

肠道病毒71型灭活疫苗 (Vero细胞) 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: 肠道病毒71型灭活疫苗 (Vero细胞)

商品名称: 益尔来福®

英文名称: Enterovirus Type 71 Vaccine (Vero Cell), Inactivated

汉语拼音: Changdiao Bingdu 71 Xing Miehuo Yimiao (Vero Xibao)

【成分和性状】

本品系用肠道病毒71型(EV71 H07株)接种非洲绿猴肾细胞(简称Vero细胞), 经培养、收获病毒液、灭活病毒、浓缩、纯化和氢氧化铝吸附制成, 为乳白色混悬液体, 可观察到澄明分层, 易摇散。

主要成分: 灭活的EV71病毒。

辅料: 氢氧化铝、氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、注射用水等。

本品不含防腐剂。

【接种对象】

本品适用于6个月龄至71月龄EV71 易感者。

【作用与用途】

接种本品可刺激机体产生抗EV71的免疫力, 用于预防EV71感染所致的手足口病。但本品不能预防其他肠道病毒(包括柯萨奇A组16型等病毒) 感染所致的手足口病。

【规格】

每瓶(支) 0.5ml, 每1次人用剂量为0.5ml, 含肠道病毒71型灭活疫苗中和抗体效价不低于3.0EU/EU代表中和抗体效价单位)。

【免疫程序和剂量】

用法: 本品推荐肌肉注射, 注射前须摇匀。于上臂三角肌肌肉内注射。

用量: 基础免疫程序为2剂次, 间隔1个月。每次接种剂量为0.5ml。

本品是否需要进行加强免疫暂未确定。

【不良反应】

1. 临床试验

本品在国内进行的系列临床试验受试者总数为13083人, 其中接种不同剂量本品7233人。作为关键注册研究为6-35月龄保护效力试验10077人、36-71月龄免疫原性桥接试验898人。

按国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐不良反应的发生率表示为: 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%), 进行如下描述:

全身不良反应:

十分常见: 发热、腹泻

常见: 食欲减退、烦躁、恶心/呕吐、疲乏、超敏反应

偶见: 皮疹、咳嗽、流涕、感冒/上呼吸道感染症状

局部不良反应:

常见: 红斑、肿胀、硬结、疼痛、瘙痒

偶见: 皮疹

严重不良反应

本疫苗临床试验期间发生1例严重不良反应, 为过敏性紫癜。

国内III期临床保护效力试验在10077名6-35月龄健康儿童中按0、28天免疫程序接种两剂本品(400U)或安慰剂, 其中接种本品5044人, 安全性监测满1年。

本品和安慰剂接种后0-56天不良反应发生率分别为51.70%和52.77%, 其中征集性全身反应发生率分别为45.56%和46.53%, 症状为发热、腹泻、食欲减退、恶心/呕吐、烦躁等, 以发热、腹泻为主, 呈一过性; 征集性局部不良反应分别为13.88%和13.59%, 症状为接种部位红斑、硬结、疼痛、肿胀、瘙痒等, 以1级(轻度)为主, 持续时间不超过3天, 可自行缓解; 本品和安慰剂组非征集性不良反应发生率均小于1%; 严重程度达到3级以上的所有症状均无组间差异, 不良反应均以普剂较高, 未见随接种剂次增加的趋势。

国内扩大使用人群试验在599名36-71月龄健康儿童按0、30天免疫程序接种两剂本品或同类对照疫苗, 其中接种本品300人, 安全性监测满6个月。本品和同类对照疫苗普剂接种至全品上后30天不良反应发生率分别为47.00%和44.82%, 均为征集性反应, 其中全身反应发生率分别为40.67%和42.14%, 症状为发热、食欲减退、烦躁、腹泻、变态反应、恶心/呕吐等, 以1或2级发热(轻度或中度)为主; 征集性局部反应分别为11.67%和7.69%, 症状为接种部位疼痛、红斑、硬结、肿胀、瘙痒等, 以1级(轻度)疼痛为主。

2. 上市后监测

除了前述临床试验中报告的不良反应外, 本品在上市后使用还报告了以下不良事件。这些不良事件来自IV期临床试验及自发报告, 其中自发报告的人数数量和特征难以确定, 因此无法准确地计算上市后监测不良事件发生率或确定其与本品接种之间的因果关系。

