

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu aşı ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni bir güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TURKOVAC 3 mcg/0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon
İnaktif SARS-CoV-2 virüs (hCoV-19/Turkey/ERAGEM 001/2020 suşu) antijeni
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Bir doz aşı (0,5 mL) içerisinde:

SARS-CoV-2 virüsünden¹ elde edilen (inaktif) 3 mcg/0,5 mL antijen içerir.

¹(VERO CCL-81) hücre kültüründe üretilir.

Yardımcı maddeler:

Bir doz aşı (0,5 mL) içerisinde:

Sodyum klorür : 8,77 g/L

Potasyum klorür : 0,2 g/L

Potasyum dihidrojen fosfat : 0,24g/L

Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat : 2,73 g/L

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IM enjeksiyonluk süspansiyon

Opelesan süspansiyon, tabaka halinde çökeltiler çalkalama ile giderilebilir, çalkalamadan sonra tortu yada kümeleşme kalmamalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TURKOVAC, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalıkların önlenmesine yönelik olarak SARS-CoV-2 virüsüne karşı aktif bağışıklama ve rapel dozu için endikedir (bkz. bölüm 4.2).

TURKOVAC, 18 yaş üzerindeki kişilerden itibaren uygulanabilir (bkz. bölüm 5.1).

TURKOVAC resmi tavsiyelere göre uygulanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

18 yaş üzerindeki kişiler

TURKOVAC, 18 yaş üzerindeki kişilere, primer bağışıklamada dört hafta arayla birer doz olmak üzere toplam iki doz olarak uygulanır.

Herhangi bir şekilde, ikinci doz TURKOVAC dört haftadan daha erken uygulandıysa erken uygulanan doz geçerli doz olarak sayılmamalıdır ve erken uygulanan dozdan dört hafta sonra doz tekrarı önerilir.

Rapel dozu tek doz olarak uygulanır.

18 yaş ve altındaki kişiler

18 yaş ve altındaki kişilerde TURKOVAC kullanımına ilişkin etkinlik ve güvenilirlik verileri bulunmamaktadır.

TURKOVAC' ın mevcut bilgiler ışığında aktif COVID-19 hastalarına, 180 gün içerisinde COVID-19 hastalığını geçirmiş (PCR testiyle doğrulanmış) ve aşının uygulanmasından önceki 10 gün içerisinde doğrulanmış bir COVID-19 vakasıyla temas etmiş kişilere uygulanması önerilmez.

Uygulama şekli:

Aşı intramusküler (IM) yolla enjekte edilmelidir. Tercih edilen enjeksiyon bölgesi deltoid bölgedir. Aşı kişiye oturur durumdayken uygulanmalıdır.

Damar İçine Enjekte Edilmez.

Aşı subkutan (SC) veya intradermal (ID) yolla uygulanmamalıdır.

Tıbbi ürünün kullanımından veya uygulanmasından önce alınması gereken önlemler ve tıbbi ürünün uygulanmadan önce hazırlanmasına ilişkin talimatlar için bölüm 4.4 ve 6.6' ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

TURKOVAC' ın böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma mevcut değildir. Doz ayarlaması gerektirmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

TURKOVAC' ın 18 yaş ve altındaki kişilerde güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

TURKOVAC' ın 65 yaş ve üzerindeki kişilerde güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşının içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye karşı hayatı tehdit eden alerji/anafilaksi öyküsü varlığında ve aşının ilk dozu sonrasında anafilaksi öyküsü varlığında ikinci doz uygulanmaz.

Aşının ateş, akut hastalık ve kronik hastalıkların akut dönemlerinde uygulanması tercih edilmez.

Aşının Ertelenmesi Gereken Durumlar (Geçici Kontrendikasyon):

- 38°C ve üzerinde ateşi olan kişiler,
- Henüz kesin tanı konulamamış akut hastalıklar,
- Kronik hastalıkların akut atakları sırasında ertelenmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İğne ile enjeksiyona karşı bir psikojenik yanıt olarak aşılamanın ardından, hatta aşılama öncesinde senkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında tonik-klonik hareketler gibi birçok nörolojik belirti eşlik edebilir. Bayılma sebebi ile oluşabilecek yaralanmaları önlemek için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

Tüm enjektabl aşılar gibi, aşı uygulandıktan sonra nadir anafilaktik reaksiyonların görülme ihtimaline karşı uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Alerji öyküsü olan kişiler anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar için potansiyel olarak daha yüksek risk altında olabilirler. Aşılamadan sonra bu tip reaksiyonların erken belirtileri yönünden yakından takip önerilir.

Aşının içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye karşı ya da aşının ilk dozunu takiben anafilaksi dışı akut alerjik reaksiyon öyküsü varlığında; aşının bir sonraki dozu uygulanmadan önce bir alerji/immünoloji uzmanına danışılmalıdır.

