

核准日期: 2021.3.2
修改日期: 2021.6.2 2022.3.26 2022.11.22

上生®

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

【成分和性状】本品系用世界卫生组织 (WHO) 推荐的甲型和乙型流行性感冒病毒 (简称流感) 病毒株, 分别接种鸡胚, 经培养、收获的病毒液经浓缩、裂解灭活和纯化后制成的裂解疫苗, 为微乳白色液体。

有效成分: 当年使用的各型流感病毒血凝素。本品每 0.5ml 含:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus.....15µg 血凝素
A/Darwin/9/2021 (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、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、甲醛。

【接种对象】用于 6 月龄及以上人群; 尤其推荐易感者及易发生流感相关并发症的人群, 如婴幼儿、儿童、老人、体弱者、流感流行地区人员等。

【作用和用途】接种本疫苗后, 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 0.5ml, 每 1 次人用剂量为 0.5ml, 含各型流感病毒株血凝素 15µg。

【免疫程序和剂量】

(1) 于流感流行季节前或期间进行预防接种。

(2) 推荐以下免疫程序:

6-35 月龄: 接种 2 剂次, 每剂 0.5ml, 两剂间隔 4 周;

3 岁及以上: 接种 1 剂次, 每剂 0.5ml。

(3) 1 岁及以上上臂外侧三角肌肌内注射, 1 岁以下于大腿前外侧肌内注射。

【不良反应】

根据国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 推荐的药品不良反应频率分 5 类: 十分常见 (≥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

在中国境内开展的注册临床试验中, 共入组 3 岁及以上健康受试者 2768 名, 其中 1424 名受试者接种了 1 剂本品, 1344 名受试者接种了 1 剂阳性对照疫苗, 系统的安全性观察自接种开始至第 30 天, 对大部分受试者的长期安全性观察自接种后 31 天至 6 个月。

全身不良反应:

十分常见: 发热

常见: 咳嗽、疲劳、乏力、肌肉痛、头痛

偶见: 腹泻、恶心、呕吐、变态反应

局部不良反应:

十分常见: 疼痛

常见: 红、硬结、肿

偶见: 瘙痒、疹 (注射部位)

(2) 6-35 月龄人群

在中国境内开展的注册临床试验中, 共入组 6-35 月龄健康受试者 1350 名, 其中 690 名受试者接种了 2 剂本品, 660 名受试者接种了 2 剂阳性对照疫苗, 系统的安全性观察自第 1 剂接种之日起至第 2 剂接种后 30 天, 长期安全性观察自接种后 31 天至第 2 剂接种后 6 个月。

全身不良反应:

十分常见: 发热

常见: 腹泻、咳嗽、呕吐

偶见: 食欲减退、易激惹、瘙痒症、便秘、湿疹、恶心、皮疹、失眠、肢体疼痛

局部不良反应:

十分常见: 接种点红斑

偶见: 肿胀、疼痛

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:

十分常见: 不适、胃肠道症状、嗜睡、易激惹、食欲下降、流涕、肌肉痛、头痛、疲劳

十分常见: 不适、胃肠道症状、嗜睡、易激惹、食欲下降、流涕、肌肉痛、头痛、疲劳

表 1 3 岁及以上人群免疫后 30 天抗体 GMT 和 GMI 结果 (PPS 集)

