感病毒引起的流行性感冒。

【规格】

每支(瓶)0.5ml。每1次人用剂量为0.5ml，含各型流感病毒株血凝素应为15µg。

【免疫程序和剂量】

(1) 6-12月龄婴幼儿的接种部位以大腿前外侧为最佳。13月龄及以上人群首选上臂三角肌接种疫苗。

(2) 于流感流行季节前或期间进行预防接种。6-35月龄的儿童接种2剂次，每剂0.5ml，两剂间隔4周；3岁及以上人群接种1剂次，每剂0.5ml。使用前应将本疫苗置于室温并摇匀，然后肌内注射。



【不良反应】

按照国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的不良反应发生率的分类：十分常见（ $\geq 10\%$ ），常见（ $1\%-10\%$ ，含 1% ），偶见（ $0.1\%-1\%$ ，含 0.1% ），罕见（ $0.01\%-0.1\%$ ，含 0.01% ），十分罕见（ $<0.01\%$ ）。

1.本品临床试验

（1）3岁及以上人群

本疫苗在中国境内完成的I、III期临床试验受试者总数为2380名（3岁及以上人群），其中1220名受试者接种了一剂本品。对本品系统的安全性观察自疫苗接种开始至全程接种后28天，对大部分受试者的长期安全性观察自全程接种后29天至180天。

全身不良反应

常见：发热；

偶见：头痛、恶心呕吐、肌肉痛、疲劳乏力、咳嗽；

罕见：腹泻、心悸。

局部不良反应

常见：疼痛、红；

偶见：硬结、肿、瘙痒。

以上不良反应80.16%为轻度。未发现与本品相关的严重不良事件。

（2）6~35月龄人群

本疫苗在中国境内完成的I期和III期临床试验共入组6~35月龄健康婴幼儿3506名，其中1190名受试者接种了1或2剂本品（0.5mL规格四价流感病毒裂解疫苗）。对本品系统的安全性观察期自疫苗接种开始至第2剂接种后28天，长期安全性观察期至第2剂接种后180天。

全身不良反应

十分常见：发热、咳嗽、流涕

常见：腹泻、呕吐、恶心、食欲减退

偶见：皮疹、丘疹、红斑、瘙痒、易激惹、鼻塞、疲劳、口咽疼痛、喷嚏、活动减少

罕见：腹胀、超敏反应

局部不良反应

常见：红斑

偶见：疼痛、肿胀、硬结、皮疹

罕见：瘙痒

2.同类产品境内外临床试验

除上述不良反应外，在同类产品境内外临床试验中还观察到如下不良反应：

全身不良反应：不适、关节痛、腹部疼痛或不适、嗜睡、寒颤、过敏性皮炎、上呼吸道感染、便秘、湿疹、失眠、肢体疼痛、多汗、眩晕、头晕、慢性支气管炎、荨麻疹、口疮性溃疡、鼻咽炎、中耳炎、耳部感染、流感样症状、淋巴结肿大、胃痛

局部不良反应：瘀斑。

3.本品及同类产品境内外上市后监测

3.1 本品上市后监测

除上述本品临床试验观察到的不良反应外，本品（含上市许可持有人的流感病毒裂解疫苗）自上市后收集到以下额外安全性数据（由规模不详人群自发报告产生，难以准确估计症状的发生率或有效评估症状发生与疫苗使用的相关性）汇总如下：

皮肤及皮下组织类疾病：过敏性皮炎、荨麻疹、过敏性紫癜、血管性水肿

各类神经系统疾病：头晕、热性惊厥

全身性疾病及给药部位各种反应：胸部不适

3.2 同类产品境内外上市后监测

除上述本品及同类产品临床研究报告的不良反应外，境内外同类产品上市后监测获得的额外安全性数据（由规模不详人群自发报告产生，难以准确估计症状的发生率或有效评估症状发生与疫苗使用的相关性）汇总如下：

消化系统：口腔、喉部和/或舌头肿胀；

血液及淋巴系统：血小板减少；

感染及侵染类疾病：注射部位蜂窝织炎、咽炎、鼻炎、扁桃体炎；

全身性疾病及给药部位各种反应：注射部位脓肿、注射部位发热、胸痛；

神经系统：惊厥、脊髓炎（包括脑脊髓炎和横贯性脊髓炎）、面神经麻痹、吉兰-巴雷综合征、神经炎、感觉异常、晕厥；

呼吸系统、胸及纵膈疾病：哮喘、支气管痉挛、呼吸困难、呼吸窘迫、喘鸣、发声困难；

心血管系统：心动过速、血管炎；

皮肤及皮下组织类疾病：多形性红斑、面部肿胀、Stevens-Johnson 综合征；

眼部疾病：结膜炎、眼睛疼痛、眼睛发红、眼睛肿胀、眼睑肿胀、畏光；

免疫系统：过敏性休克、血清病。

【禁忌】

如有以下任一情况，禁用本品，并及时告知医生：

1. 已知对本品所含任何成分，包括辅料、甲醛、Triton X-100、硫酸庆大霉素过敏者。
2. 患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者，接种需推迟到痊愈或者病情稳定后进行。