Aşı uygulamasından sonra olası alerjik reaksiyonlar açısından kişi bilgilendirilmeli ve kişi 15 dakika süresince sağlık tesisinden ayrılmamalıdır. Alerji hikayesi olan kişiler 30 dakika süresince sağlık tesisinden ayrılmamalıdır. Daha sonraki dönemde de herhangi bir yan etki gelişiminde en yakın sağlık kuruluşuna başvurması söylenmelidir.

Trombositopeni ya da kanama bozukluğu olan kişilerde intramüsküler uygulamanın ardından kanama görülebileceğinden bu kişilere dikkatle uygulanmalıdır.

Kontrolsüz epilepsi ve Guillain-Barre Sendromu, transvers myelit gibi enfeksiyonla ve aşıyla alevlenebilen nörolojik hastalık tanısı bulunanlara takip eden klinisyen tarafından yapılacak değerlendirmeye bağlı olarak aşılama kararı verilir.

Primer immün yetersizlik tanısı bulunan hastaları takip eden klinisyen tarafından yapılacak değerlendirmeye istinaden aşılama kararı verilir.

Diğer

İmmün suprese kişilere aşı yanıtının en iyi olabileceği zaman aralığını saptayabilmek için takip eden klinisyenin değerlendirmesine bağlı olarak aşı uygulanmalıdır. Dört hafta ara ile birer doz olmak üzere toplam iki doz olarak uygulanmalıdır. Gerekğinde klinisyen kararı ile ilave doz uygulanabilir.

Diğer aşılarla olduğu gibi, TURKOVAC ile aşılanan kişilerin hepsinde tam koruma sağlanmayabilir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim için: bkz. bölüm 4.5.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin daha iyi takip edilebilmesi için uygulanan ürünün marka adı ve seri numarası açık olarak hasta dosyasına kayıt edilmelidir (veya belirtilmelidir).

TURKOVAC 0,5 mL'lik tek dozda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani sodyum içeriği göz ardı edilebilir.

TURKOVAC 0,5 mL'lik tek dozda 1mmol (39 mg)'dan daha az potasyum içerir; yani potasyum içeriği göz ardı edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmünsüpresif tedavi ile kullanım

Bağışıklık inhibitörü monoklonal antikolar, kemoterapi ilaçları, kortikosteroidler vb. vücudun bu aşıya karşı bağışıklık yanıtını etkileyebilir.

İmmünglobulin tedavi ile kullanım

TURKOVAC inaktif aşı olmakla birlikte eş zamanlı olarak immünglobulin (İG) verilmesi tercih edilmez. Zorunluluk halinde eş zamanlı verilmesi gerektiğinde aşı cevabının etkilenmesi beklenmez.

Diğer aşılarla kullanım

Diğer aşıların eşzamanlı (öncesinde, sonrasında veya aynı anda) uygulanması ile ilgili yeterli klinik çalışma verisi bulunmamaktadır.

Ancak diğer inaktif SARS-CoV-2 aşılarının formülasyonu ile benzer güvenlik ve immünojenite profiline sahip olduğu gösterildiğinden, bu aşılarla elde edilen deneyim dikkate alınabilir. Buna göre;

- TURKOVAC ve inaktif mevsimsel influenza aşıları eş zamanlı olarak uygulanabilir. Bu aşılar aynı ziyarette uygulanacak ise farklı ekstremitelerden uygulanmalıdır.
- TURKOVAC ile pnömokok, meningokok ve diğer inaktif rutin aşılar eş zamanlı uygulanabilir. Bu aşılar aynı ziyarette uygulanacak ise farklı ekstremitelerden uygulanmalıdır.
- TURKOVAC ile canlı aşılar eş zamanlı olarak uygulanabilir. Aşılar arasında (öncesinde ve sonrasında) zaman bırakılması gerekmez. Ancak olanak var ise dört hafta bırakılması tercih edilir.
- Kuduz ve tetanos aşısı gibi temas sonrası uygulanması gereken aşılarla zaman aralığı bırakılmaksızın uygulanabilir. Bu aşılar aynı ziyarette uygulanacak ise farklı ekstremitelerden uygulanmalıdır.

