

核准日期：2016年10月25日

修改日期：2018年08月03日；2019年09月30日；2020年03月26日；2020年04月17日；2020年09月15日；2020年12月24日

## 13价肺炎球菌多糖结合疫苗说明书

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：13价肺炎球菌多糖结合疫苗

商品名称：沛儿13（Prevenar13<sup>®</sup>）

英文名称：13-Valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine

汉语拼音：Shisanjia Feiyanqiujun Duotang Jiehe Yimiao

### 【成份和性状】

本品为白色、均匀混悬液。

本疫苗每剂0.5 ml，各型多糖含量为：6B型4.4 μg，1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F型各2.2 μg；各型多糖与CRM<sub>197</sub>载体蛋白结合后吸附于磷酸铝佐剂（铝含量0.125 mg）。另含氯化钠、琥珀酸、聚山梨脂80和注射用水。

### 【接种对象】

本品适用于6周龄至15月龄婴幼儿。

推荐常规免疫接种程序：2、4、6月龄进行基础免疫，12~15月龄加强免疫。

### 【作用与用途】

本品接种用于婴幼儿的主动免疫，以预防由肺炎球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F引起的侵袭性疾病（包括菌血症性肺炎、脑膜炎、败血症和菌血症等）。肺炎链球菌是引起侵袭性疾病以及肺炎和上呼吸道感染的最常见病因。

本品只能对该疫苗所含肺炎球菌血清型具有预防保护作用，不能预防本品以外的血清型别和其它微生物导致的侵袭性疾病、肺炎或中耳炎。

### 【规格】

0.5 ml/支，每0.5 ml各型多糖含量为：1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F型各2.2 μg，6B型4.4 μg。

## 【免疫程序和剂量】

本品使用前应充分摇匀，仅供肌肉注射。首选部位婴儿为大腿前外侧（股外侧肌），幼儿为上臂三角肌。肌肉注射剂量为0.5ml，注意避免神经和血管中或其附近部位注射本品。

推荐常规免疫接种程序：基础免疫在2、4、6月龄各接种一剂，加强免疫在12~15月龄接种一剂。基础免疫首剂最早可以在6周龄接种，之后各剂间隔4~8周。

目前，国内尚无本品应用于6月龄以上婴幼儿相应免疫程序的临床试验数据。

## 【不良反应】

### 1. 国外临床不良反应

#### 6周龄至5岁婴幼儿和儿童的不良反应

以下数据来自本品和其它常规儿童疫苗同时接种的6周龄~5岁儿童的临床试验，包括15项研究，其中5075名受试者接种了本品，3111名受试者接种了沛儿（7价）。这15项婴儿研究提供了本品肌肉注射的安全性和免疫原性的完整安全性数据集。按照CIOMS不良反应的发生频率分类，所有观察到的不良反应按照下表进行汇总。

表1 国外临床试验6周龄至5岁婴幼儿和儿童不良反应汇总

系统器官类别	十分常见 (≥ 10%)	常见 (≥ 1% 且 < 10%)	偶见 (≥ 0.1%且 <1%)	罕见 (≥ 0.01% 且 <0.1%)
免疫系统疾病				过敏反应，包括面部水肿、呼吸困难和支气管痉挛
代谢和营养性疾病	食欲下降			
精神系统疾病	易激惹		哭闹	
神经系统疾病	嗜睡/睡眠增加；入睡困难/睡眠减少		惊厥（包括热性惊厥）	低张力-低反应事件
胃肠道疾病		腹泻；呕吐		
皮肤和皮下组织疾病		皮疹	荨麻疹或荨麻疹样皮疹	
全身症状以及接种部位症状	发热；注射部位红斑，硬结/肿胀或疼痛/触痛；注射部位红斑或硬结/肿胀2.5 cm ~ 7.0 cm（幼儿剂次接种后）	超过39°C的发热；注射部位红斑或硬结/肿胀2.5 cm ~ 7.0 cm（婴儿剂次接种后）；注射部位疼痛/触痛并影响运动	注射部位硬结/肿胀或红斑大于7.0 cm	