【注意事项】

1. 以下情况者慎用本品：家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、有接种流感疫苗后6周内出现吉兰-巴雷综合征者、过敏体质者。
2. 本品针管有裂纹、标签不清或失效者、疫苗出现浑浊、疫苗变质或有摇不散的块状絮状物等外观异常者均不得使用。
3. 应备有肾上腺素等药物，以备偶有发生严重过敏反应时急救用。接受注射者在注射后应在现场观察至少30分钟。
4. 免疫抑制剂的应用可降低或抑制疫苗接种后的免疫应答，注射免疫球蛋白者，应间隔1个月以上再接种本疫苗，以免影响免疫效果。
5. 注射后出现任何神经系统反应者，禁止再次使用。
6. 本品严禁冻结。
7. 本品严禁静脉注射。
8. 请放在儿童不易触及处。
9. 注射前充分摇匀。
10. 本品不得与其他医疗产品在同一容器内混合后使用。
11. 有下列情况请向医生咨询：
 - (1) 免疫功能低下；
 - (2) 对本品有其它疑问。

【妊娠期及哺乳期妇女】

目前尚未获得妊娠期及哺乳期妇女使用本品的临床试验数据。若该人群需使用本品，建议与医生共同进行获益/风险评估后决定。

【药物相互作用】

1. 与其它疫苗同时接种：本品尚未进行与其他疫苗联合接种的临床研究。目前尚无数据可以评价本品与其它疫苗联合接种的影响。
2. 与其它药物伴随使用：免疫抑制剂（如皮质类固醇、细胞毒性药物或放射治疗、器官移植等），可能会降低机体对本品的免疫应答。

如正在或近期曾使用过任何其它疫苗或药物，为避免可能的药物间相互作用，接种本品前建议咨询专业医师。

【临床试验】

3岁及以上人群

在中国境内完成的一项随机、双盲、对照的III期临床试验中，共入组 2320 名 3 岁及以上受试者。受试者按 2:1:1 的比例随机接种本品或两种三价季节性流感对照疫苗。

采集受试者免前和全程免后 28 天的血样，采用微量血凝抑制试验方法测定疫苗免疫后血清的流感病毒 HI 抗体滴度。试验组全研究人群流感病毒 HI 抗体 GMT 分别为 H1N1 型 1:523.91，H3N2 型 1:274.13，BV 型 1:115.35，BY 型 1:257.81（详见表 1），免后抗体阳转率 H1N1 型 77.15%，H3N2 型 81.93%，BV 型 60.14%，BY 型 64.57%（详见表 2），且血清抗体 $\geq$ 1:40 比例 H1N1 型 97.87%，H3N2 型 98.49%，BV 型 90.79%，BY 型 99.38%（详见表 3）。易感人群与全研究人群结果基本一致。

表 1. 3 岁及以上全研究人群免后抗体 GMT 分析（PPS）

抗体类型	组别	检测数	抗体 GMT		比值(95%CI)
			GMT	95%CI	试验组/对照组
H1N1	试验组	1129	523.91	(487.47,563.07)	-
	合并对照组	1115	549.93	(512.87,589.66)	0.95(0.87,1.05)
H3N2	试验组	1129	274.13	(256.51,292.96)	-
	合并对照组	1115	280.31	(261.21,300.81)	0.98(0.89,1.07)
BV	试验组	1129	115.35	(108.21,122.95)	-
	BV 对照组	559	118.67	(108.33,129.99)	1.00(0.89,1.12)
	BY 对照组	556	45.54	(42.16,49.19)	2.57(2.24,2.88)
BY	试验组	1129	257.81	(244.08,272.30)	-
	BV 对照组	559	128.79	(117.97,140.60)	2.04(1.82,2.24)
	BY 对照组	556	239.63	(220.43,260.50)	1.10(0.98,1.20)

注：BY 以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定（NIBSC 编号 16/158，Yamagata 系），对照组 BY 不含 BV 抗原。

BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定（NIBSC 编号 13/234，Victoria 系），对照组 BV 不含 BY 抗原。

抗体 GMT 比值（试验组/对照组）95% CI 下限不低于 0.67 则非劣效检验成立。

表 2. 3 岁及以上全研究人群免后抗体阳转率分析 (PPS)

抗体 类型	组别	检测数	抗体阳转率			率差%(95%CI)
			阳转数	%	95%CI	试验组-对照组
H1N1	试验组	1129	871	77.15	(74.59,79.57)	-
	合并对照组	1115	864	77.49	(74.92,79.91)	-0.34(-3.81,3.12)
H3N2	试验组	1129	925	81.93	(79.56,84.13)	-
	合并对照组	1115	896	80.36	(77.90,82.65)	1.57(-1.66,4.81)
BV	试验组	1129	679	60.14	(57.22,63.01)	-
	BV 对照组	559	329	58.86	(54.65,62.97)	1.29(-3.69,6.27)
	BY 对照组	556	104	18.71	(15.55,22.20)	41.44(37.12,45.76)
BY	试验组	1129	729	64.57	(61.70,67.36)	-
	BV 对照组	559	188	33.63	(29.72,37.72)	30.94(26.13,35.75)
	BY 对照组	556	317	57.01	(52.78,61.17)	7.56(2.58,12.53)

注: BY 以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定(NIBSC 编号 16/158, Yamagata 系), 对照组 BY 不含 BV 抗原。

BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/234, Victoria 系), 对照组 BV 不含 BY 抗原。

免前 HI 抗体滴度<1:10, 免后 HI 抗体滴度≥1:40 为阳转; 或免前 HI 抗体滴度≥1:10, 免后 HI 抗体滴度 4 倍增长为阳转。

抗体阳转率的率差(试验组减去对照组) 95%CI 下限>-10%则非劣效检验成立。

表 3. 3 岁及以上全研究人群免后抗体 GMI、≥1:40 比例分析 (PPS)

抗体 类型	组别	检测数	抗体 GMI	≥1:40 比例 (≥1:40)		率差%(95%CI)
				%	95%CI	试验组-对照组
H1N1	试验组	1129	15.26	97.87	(96.85,98.63)	-
	合并对照组	1115	15.72	97.40	(96.29,98.25)	0.48(-0.78,1.73)
H3N2	试验组	1129	10.12	98.49	(97.60,99.12)	-
	合并对照组	1115	10.50	96.86	(95.66,97.80)	1.63(0.39,2.88)
BV	试验组	1129	4.54	90.79	(88.95,92.41)	-
	BV 对照组	559	4.46	91.41	(88.78,93.60)	-0.62(-3.50,2.25)

	BY 对照组	556	1.78	69.24	(65.22,73.06)	21.54(17.35,25.73)
	试验组	1129	4.68	99.38	(98.73,99.75)	-
BY	BV 对照组	559	2.26	94.28	(92.01,96.05)	5.10(3.13,7.08)
	BY 对照组	556	4.22	98.56	(97.18,99.38)	0.82(-0.27,1.91)

注: BY 以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定(NIBSC 编号 16/158, Yamagata 系), 对照组 BY 不含 BV 抗原。

BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/234, Victoria 系), 对照组 BV 不含 BY 抗原。

≥1:40 比例的率差 (试验组减去对照组) 95%CI 下限>-10%则非劣效检验成立。

6~35 月龄婴幼儿

在中国境内完成的一项随机、双盲、对照的III期临床试验中, 共入组 3300 名 6~35 月龄健康婴幼儿, 按 2:1:1 的比例随机接种本品 (0.5mL 规格四价流感病毒裂解疫苗) 或两种含不同乙型流感组分的三价流感病毒裂解疫苗 (0.25mL 规格), 各组均间隔 28 天接种 2 剂疫苗。采集受试者免前和全程免后 28 天的血样, 使用微量血凝抑制试验方法测定血清抗 HI 抗体滴度。各组全程接种 2 剂后 28 天的免疫原性结果详见表 4 和表 5。以 HI 抗体 1:10 为界限, 免前抗体滴度<1:10 为相应流感病毒型别的易感人群。FAS 集和 mFAS 集结果与 PPS 集结果一致。

表 4. 6-35 月龄人群全程免后 28 天抗体 GMT 和 GMI (PPS)