抗体类型	组别	检测数	抗体 GMT (95%CI)	GMT 比值 (95%CI)*	抗体 GMI (95%CI)
H1N1	试验组	1324	667.72 (624.35~714.11)	-	18.47 (17.01~20.05)
	对照组 BV	666	679.82 (620.05~745.36)	0.98 (0.88~1.10)	20.80 (18.43~23.46)
	对照组 BY	666	787.28 (718.77~862.31)	0.85 (0.76~0.95)	20.43 (18.11~23.05)
	试验组	1324	172.53 (160.19~185.82)	-	8.56 (7.94~9.23)
H3N2	试验组	1324	172.53 (160.19~185.82)	-	8.56 (7.94~9.23)
	对照组 BV	666	173.35 (156.16~192.43)	1.00 (0.88~1.13)	8.40 (7.56~9.34)
	对照组 BY	666	181.28 (163.12~201.47)	0.95 (0.84~1.08)	8.46 (7.61~9.41)
	试验组	1324	255.76 (242.22~270.07)	-	5.72 (5.41~6.04)
BY	试验组	1324	255.76 (242.22~270.07)	-	5.72 (5.41~6.04)
	对照组 BV	666	129.53 (119.13~140.83)	1.97 (1.79~2.18)	2.91 (2.72~3.11)
	对照组 BY	666	262.59 (243.31~283.39)	0.97 (0.89~1.07)	5.88 (5.41~6.39)
	试验组	1324	227.94 (216.16~240.36)	-	5.23 (4.93~5.55)
BV	试验组	1324	227.94 (216.16~240.36)	-	5.23 (4.93~5.55)
	对照组 BV	666	245.41 (227.46~264.78)	0.93 (0.85~1.02)	5.52 (5.07~6.01)
	对照组 BY	666	90.45 (84.28~97.08)	2.52 (2.30~2.76)	2.04 (1.93~2.15)
	试验组	1324	90.45 (84.28~97.08)	-	2.04 (1.93~2.15)

注: BY 以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定 (NIBSC 编号 16/158, Yamagata 系), BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/234, Victoria 系); 对照组 BY 不含 BV 抗原, 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。

乏力、关节痛

常见: 寒战、头晕、浑身酸痛、鼻塞、中耳炎、鼻咽炎、耳部感染、流感样症状

偶见: 眩晕、淋巴肿大

罕见: 呼吸困难、多汗症、胃痛、心悸、全身性过敏、过敏性紫癜

局部不良反应:

偶见: 瘰疬

3. 同类产品境内外上市后监测

境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: 腹部疼痛或不适、口腔、喉部和/或舌头肿胀

血液及淋巴系统: 血小板减少

感染和侵袭性疾病: 注射部位蜂窝织炎、咽炎、鼻炎、扁桃腺炎

神经系统: 惊厥、脑脊髓膜炎、面神经麻痹、格林-巴利综合征、脊髓炎、神经炎、感觉异

常、晕厥

呼吸系统: 哮喘、支气管痉挛、鼻咽

心血管系统: 心动过速、血管炎

皮肤系统: 血管性水肿、Stevens-Johnson 综合征、出汗、荨麻疹

眼部: 结膜炎、眼睛疼痛/发红/肿胀

免疫系统: 过敏性休克、过敏反应、血清病

【禁忌】

1. 已知对该疫苗所含任何成分, 包括辅料、甲酯、裂解剂 (乙酯) 及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。

3. 未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病者, 有格林巴利综合征病史者。

【注意事项】

1. 以下情况者慎用: 家族和个人有惊厥史者, 患慢性疾病者, 有癫痫史者、过敏体质者。

2. 疫苗瓶有裂纹、标签不清者或失效者、疫苗出现浑浊等外观异常者, 均不得使用。

3. 疫苗瓶开启后立即使用。

4. 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。

5. 注射后出现任何神经系统反应, 禁止再次使用。

6. 注射免疫球蛋白者应至少间隔 1 个月以上接种本疫苗, 以免影响免疫效果。

7. 严禁静脉注射。

8. 严禁冻结和分次使用。

9. 本品必须在有效期内使用。

10. 本品不得与其它医疗产品混合后在注射器中一起注射。

11. 免疫功能低下者使用本品前应咨询医生。

【妊娠期及哺乳期妇女】

目前尚未获得妊娠期及哺乳期妇女给予本品后的临床试验数据。若该人群需使用本品, 建议与医生共同评估获益/风险后决定。

【药物相互作用】

目前尚未进行本品与其它疫苗或药物共同使用的临床研究。暂无数据评价本品与其它疫苗或药物同时使用的影响。

使用免疫抑制剂可能会降低机体对本品的免疫应答。

如正在或近期使用任何其它疫苗或药物, 请咨询医生。

【临床试验】

1. 3 岁及以上人群

在中国境内开展的随机、双盲、阳性对照的 III 期临床试验, 共招募 2688 例 3 岁及以上受试者, 按照 2:1:1 的比例随机接种 1 剂次本品 (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。