#### 国外上市后发现的其他不良反应

虽然临床试验中并未观察到以下不良反应，但上市后有报告，所以仍视为本品的不良反应。下表因来源于自发报告，故不能确定其发生率。

**表 2 上市后不良反应报告**

身体器官类别	频率未知 (无法从已知数据中估算)*
血液和淋巴系统疾病	局限于注射部位的淋巴结病
免疫系统疾病	包括休克在内的超敏反应/超敏样反应
皮肤和皮下组织疾病	血管性水肿；多形性红斑
全身症状以及接种部位症状	注射部位皮炎；注射部位荨麻疹；注射部位瘙痒
*上市后确认的不良反报告	

## 2. 国内临床不良反应

国内注册临床试验对本品的安全性进行了评价，其中试验组 1182 名婴儿（6 周龄至 11 周龄）至少接种 1 剂本品，阳性对照组 472 名婴幼儿至少接种 1 剂沛儿（7 价）。结果如下。

**表 3 国内临床试验基础免疫和加强免疫后局部不良反应百分率（7 天内）**

局部反应分级	本品 (3、4、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =447~472	本品 (2、4、6 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =446~472	本品 (3、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =225~233	沛儿（7 价） (3、4、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =432~470
	% <sup>b</sup>	% <sup>b</sup>	% <sup>b</sup>	% <sup>b</sup>
红斑				
任何程度的红斑	3.2~3.4	1.7~5.7	1.7~3.4	1.9~4.0
轻度 <sup>c</sup>	1.7~3.2	1.1~5.5	0.4~3.4	1.7~4.0
中度 <sup>c</sup>	0.0~1.6	0.6~1.3	0.0~1.3	0.2~1.4
重度 <sup>c</sup>	0.0	0.0	0.0~0.4	0.0
肿胀				
任何程度的肿胀	1.9~4.0	2.4~5.5	1.7~5.6	1.9~5.5
轻度 <sup>c</sup>	1.9~3.4	2.2~5.1	1.7~5.2	1.9~4.9
中度 <sup>c</sup>	0.2~1.3	0.4~1.3	0.4~1.8	0.0~1.6
重度 <sup>c</sup>	0.0	0.0	0.0~0.4	0.0
触痛				
任何程度的触痛	2.4~4.9	3.5~7.6	2.6~5.3	2.8~6.5
出现触痛	1.9~4.5	3.3~7.6	2.6~5.3	2.6~6.5
显著触痛 <sup>d</sup>	0.2~0.4	0.0~0.7	0.0~1.3	0.0~0.6
上述任何局部反应	4.5~7.2	5.0~12.1	3.4~9.4	6.1~9.4

a. N =至少 1 日报告为“是”或者所有 7 日报告为“否”的受试者数量。  
b. 为基础免疫、加强免疫后局部不良反应发生率的最小值和最大值。  
c. 轻度，0.5-2.0 cm；中度，>2.0-7.0 cm；重度，>7.0 cm。  
d. 显著=影响肢体运动。

表 4 国内临床试验基础免疫和加强免疫后全身不良反应百分率（7 天内）

全身不良反应分级	本品 (3、4、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =447~472 % <sup>b</sup>	本品 (2、4、6 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =446~473 % <sup>b</sup>	本品 (3、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =225~233 % <sup>b</sup>	沛儿（7 价） (3、4、5 和 12 月龄) N <sup>a</sup> =432~470 % <sup>b</sup>
发热				
体温≥38°C	1.1~6.7	1.7~6.7	1.3~6.2	0.6~3.2
体温 ≥38°C 但是≤39°C	1.1~6.5	1.7~6.3	1.3~6.2	0.6~3.2
体温 >39°C 但是≤40°C	0.0~0.9	0.0~0.4	0.0	0.0~0.2
体温 >40°C	0.0~0.2	0.0	0.0	0.0
食欲下降	1.3~2.5	2.0~4.7	0.4~2.2	2.4~4.3
易激惹	2.1~3.7	3.3~12.3	0.9~4.3	2.4~5.4
睡眠增加	0.0~0.6	0.0~7.4	0.4~0.9	0.6~2.6
睡眠减少	0.9~2.2	1.3~5.7	0.0~2.6	0.2~2.8
使用药物预防或者治疗症状	1.5~5.4	2.0~5.4	0.9~4.4	1.5~5.3
上述任何全身不良事件 <sup>c</sup>	4.3~9.2	5.4~19.7	2.6~8.9	4.3~8.9