抗体类型	人群	组别	检测数	GMT (95%CI)	GMT 比值 (95%CI)	GMI (95%CI)
H1N1	全人群	试验组	985	111.91 (101.69, 123.15)	-	10.60 (9.94, 11.31)
		对照组 BV	477	87.54 (75.19,101.93)	1.28(1.07,1.52)	7.78 (7.05,8.59)
		对照组 BY	487	100.60 (87.37,115.85)	1.11 (0.94, 1.32)	8.75 (7.99,9.58)
	易感人群	试验组	656	53.21 (48.86, 57.94)	-	10.64 (9.77, 11.59)
		对照组 BV	313	36.37 (31.75,41.65)	1.46 (1.25,1.71)	7.27 (6.35,8.33)
		对照组 BY	319	43.07 (38.39,48.31)	1.24(1.07,1.43)	8.61 (7.68,9.66)
H3N2	全人群	试验组	985	124.54 (111.58, 139.02)	-	10.68 (9.89, 11.52)
		对照组 BV	477	85.90 (71.49,103.22)	1.45 (1.18, 1.78)	7.24 (6.43,8.14)
		对照组 BY	487	91.19 (77.18,107.75)	1.37 (1.12, 1.66)	8.60 (7.69,9.63)
	易感人群	试验组	638	48.69 (44.38, 53.43)	-	9.74 (8.88, 10.69)
		对照组 BV	307	26.46 (23.03,30.40)	1.84 (1.56,2.17)	5.29 (4.61,6.08)
		对照组 BY	319	33.69 (29.56,38.40)	1.45 (1.23,1.70)	6.74 (5.91,7.68)
BV	全人群	试验组	985	111.60 (102.13, 121.94)	-	12.54 (11.79, 13.34)
		对照组 BV	477	75.26 (66.19, 85.59)	1.48 (1.27, 1.73)	8.39 (7.61, 9.26)
		对照组 BY	487	31.85 (26.87, 37.76)	3.50 (2.95, 4.17)	3.38 (3.06, 3.74)
	易感人群	试验组	731	62.88 (58.42, 67.67)	-	12.58 (11.68, 13.53)

		对照组 BV	347	43.94 (38.82, 49.73)	1.43 (1.25, 1.64)	8.79 (7.76, 9.95)
		对照组 BY	350	12.43 (11.23, 13.77)	5.06 (4.45, 5.74)	2.49 (2.25, 2.75)
BY	全人群	试验组	985	60.46 (55.99, 65.28)	-	6.56 (6.11, 7.04)
		对照组 BV	477	27.45 (25.39, 29.69)	2.20 (1.95, 2.49)	2.88 (2.69, 3.09)
		对照组 BY	487	56.85 (50.27, 64.29)	1.06 (0.93, 1.22)	5.70 (5.10, 6.38)
	易感人群	试验组	356	44.35 (39.75, 49.48)	-	8.87 (7.95, 9.90)
		对照组 BV	157	18.23 (16.11, 20.63)	2.43 (2.02, 2.92)	3.65 (3.22, 4.13)
		对照组 BY	147	39.25 (32.62, 47.23)	1.13 (0.92, 1.39)	7.85 (6.52, 9.45)

注: BY 以 Influenza Antigen B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定 (NIBSC 批号: 21/136,

Yamagata 系), 对照组 BY 不含 BV 抗原;

BV 以 Influenza Antigen B/Michigan/01/2021 标准抗原测定 (NIBSC 批号: 21/330,

Victoria 系), 对照组 BV 不含 BY 抗原。

GMT: 几何平均滴度; GMI: 免后抗体滴度相对免前抗体滴度的几何平均增长倍数。

GMT 比值 (试验组/对照组) 的 95%CI 下限不低于 0.67 则非劣效检验成立。

表 5. 6-35 月龄人群全程免后 28 天抗体阳转率和 $\geq 1:40$ 比例分析 (PPS)