采集受试者免疫前免疫后 30 天血清样本, 使用微量血凝抑制 (HI) 实验方法测定疫苗免疫后血清的 HI 抗体滴度。试验组各研究人群免疫后流感病毒 HI 抗体几何平均滴度 (GMT) 分别为 H1N1 亚型 667.72, H3N2 亚型 172.53, B/Yamagata (BY, 下同) 亚型 255.76, B/Victoria (BV, 下同) 亚型 227.94; 免疫后各亚型 GMT 增长倍数 (GMI) 分别为 H1N1 亚型 18.47, H3N2 亚型 8.56, BY 亚型 5.72, BV 亚型 5.23 (详见表 1); 免疫后抗体阳转率分别为 H1N1 亚型 85.05%, H3N2 亚型 73.94%, BY 亚型 78.41%, BV 亚型 67.30%; 免疫后血清抗体保护率 (GMT ≥ 1.40)

分别为 H1N1 亚型 97.28%, H3N2 亚型 91.62%, BY 亚型 97.58%, BV 亚型 98.56% (详见表 2)。

2. FAS 集与 PPS 集结果

表 2 3 岁及以上人群免疫后 30 天抗体阳转率和≥1:40 比例 (PPS 集)

抗体类型	组别	检测数	阳转数	阳转率% (95%CI)	阳转率率差 (%) (95%CI)*	≥1:40 人数	≥1:40 比例 (%) (95%CI)
H1N1	试验组	1324	1126	85.05 (83.01~86.92)	-	1288	97.28 (96.26~98.09)
	对照组 BV	666	571	85.74 (82.85~88.30)	-0.69 (-3.97~-2.59)	649	97.45 (95.94~98.51)
	对照组 BY	666	575	86.34 (83.49~88.85)	-1.29 (-4.53~-1.95)	656	98.50 (97.26~99.28)
H3N2	试验组	1324	979	73.94 (71.49~76.29)	-	1213	91.62 (89.99~93.05)
	对照组 BV	666	482	72.37 (68.81~75.74)	1.57 (-2.57~5.71)	608	91.29 (88.89~93.32)
	对照组 BY	666	485	72.82 (69.27~76.17)	1.12 (-3.00~5.24)	619	92.94 (90.73~94.77)
BY	试验组	1324	972	73.41 (70.95~75.78)	-	1292	97.58 (96.61~98.34)
	对照组 BV	666	280	42.04 (38.26~45.89)	31.37 (26.93~35.81)	612	91.89 (89.55~93.85)
	对照组 BY	666	465	69.82 (66.18~73.29)	3.59 (-0.63~7.82)	654	98.20 (96.87~99.07)
BV	试验组	1324	891	67.30 (64.70~69.82)	-	1305	98.56 (97.77~99.13)
	对照组 BV	666	462	69.37 (65.71~72.85)	-2.07 (-6.39~2.24)	654	98.20 (96.87~99.07)
	对照组 BY	666	171	25.68 (22.40~29.17)	41.62 (37.45~45.79)	614	92.19 (89.89~94.11)

注: BY 以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定(NIBSC 编号 16/158, Yamagata 系), BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定(NIBSC 编号 13/234, Victoria 系);

对照组 BY 不含 BV 抗原, 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 倍及以上增长为阳转。

抗体阳转率率差为 (试验组-对照组) 95%CI 下限>-10%则非劣效检验成立。

该临床试验安全性结果见【不良反应】。

2. 6-35 月龄人群

在中国境内开展的 1 项随机、双盲、平行对照的注册临床试验, 入组 6-35 月龄的健康受试者 1320 例, 受试者按 2:1:1 的比例随机接种本品 (四价流感病毒裂解疫苗) 或两种含不同乙型流感病毒分型的三价流感病毒裂解疫苗。各组均按全程 2 剂 (间隔 28 天) 进行接种。