a. N =至少 1 日报告为“是”或者所有 7 日报告为“否”的受试者数量。

b. 为基础免疫、加强免疫后全身不良反应发生率的最小值和最大值。

c. 所有全身不良反应，包括体温≥38°C、食欲下降、易激惹、睡眠增加和睡眠减少。

### 【禁忌】

对本品中任何活性成分、辅料或白喉类毒素过敏者禁用。

### 【注意事项】

1. 长期静置保存时，注射液呈澄清状且有白色沉淀，此属正常现象不代表产品变质。
2. 将空气从注射针筒中排出前，请剧烈振摇疫苗以获得均匀的白色混悬液；注射给药前，请目视检查注射液是否有任何颗粒物质和/或者其他外观异常。  
如果发现产品外观有任何异常，请勿使用该支疫苗。任何未使用的疫苗或废弃物应依照当地规定处置。
3. 本品严禁静脉注射。不能在臀部注射本品。
4. 同其他疫苗一样，患急性、严重发热性疾病者应暂缓接种本品。
5. 同所有其它注射用疫苗一样，接种本品时，应备有相应的医疗及抢救措施以防接种后出现罕见的超敏反应。
6. 与其它肌肉注射一样，血小板减少症、任何凝血障碍或接受抗凝血剂治疗者接种本品时应非常谨慎。
7. 本品只能对该疫苗所含肺炎球菌血清型具有预防保护作用，不能预防本品以外的血清型别和其它微生物导致的侵袭性疾病、肺炎或中耳炎。
8. 与其它疫苗一样，本品不能保证所有受种者都不会罹患肺炎球菌性疾病。
9. 尚无免疫功能受损者（例如恶性肿瘤、肾病综合征患者）接种本品的安全性和免疫原性数据，因此应根据患者个体情况进行接种。
10. 有限的数表明：7 价肺炎球菌结合疫苗（3 剂基础免疫）用于镰状细胞病患儿时

能诱发适当的免疫应答，且其安全性特征与非高危人群大体相同。

11. 在 $\geq 24$ 月龄的镰状红细胞病、无脾、HIV感染、慢性疾病或其他免疫功能受损的儿童中，使用本品结合疫苗并不能代替23价肺炎球菌多糖疫苗（PPV23）。
12. 与所有注射用儿童疫苗一样，早产儿进行基础免疫时应该考虑到有呼吸暂停的潜在风险。按推荐程序接种仍在住院的极早产儿（出生时 $\leq 30$ 孕周）时，接种本品后应考虑进行至少48小时的监测。考虑到早产儿接种疫苗的获益，不建议停止接种或推迟接种本品。

### 【药物相互作用】

在中国境内尚未进行本品与其它疫苗同时接种的临床试验，尚无本品与境内其它计划免疫疫苗或常规儿童疫苗同时接种的相关试验研究数据。

国外临床试验进行了本品与其它疫苗同时接种的研究，其中包括以下疫苗（单价或联合）：白喉、破伤风、百日咳疫苗（无细胞或全细胞），b型流感嗜血杆菌疫苗，灭活脊髓灰质炎疫苗，乙型肝炎疫苗，C群脑膜炎球菌疫苗，麻疹疫苗，腮腺炎疫苗，风疹疫苗，水痘疫苗和轮状病毒疫苗。