全身性及接种部位各种反应: 发热(≥39.1℃)、疲倦、寒战

皮肤及皮下组织反应: 皮疹、丘疹、斑丘疹、水疱疹、荨麻疹、过敏性皮炎

胃肠系统: 肠炎

神经系统: 发热惊厥

其他

其他病毒类灭活疫苗在上市使用过程中还观察到如下不良反应: 1) 接种部位局部淋巴结肿大; 2) 疫苗任一组分引起的变态/过敏反应: 过敏性休克; 3) 血小板减少性紫癜等。虽然在本品上市前临床研究中尚未观察到前述不良反应, 但仍需在本品使用中关注。

如出现以上未提到的不适感觉, 应及时与医生取得联系。

【禁忌】

下列情况严禁使用本品:

(1) 已知对本品任何一种成分过敏者, 及庆大霉素过敏者。

(2) 发热、急性疾病期患者及慢性疾病急性发作者。

(3) 严重慢性病患者、过敏体质者禁用。

【注意事项】

(1) 本品严禁血管内注射。

(2) 应备有肾上腺素类药物和设备, 以备偶有发生严重过敏反应时急救用。受种者在接种本品后应在现场观察至少30分钟。

(3) 下列情况应慎重接种本品:

① 患有血小板减少症或者出血性疾病者, 肌肉注射本品可能会引起出血。

② 正在接受免疫抑制治疗或免疫功能缺陷的患者, 接种本品产生的免疫反应可能会减弱。接种应推迟到治疗结束后或确保其得到了很好的保护, 对慢性免疫功能缺陷的患者, 即使基础疾病可能会导致有限的免疫反应, 也推荐接种本品。

③ 未控制的癫痫患者和其他进行性神经系统疾病患者, 如格林巴利综合征等。

(4) 同其它疫苗一样, 接种本品的人群不一定产生100%的保护效果。

(5) 本品须置于儿童不可触及之处。

(6) 使用时应充分摇匀, 如疫苗瓶或注射器有裂纹、标签不清或失效、疫苗瓶内有异物时均不得使用。

(7) 开启疫苗瓶和注射时, 切勿使消毒剂接触疫苗。

(8) 本品严禁冻结, 开启后立即使用。

(9) 接种本品与注射人免疫球蛋白至少间隔1个月, 以免影响免疫效果。

【药物的相互作用】

(1) 与其他疫苗同时接种: 本品尚未进行同期(先、后或同时) 接种其他疫苗对本疫苗免疫原性影响的临床研究。目前尚无数据可以评价本品与其他疫苗同时接种的影响。

(2) 免疫抑制药物: 免疫抑制剂、化疗药物、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒素类药物、皮质类固醇类药物等, 可能会降低机体对本品的免疫应答。

(3) 正在接受治疗的患者: 对于正在使用药物的人群, 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】

(1) Ⅲ期关键性注册临床试验

本品国内Ⅲ期关键性注册临床试验采用随机、双盲、安慰剂对照、 multicenter 研究设计, 评价10077名6-35月龄健康儿童受试者基础免疫在0天和28天接种本品(400U) 2剂次的保护效力、安全性和免疫原性。

1) 保护效力试验结果

本研究临床主要终点为接种本品或安慰剂的受试者在有效随访期(1年内) 由EV71病毒感染引起的手足口病的发生率。病例判定标准: 临床手足口病诊断且病原学检测(以肠道病毒核酸检测为主) 阳性。所有病例均经过病原学结果复核和专家组进行病例确认。临床试验结果: FAS集(10069例) 全程免疫本品1年内预防由EV71感染所致的任何程度手足口病的保护效力为94.6%(95%CI: 86.6-97.8); PPS集(9165例) 为94.3%(95%CI: 86.1-97.7), 整体人群和

各年龄阶段保护效力、发病密度和效果指数结果详见下表1-4所示, 其中发病密度及保护率采用Poisson回归模型计算。

本研究未观察到本品对其它肠道病毒(如柯萨奇A组16型) 感染导致的手足口病的保护。

表1 全程免疫后1年内对手足口病的预防保护效果(FAS集)