采集受试者免前和全程 2 剂后 28 天血清样本, 使用微量血凝抑制 (HI) 实验方法测定疫苗免疫后血清的 HI 抗体滴度。各组全程接种 2 剂后免疫原性结果详见表 3、表 4。以 HI 抗体 1:10 为界限, 免前抗体滴度<1:10 为相应型别流感病毒的易感人群。FAS 集与 PPS 集结果一致。

表 3 6-35 月龄人群免疫后 28 天抗体 GMT 和 GMI 结果 (PPS 集)

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	619	226.15(201.84~253.39)	-	16.49(14.99~18.14)
		对照组 BV	302	215.13(182.81~253.17)	1.05(0.86~1.28)	15.85(13.97~17.99)
		对照组 BY	304	212.76(180.89~250.25)	1.06(0.87~1.30)	14.21(12.54~16.11)
	易感人群	试验组	417	121.42(110.14~133.86)	-	24.28(22.05~26.75)
		对照组 BV	196	111.15(96.42~128.15)	1.09(0.92~1.30)	22.23(19.17~25.78)
		对照组 BY	194	97.72(84.70~112.74)	1.24(1.05~1.48)	19.54(16.96~22.52)
H3N2	全人群	试验组	619	146.29(126.36~169.36)	-	18.49(16.43~20.80)
		对照组 BV	302	119.82(97.15~147.77)	1.22(0.95~1.58)	13.51(11.47~15.89)
		对照组 BY	304	102.1(82.85~125.84)	1.43(1.11~1.85)	13.76(11.6~16.34)
	易感人群	试验组	470	75.20(66.18~85.44)	-	15.04(13.23~17.10)
		对照组 BV	214	51.5(42.61~62.23)	1.46(1.16~1.83)	10.3(8.62~12.30)
		对照组 BY	233	51.36(42.83~61.37)	1.46(1.17~1.83)	10.27(8.48~12.44)
BY	全人群	试验组	619	104.08(94.20~115.00)	-	12.27(11.24~13.40)
		对照组 BV	302	43.35(37.58~50.00)	2.40(2.02~2.86)	4.70(4.16~5.31)
		对照组 BY	304	94.27(81.76~108.7)	1.10(0.93~1.31)	10.83(9.43~12.45)
	易感人群	试验组	333	70.17(61.78~79.69)	-	14.03(12.43~15.84)
		对照组 BV	154	25.39(21.06~30.61)	2.76(2.20~3.47)	5.08(4.20~6.14)
		对照组 BY	168	61.69(51.57~73.79)	1.14(0.91~1.42)	12.34(10.15~15.00)
BV	全人群	试验组	619	200.84(178.2~226.35)	-	22.02(19.88~24.38)
		对照组 BV	302	209.29(176.35~248.37)	0.96(0.78~1.18)	21.91(18.69~25.69)
		对照组 BY	304	52.35(44.14~62.09)	3.84(3.11~4.79)	5.72(4.83~6.77)
	易感人群	试验组	423	123.71(109.03~140.35)	-	24.74(21.97~27.86)
		对照组 BV	202	130.23(108.48~156.33)	0.95(0.76~1.19)	26.05(21.59~31.42)
		对照组 BY	201	22.10(18.40~26.55)	5.60(4.48~6.99)	4.42(3.61~5.41)

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

BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定(NIBSC 编号 16/118, Victoria 系);

对照组 BY 不含 BV 抗原, 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 4 6-35 月龄人群免疫后 28 天抗体阳转率和≥1:40 比例 (PPS 集)