### 【临床试验】

#### 1. 国外临床试验

全球尚无临床试验研究本品预防IPD的效力。根据世界卫生组织（WHO）的推荐，婴幼儿中对IPD的保护效果可基于与沛儿（7价）（其保护效果已经得到证明）七种共有血清型的免疫应答的比较。各临床研究还检测了6种新增血清型的免疫应答。美国、德国和日本的研究结果表明，本品在7种共有血清型的免疫应答方面与沛儿（7价）相似，而6种新增血清型的免疫应答则较沛儿（7价）显著增强。

在美国采用2、4、6和12~15月龄的接种程序完成的一项非劣效性临床试验，采用随机、双盲、阳性对照设计，2月龄婴儿按照1:1比例随机分组接种本品或沛儿（7价）。共同主要终点包括两组接种第3剂后1个月血清抗荚膜多糖IgG  $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的受试者百分比，以及接种4剂后几何平均浓度（GMCs）比较。用标准ELISA检测，试验前将受试血清用肺炎球菌C多糖和血清型22F多糖进行吸附，以减少非特异性本底反应。将两组受试者7种共有血清型的应答进行直接比较，对6种新增血清型的应答与接种沛儿（7价）的受试者中共有血清型的最低应答进行了比较。

研究结果显示，根据IgG抗体浓度 $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 的受试者比例，13种血清型中有10种满足非劣效性标准（6B、9V和3型除外）。虽然血清型6B和9V的抗体应答不满足预先设定的非劣效性标准，但对于所有13种血清型，均能诱导功能性OPA抗体反应，详见下表5和6。

表5 按2、4和6月龄基础免疫接种 达到IgG≥0.35 µg/ml受试者百分比

血清型	本品 % N <sup>a</sup> =249~252	沛儿（7价） % N <sup>a</sup> =250~252	应答者百分数差异 (95% CI)
共有血清型			
4	94.4 (90.9,96.9)	98.0 (95.4,99.4)	-3.6 (-7.3, -0.1)
6B	87.3 (82.5,91.1)	92.8 (88.9,95.7)	-5.5 (-10.9, -0.1)
9V	90.5 (86.2,93.8)	98.4 (96.0,99.6)	-7.9 (-12.4, -4.0)
14	97.6 (94.9,99.1)	97.2 (94.4,98.9)	0.4 (-2.7, 3.5)
18C	96.8 (93.8,98.6)	98.4 (96.0,99.6)	-1.6 (-4.7, 1.2)
19F	98.0 (95.4,99.4)	97.6 (94.9,99.1)	0.4 (-2.4, 3.4)
23F	90.5 (86.2,93.8)	94.0 (90.4,96.6)	-3.6 (-8.5, 1.2)
新增血清型			
1	95.6 (92.3,97.8)	92.8%	2.8 (-1.3, 7.2)
3	63.5 (57.1,69.4)	92.8%	-29.3 (-36.2, -22.4)
5	89.7 (85.2,93.1)	92.8%	-3.1 (-8.3, 1.9)
6A	96.0 (92.8,98.1)	92.8%	3.2 (-0.8, 7.6)
7F	98.4 (96.0,99.6)	92.8%	5.6 (1.9, 9.7)
19A	98.4 (96.0,99.6)	92.8%	5.6 (1.9, 9.7)
注： 所有数据均来自免疫原性可评价人群。如果两组间差异的95%CI下限值大于-10%，则符合非劣效性标准。6种新增血清型与接种沛儿（7价）的受试者的7种共有血清型中应答最低的血清型（6B： 92.8%； 95%CI： 88.9,95.7）进行比较。			
a. N = 具有明确的血清型特异性IgG抗体浓度的受试者数量。			