分析项	本品 (4973.2人年)			安慰剂 (4873.0人年)			发病保护率 (95%CI)
	发病例数	发病密度(%)	95%CI	发病例数	发病密度(%)	95%CI	
EV71感染手足口病	5	0.101	0.042-0.242	90	1.847	1.502-2.271	94.6(86.6-97.8)
EV71感染重症手足口病	0	0.000	0.000-0.161	8	0.164	0.082-0.328	100(0.42-100.0)
CA16感染手足口病	264	5.308	4.705-5.989	284	5.828	5.189-6.547	8.9(7.7-23.0)
其它肠道病毒感染手足口病	244	4.906	4.328-5.562	281	5.766	5.130-6.482	14.9(1.0-28.3)

表2 全程免疫后1年内预防EV71感染的手足口病的发病密度

	FAS		PPS	
	本品	安慰剂	本品	安慰剂
发病密度n(%)	5(0.101)	90(1.847)	5(0.110)	87(1.936)
95%可信区间	0.042-0.242	1.502-2.271	0.046-0.263	1.569-2.388
观察人年数	4973.2	4873.0	4568.9	4494.9

表3 全程免疫后1年内预防EV71感染的手足口病的效果指数

变量	检验方法	FAS		PPS	
		统计量	P	统计量	P
效果指数	RR (95%CI)	18.35(7.46-45.13)	<0.0001	17.67(7.18-43.52)	<0.0001

表4 各年龄阶段全程免疫后1年内对EV71感染的手足口病的预防保护效果

年龄阶段	本品 (4973.2人年)				安慰剂 (4873.0人年)				发病保护率 (%)	95%CI
	发病例数	人年数	发病密度(%)	95%CI	发病例数	人年数	发病密度(%)	95%CI		
6-11月龄	3	1177.4	0.255	0.082-0.790	17	1155.9	1.471	0.914-2.366	82.7	40.9-94.9
12-23月龄	2	2452.9	0.082	0.020-0.326	57	2397.4	2.378	1.834-3.082	96.6	86.0-99.2
24-35月龄	0	1342.9	0.000	-	16	1319.7	1.212	0.743-1.979	100.0	-

本品还进行了接种第2年的临床持续保护力观察(试验组观察4881.0人年, 安慰剂组观察4771.8人年), 估计疫苗预防EV71感染手足口病的保护率为95.1%(95%CI: 63.6-99.3)。

2) 免疫原性及持久性研究结果

本研究免疫原性观察亚组进行了免后为期两年的持久性研究, 评价接种两剂免疫后抗EV71中和抗体阳转率(免前抗体阴性易感者免后中和抗体≥1:8, 免前抗体阳性非易感者免后中和抗体4倍及以上增长) 和抗体几何平均滴度(GMT)。结果如表5所示。

表5 免疫原性亚组人群全程免疫后不同时期抗体水平和阳转率(PPS)*

统计项	免前	2剂免疫后			
		1个月	7个月	13个月	25个月
本品	本品 (4973.2人年)	N=579	N=579	N=550	N=528
	GMT(95%CI)	7.49	165.79	88.77	56.34
	阳转率(%)	(65.8-8.52)	(145.85-188.45)	(77.76-101.33)	(81.40-104.25)
	阳性数(%)	-	(553/95.51)	506(92.00)	476(90.15)
	阳性数(%)	87(15.03)	572(98.79)	546(99.27)	524(99.24)
安慰剂	本品 (4973.2人年)	N=571	N=548	N=522	N=481
	GMT(95%CI)	8.23	8.90	12.50	14.65
	阳转率(%)	(7.19-9.43)	(7.69-10.29)	(10.58-14.77)	(11.15-15.60)
	阳性数(%)	-	20(3.50)	77(14.05)	107(20.50)
	阳性数(%)	103(18.04)	112(19.61)	154(28.10)	195(40.54)