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)*	≥1:40 人数	≥1:40 比例 (%) (95%CI)
H1N1	全人群	试验疫苗	619	551	89.01(86.28~91.37)	-	583	94.18(92.04~95.89)
		对照组 BV	302	269	89.07(85.00~92.36)	-0.06(-4.35~4.24)	283	93.71(90.35~96.17)
		对照组 BY	304	262	86.18(81.79~89.86)	2.83(-1.76~7.43)	283	93.09(89.63~95.67)
	易感人群	试验疫苗	417	387	92.81(89.89~95.09)	-	387	92.81(89.89~95.09)
		对照组 BV	196	178	90.82(85.87~94.47)	1.99(-2.75~6.73)	178	90.82(85.87~94.47)
		对照组 BY	194	175	90.21(85.13~94.00)	2.6(-2.26~7.46)	175	90.21(85.13~94.00)
H3N2	全人群	试验疫苗	619	503	81.26(77.96~84.26)	-	509	82.23(78.99~85.16)
		对照组 BV	302	220	72.85(67.46~77.78)	8.41(2.53~14.30)	231	76.49(71.29~81.16)
		对照组 BY	304	218	71.71(66.29~76.70)	9.55(3.63~15.47)	221	72.70(67.32~77.63)
	易感人群	试验疫苗	470	364	77.45(73.40~81.15)	-	364	77.45(73.40~81.15)
		对照组 BV	214	143	66.82(60.08~73.09)	10.62(3.27~17.98)	143	66.82(60.08~73.09)
		对照组 BY	233	151	64.81(58.30~70.93)	12.64(5.44~19.84)	151	64.81(58.30~70.93)
BY	全人群	试验疫苗	619	517	83.52(80.36~86.36)	-	532	85.95(82.95~88.59)
		对照组 BV	302	153	50.66(44.88~56.44)	32.86(26.51~39.21)	176	58.28(52.49~63.90)
		对照组 BY	304	230	75.66(70.43~80.38)	7.86(2.22~13.50)	240	78.95(73.93~83.39)
	易感人群	试验疫苗	333	270	81.08(76.45~85.14)	-	270	81.08(76.45~85.14)
		对照组 BV	154	60	38.96(31.22~47.14)	42.12(33.34~50.9)	60	38.96(31.22~47.14)
		对照组 BY	168	118	70.24(62.71~77.04)	10.84(2.75~18.94)	118	70.24(62.71~77.04)
BV	全人群	试验疫苗	619	554	89.50(86.81~91.80)	-	575	92.89(90.57~94.79)
		对照组 BV	302	262	86.75(82.40~90.37)	2.74(-1.78~7.27)	275	91.06(87.26~94.03)
		对照组 BY	304	150	49.34(43.59~55.11)	40.16(34.04~46.27)	171	56.25(50.47~61.91)
	易感人群	试验疫苗	423	379	89.60(86.29~92.34)	-	379	89.60(86.29~92.34)
		对照组 BV	202	176	87.13(81.71~91.42)	2.47(-2.99~7.93)	176	87.13(81.71~91.42)
		对照组 BY	201	74	36.82(30.14~43.89)	52.78(45.51~60.06)	74	36.82(30.14~43.89)

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

BV 以 B/Brisbane/60/2008 标准抗原测定(NIBSC 编号 16/118, Victoria 系);

对照组 BY 不含 BV 抗原, 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 倍及以上增长为阳转。

抗体阳转率率差为 (试验组-对照组) 95%CI 下限>-10%则非劣效检验成立。

该临床试验安全性结果见【不良反应】。

【贮藏】

于 2-8℃ 避光保存和运输。

【包装】

预灌封注射器: 1 支/盒。

【有效期】12 个月

【执行标准】YBS00902022

【批准文号】国药准字 S20210007

【上市许可持有人】

持有人名称: 上海生物制品研究所有限责任公司

注册地址: 上海市长宁区延安西路 1262 号

邮政编码: 200052

电话号码: (021) 22132888

传真号码: (021) 67130022

网 址: www.siobp.com

【生产企业】

企业名称: 上海生物制品研究所有限责任公司

生产地址: 上海市奉贤区广丰路 758 号

邮政编码: 201403

电话号码: (021) 22132888

传真号码: (021) 67130022

网 址: www.siobp.com



上海生物制品研究所有限责任公司
Shanghai Institute of Biological Products Co., Ltd.



08201