表6 按2、4和6月龄基础免疫接种的OPA几何平均滴度（GMT）

血清型	本品 GMT(95% CI) N <sup>a</sup> =91~94	沛儿（7价） GMT(95% CI) N <sup>a</sup> =89~94
共有血清型		
4	359 (276, 468)	536 (421, 681)
6B	1055 (817, 1361)	1514 (1207, 1899)
9V	4035 (2933, 5553)	3259 (2288, 4641)
14	1240 (935, 1646)	1481 (1133, 1934)
18C	276 (210, 361)	376 (292, 484)
19F	54 (40, 74)	45 (34, 60)
23F	791 (605, 1034)	924 (709, 1204)
新增血清型		
1	52 (39, 69)	4 (4, 5)
3	121 (92, 158)	7 (5, 9)
5	91 (67, 123)	4 (4, 4)
6A	980 (783, 1226)	100 (66, 152)
7F	9494 (7339, 12281)	128 (80, 206)
19A	152 (105, 220)	7 (5, 9)
注： 所有数据均来自免疫原性可评价人群。OPA（调理吞噬活性）试验用于衡量免疫血清结合补体介导吞噬细胞摄取和杀死肺炎链球菌的能力。		
a. N =具有明确的血清型特异性抗体滴度的受试者数量。		

12~15月龄接种本品第4剂加强免疫后，对于7种共有血清型的免疫应答（以IgG GMC衡量），本品（2.62~11.53  $\mu\text{g/ml}$ ）与沛儿（7价）（3.63~15.6  $\mu\text{g/ml}$ ）相比均达到非劣效标准（两组间IgG GMC比值的95%CI下限 $>0.50$ ），OPA GMT也显示出类似结果。对于6种新增血清型，本品诱导的IgG GMC除血清型3为0.94  $\mu\text{g/ml}$ 外，其余血清型在统计学上均显著高于沛儿（7价）组。接种本品第4剂后，OPA GMT（164~11856）高于接种第3剂1个月后的GMT（52~9494）。

## 2. 国内临床试验

国内本品注册临床试验设计参考国外，与沛儿（7价）3、4、5月龄接种程序进行非劣效比较，评价指标包括基础免疫后1个月IgG  $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的受试者百分比；以及基础免疫后1个月和加强免疫后1个月IgG的几何平均浓度（GMCs）。非劣效标准为：将两组受试者7种共有血清型的应答进行直接比较，两组之间差异的双侧97.5% CI的下限值（本品减去7价沛儿）大于-10%，且两组IgG的GMC比值双侧97.5% CI下限值（本品：7价沛儿）大于0.5。对6种新增血清型的应答与接种沛儿（7价）的受试者中共有血清型的最低应答进行了比较。

**表7 按2、4和6月龄基础免疫接种程序达到IgG  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 百分率和GMCs结果**

血清型	本品 % (N <sup>a</sup> =436~440)	沛儿（7价） % (N <sup>a</sup> =441~446)	率差 (97.5% CI)	本品 GMC (N <sup>a</sup> =436~440)	沛儿（7价） GMC (N <sup>a</sup> =441~446)	率比 (97.5% CI)
<b>共有血清型</b>						
4	100.0	99.8	0.2 (-0.9, 1.5)	9.71	15.36	0.63 (0.55, 0.72)
6B	94.7	96.1	-1.4 (-4.7, 1.8)	3.21	2.88	1.12 (0.93, 1.34)
9V	99.5	99.8	-0.2 (-1.7, 1.1)	4.27	6.76	0.63 (0.56, 0.71)
14	99.5	100.0	-0.5 (-1.9, 0.7)	17.11	17.79	0.96 (0.82, 1.13)
18C	98.4	99.1	-0.7 (-2.8, 1.2)	5.76	6.01	0.96 (0.83, 1.10)
19F	98.2	89.2	9.0 (5.3, 12.9)	6.93	5.70	1.22 (0.97, 1.53)
23F	95.4	96.8	-1.4 (-4.6, 1.6)	4.02	4.45	0.90 (0.76, 1.08)
<b>新增血清型</b>						
1	100.0	1.8	98.2 (96.2, 99.3)	7.77	0.01	912.65 (773.95, 1076.22)
3	97.3	3.2	94.1 (91.0, 96.4)	1.68	0.02	97.77 (82.27, 116.19)
5	99.1	23.6	75.5 (70.6, 80.0)	3.61	0.23	15.69 (13.79, 17.86)
6A	97.9	59.9	38.1 (32.7, 43.6)	4.76	0.50	9.45 (8.13, 10.97)
7F	100.0	4.0	96.0 (93.3, 97.8)	8.28	0.03	271.28 (229.23, 321.04)
19A	99.3	74.4	24.9 (20.3, 29.8)	5.10	0.57	8.89 (7.80, 10.14)