抗体类型	人群	组别	检测数	阳转数	阳转率 (%) (95%CI)	阳转率率差 (95%CI)*	$\geq 1:40$ 人数	$\geq 1:40$ 比例 ($\geq 1:40$) (95%CI)
H1N1	全人群	试验组	985	767	77.87 (75.14, 80.42)	-	783	79.49 (76.83, 81.97)
		对照组 BV	477	327	68.55 (64.18, 72.70)	9.31 (4.49, 14.29)	339	71.07 (66.77, 75.10)
		对照组 BY	487	351	72.07 (67.86, 76.02)	5.79 (1.13, 10.64)	367	75.36 (71.28, 79.13)
	易感人群	试验组	656	455	69.36 (65.67, 72.87)	-	455	69.36 (65.67, 72.87)
		对照组 BV	313	175	55.91 (50.22, 61.49)	13.45 (6.95, 19.99)	175	55.91 (50.22, 61.49)
		对照组 BY	319	200	62.70 (57.13, 68.02)	6.66 (0.37, 13.09)	200	62.70 (57.13, 68.02)
H3N2	全人群	试验组	985	747	75.84 (73.04, 78.48)	-	785	79.70 (77.05, 82.17)
		对照组 BV	477	287	60.17 (55.62, 64.59)	15.67 (10.57, 20.84)	306	64.15 (59.67, 68.46)
		对照组 BY	487	317	65.09 (60.67, 69.33)	10.75 (5.80, 15.80)	335	68.79 (64.47, 72.88)
	易感人群	试验组	638	442	69.28 (65.54, 72.84)	-	442	69.28 (65.54, 72.84)
		对照组 BV	307	138	44.95 (39.30, 50.70)	24.33 (17.65, 30.85)	138	44.95 (39.30, 50.70)
		对照组 BY	319	170	53.29 (47.65, 58.87)	15.99 (9.45, 22.51)	170	53.29 (47.65, 58.87)
BV	全人群	试验组	985	791	80.30 (77.68, 82.75)	-	803	81.52 (78.96, 83.90)
		对照组 BV	477	329	68.97 (64.61, 73.10)	11.33 (6.58, 16.25)	344	72.12 (67.86, 76.10)
		对照组 BY	487	177	36.34 (32.06, 40.79)	43.96 (38.92, 48.78)	200	41.07 (36.66, 45.58)
	易感人群	试验组	731	550	75.24 (71.94, 78.33)	-	550	75.24 (71.94, 78.33)
		对照组 BV	347	214	61.67 (56.33, 66.81)	13.57 (7.64, 19.61)	214	61.67 (56.33, 66.81)
		对照组 BY	350	71	20.29 (16.20, 24.89)	54.95 (49.45, 59.94)	71	20.29 (16.20, 24.89)
BY	全人群	试验组	985	653	66.29 (63.25, 69.24)	-	688	69.85 (66.87, 72.70)
		对照组 BV	477	170	35.64 (31.34, 40.12)	30.66 (25.35, 35.76)	210	44.03 (39.51, 48.61)
		对照组 BY	487	283	58.11 (53.59, 62.53)	8.18 (2.93, 13.48)	308	63.24 (58.79, 67.54)
	易感人群	试验组	356	226	63.48 (58.25, 68.49)	-	226	63.48 (58.25, 68.49)
		对照组 BV	157	40	25.48 (18.87, 33.04)	38.01 (29.14, 46.01)	40	25.48 (18.87, 33.04)
		对照组 BY	147	81	55.10 (46.69, 63.31)	8.38 (-0.98, 17.85)	81	55.10 (46.69, 63.31)

注: BY 以 Influenza Antigen B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定 (NIBSC 批号: 21/136,

Yamagata 系), 对照组 BY 不含 BV 抗原;

BV 以 Influenza Antigen B/Michigan/01/2021 标准抗原测定 (NIBSC 批号: 21/330, Victoria 系), 对照组 BV 不含 BY 抗原。

*免前 HI 抗体滴度 $<1:10$ 者, 免后抗体滴度 $\geq 1:40$; 或免前 HI 抗体滴度 $\geq 1:10$ 者, 免后抗体滴度 4 倍增长为阳转。抗体阳转率差值 (试验组-对照组) 的 95%CI 下限 $>-10\%$ 则非劣效检验成立。

【贮藏】于 2~8℃ 避光保存和运输。

【包装】本品为预充式注射器或西林瓶包装, 1 支 (瓶) / 盒。

【有效期】12 个月。

【执行标准】

本制品依据国家批准的企业注册标准 (编号为: YBS00092020) 生产和检定。

【批准文号】

预充式注射器包装: 国药准字 S20200010

西林瓶包装: 国药准字 S20217013

【上市许可持有人】

名称: 北京科兴生物制品有限公司

注册地址: 北京市海淀区上地西路 39 号

【生产企业】

企业名称: 北京科兴生物制品有限公司

生产地址: 北京市海淀区上地西路 39 号

北京市大兴区中关村科技园大兴生物医药产业基地天富街 21 号 3 号楼二层东侧;

北京市昌平区中关村科技园区昌平园智通路 15 号;

邮政编码: 100085, 102601, 102200

电话号码: 400-898-2688

传真号码: 86-10-62966910

网址: www.sinovac.com