*中和抗体测定根据世界卫生组织标准方法, 采用Vero细胞培养微量中和试验(细胞病变法) 进行。

(2) 扩大使用人群临床试验

本品国内扩大使用人群临床试验采用随机、双盲、阳性对照桥接试验设计, 评价36-71月龄儿童应用本品的免疫原性和安全性。共入组36-71月龄儿童600例, 按照1:1比例随机接种两剂本品或同品种对照疫苗, 6-35月龄婴儿1300例接种两剂本品, 免疫程序均为0、30天。36-71月龄儿童接种两剂本品1个月后, 易感人群(免前中和抗体<1:8) 符合方案集(PPS) 中, 分别以1:8/1:16/1:32/1:64为阳性界值的抗EV71中和抗体阳转率分别为100.00%, 98.90%, 97.25%和93.96%, 抗体几何平均滴度(GMT) 为370.0, 易感人群36-71月龄试验组阳转率和GMT均非劣效于36-71月龄对照组和6-35月龄对照组, 全人群符合方案集(PPS) 中, 分别以1:8/1:16/1:32/1:64为阳性界值的抗EV71中和抗体阳转率分别为95.49%, 94.79%, 93.75%和91.67%, GMT为1012.3, 按1:8为抗体阳性界值的阳转率和GMT结果如表6所示。

表6 全程免疫后1个月抗体水平和阳转率(按1:8为阳性界值) (PPS)

人群	统计项	36-71月龄 本品(T)	36-71月龄 对照疫苗(C1)	6-35月龄 本品(C2)	差值/比值(T-C1) (95%CI)	差值/比值(T-C2) (95%CI)
		N 阳转率(%) (95%CI) GMT (95%CI)	182 182(100.00) (97.99-100.00) 370.0 (312.6, 438.0)	166 166(100.00) (97.80-100.00) 296.2 (248.2, 353.4)	234 234(100.00) (98.44-100.00) 176.5 (152.1, 204.9)	0.00 0.00 (-2.07, 2.07) 1.25 (0.98, 1.60)
易感人群	N	182	166	234	0.00	0.00
	阳转率(%)	182(100.00)	166(100.00)	234(100.00)	0.00	0.00
	阳转率(%)	(97.99-100.00)	(97.80-100.00)	(98.44-100.00)	(-2.07, 2.07)	(-2.07, 1.62)
	GMT	370.0	296.2	176.5	1.25	2.10
	GMT	(312.6, 438.0)	(248.2, 353.4)	(152.1, 204.9)	(0.98, 1.60)	(1.67, 2.62)
全人群	N	288	293	274	9.48	-3.05
	阳转率(%)	275(95.49)	252(86.01)	270(98.54)	9.48	-3.05
	阳转率(%)	(92.40-97.57)	(81.50-99.77)	(96.30-99.60)	(4.92, 14.37)	(-6.29, -0.25)
	GMT	1012.3	870.8	294.5	1.16	3.44
	GMT	(832.1, 1231.5)	(717.0, 1057.6)	(240.9, 360.1)	(0.88, 1.53)	(2.60, 4.55)

注: T: 本品36-71月龄试验组, C1: 同品种疫苗36-71月龄对照组, C2: 本品6-35月龄对照组;
非劣效界值: 阳转率差值(试验组-对照组) 95%CI下限大于-5%; GMT比值(试验组/对照组) 95%CI下限大于>=0.67。

在以上临床试验中获得的安全性数据详见【不良反应】项。

本品还采用接种人体后1个月的血清样品进行了针对7个不同基因型亚型共计20个病毒株的EV71毒株交叉中和试验, 毒株包括A基因型(BrCr株), C基因型的C2、C4、C5亚型和B基因型的B3、B4、B5亚型。结果显示, 本品免疫机体诱导的抗体具有针对EV71其它基因型的交叉中和能力。

【贮藏】

于2~8℃避光保存、运输。

【包装】本品为预充式注射器西林瓶包装, 1支/瓶(盒)。

【有效期】

36个月。

【执行标准】本品执行国家批准的企业注册标准(编号为: YBS00252021) 生产和检定。

【批准文号】国药准字S20150017

【药品上市许可持有人】

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

联系电话: 86-10-82890088

【生产企业】

企业名称: 北京科兴生物制品有限公司

生产地址: 北京市昌平区中关村科技园区昌平园智通路15号

邮政编码: 102200

电话号码: 86-10-82890088

传真号码: 86-10-62966910

网址: www.sinovac.com