注：所有数据均来自免疫原性可评价人群。如果两组之间差异的双侧97.5% CI的下限值（本品减去7价沛儿）大于-10%，且两组GMCs比值的双侧97.5% CI的下限值大于0.5，且两组之间差异的双侧97.5% CI的下限值则符合非劣效性标准。另外对6种新增血清型的应答与接种沛儿（7价）的受试者中共有血清型的最低应答进行了比较。

a. N = 具有明确的血清型特异性 IgG 抗体浓度的受试者数量。

**表8 按2、4和6月龄基础免疫接种程序后OPA几何平均滴度（GMT）**

血清型	本品 GMT (N <sup>a</sup> =96~102)	沛儿（7价） GMT (N <sup>a</sup> =102~115)	比值(95% CI)
共有血清型			
4	3470	4650	0.7(0.55, 1.01)
6B	2402	3725	0.6(0.43, 0.96)
9V	2294	2727	0.8(0.57, 1.25)
14	2288	4301	0.5 (0.39, 0.72)
18C	8692	8548	1.0(0.79, 1.31)
19F	1087	889	1.2(0.87, 1.72)
23F	3608	5223	0.7(0.45, 1.07)
新增血清型			
1	132	4	32.9(26.38, 40.97)
3	209	5	46.2(38.70, 55.14)
5	234	4	57.4(45.69, 72.05)
6A	3518	491	7.2(4.23, 12.15)
7F	4164	6	738.6(551.83, 988.55)
19A	529	11	47.5(31.13, 72.38)
a. N = 具有明确的血清型特异性抗体浓度的受试者数量。			

本品于12~15月龄完成第4剂加强免疫后，对于7种共有血清型的免疫应答（以IgG GMC衡量），本品（7.04~20.61 μg/ml）与沛儿（7价）（8.36~24.55 μg/ml）相比均达到非劣效标准（两组间IgG GMC比值95%CI下限>0.50），OPA GMT也显示出类似结果。对于6种新增血清型，接种本品第4剂后，OPA GMT（309~11347）高于接种第3剂1个月后的GMT（132~4164）。

### 【贮藏】

置于冰箱（2°C~8°C）内贮存。本品不得冷冻。如已冷冻不能再用。请将本品放置在儿童不能触及的地方。



**【包装】**

预填充式注射器：1支/盒，10支/盒

1支/盒：每个包装中包括1个单剂量（0.5ml）预填充式注射器和1个针头。

10支/盒：每个包装中包括10支单剂量（0.5ml）预填充式注射器和10个针头。

**【有效期】**

36个月。

**【执行标准】**

JS20140065

**【进口药品注册证号】**

S20160042

**【药品上市许可持有人】**

名称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

**【生产企业】**

企业名称：Pfizer Ireland Pharmaceuticals

生产地址：Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, 爱尔兰

**【包装企业】**

包装企业1名称：Wyeth Pharmaceuticals

包装地址：New Lane, Havant, Hampshire P09 2NG 英国

包装企业2名称：Pfizer Manufacturing Belgium N.V.

包装地址：Rijksweg12, B-2870 Puurs 比利时

**【国内联系方式】**

公司名称：辉瑞投资有限公司

公司地址：北京市东城区朝阳门北大街3-7号五矿广场B座8-13层

邮政编码：100010

产品咨询热线：400 910 0055