Primer serinin diğer COVID-19 aşıları ile tamamlanabilirliği

COVID-19 aşılama sırasında diğer COVID-19 aşıları ile TURKOVAC'ın uygulanarak primer serinin tamamlanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

TURKOVAC'ın laboratuvar testleri ile etkileşimi beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Klinik çalışmalarda gebelik dönemindeki kadınlar çalışma kapsamı dışında tutulduğundan TURKOVAC uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelikte TURKOVAC uygulanmasına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemik SARS-CoV-2 aşılarının COVID-19 hastalığının ağır geçirilme riski yüksek olan gebelere, kendi istekleri halinde uygulanabileceği önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Klinik çalışmalarda emzirme dönemindeki kadınlar çalışma kapsamı dışında tutulduğundan TURKOVAC uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Laktasyon döneminde TURKOVAC uygulanmasına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemik SARS-CoV-2 aşılarının COVID-19 hastalığının ağır geçirilme riski yüksek olan emzirenlere, kendi istekleri halinde uygulanabileceği önerilmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

TURKOVAC' a ilişkin fertilite verisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TURKOVAC'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. TURKOVAC'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi olmaması veya ihmal edilebilir bir etkiye yol açması beklenir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

Sağlıklı Gönüllülerde İki Doz İnaktif COVID-19 Aşısına (TURKOVAC) Karşı İki Doz CoronaVac (Sinovac) Aşısının Etkililiğinin, İmmünojenitesinin ve Güvenliliğinin Değerlendirildiği, Randomize, Gözlemci Kör Faz III Klinik Çalışma

Çalışmaya 1290 gönüllü dahil edilmiş, 2508 doz aşı yapılmıştır.

Çalışma aşuları yapılan gönüllülerde, ilk 24 saat içinde şiddetli alerjik reaksiyon gözlemlenmemiştir.

Aşıların güvenlik analizleri 1290 gönüllüye ait verileri kapsamaktadır. Bu verilere göre 710 gönüllüde toplam 2399 advers olay gözlenmiştir. İlk doz uygulama sonrası en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkilerin yorgunluk (168 olay) ve baş ağrısı (163 olay) olduğu belirlenmiştir. İkinci doz sonrasında ise en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkilerin baş ağrısı (130 olay), boğaz ağrısı (107 olay) olduğu belirlenmiştir. CoronaVac kolunda en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkilerin baş ağrısı (151 olay) ve yorgunluk (133 olay) olduğu belirlenmiştir. TURKOVAC kolunda en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkilerin baş ağrısı (142 olay) ve yorgunluk (140 olay) olduğu belirlenmiştir.

Görülen advers olayların tamamı Evre 1 (hafif) (%89,49), Evre 2 (orta derece) (%10,47) ve Evre 3 (şiddetli) (%0,04) olarak gözlemlenmiştir. En sık görülen ve bildirilen sistemik advers olayların sıklığı sırasıyla baş ağrısı %12,2 yorgunluk %11,4, boğaz ağrısı %8,1'dir.

Bildirilen sistemik advers olayların 683'ü (%28,5) "aşı ile ilişkili değil" (ilgisiz), 249'u (%10,4) "aşı ile muhtemel ilişkili değil" (uyumlu değil), 900'ü (%37,5) ise "aşı ile ilişkili" (zayıf olası/olası) bulunmuştur. En sık görülen ve bildirilen sistemik advers olaylardan sırasıyla baş ağrısı %7,3, yorgunluk %7,3, boğaz ağrısı %3,2 oranında aşı ile ilişkili görülmüştür.

SARS-CoV-2'ye Rapel Aşılamanın (TURKOVAC) Etkililiğini, Güvenliliğini ve İmmünojenitesini Belirlemek için İki Kollu, Açık Etiketli, Çok Merkezli, Faz IIb Klinik Çalışma

Bu çalışmada Comirnaty (Kod adı: BNT162b2) aşısının 2. dozu uygulandıktan sonra en az 90 gün ve en fazla 240 gün geçirmiş gönüllülere uygulanan TURKOVAC aşısı sonrası istenmeyen etkiler değerlendirilmiştir. Analizler 19 Ağustos 2022 tarihli veriye göre yapılmıştır, bu tarihin kadar çalışmaya 65 gönüllü dahil edilmiştir.

Çalışma aşısı uygulanan gönüllülerde, ilk 24 saat içinde şiddetli alerjik reaksiyon gözlenmemiştir. 17 gönüllüde toplam 36 advers olay gözlenmiştir.

Çalışma aşısı yapıldıktan sonra en sık görülen ve bildirilen lokal advers etkinin aşı kolunda ağrı (3 olay) olduğu ve en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkinin boğaz ağrısı (5 olay) ve baş ağrısı (4 olay) olduğu gözlenmiştir.

17 gönüllüde toplam 36 advers olay gözlenmiştir.

Çalışma aşısı yapıldıktan sonra en sık görülen ve bildirilen lokal advers etkinin aşı kolunda ağrı (3 olay) olduğu ve en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkinin boğaz ağrısı (5 olay) ve baş ağrısı (4 olay) olduğu gözlenmiştir.

SARS-CoV-2'ye Karşı Rapel Aşılamanın Etkililiğini, Güvenliliğini ve İmmünojenitesini Belirlemek için Açık Etiketli, Çok Merkezli, Faz III Klinik Çalışma

Aşağıda Faz III aşısı çalışmasında CoronaVac aşısının 2. dozundan sonra en az 90 gün ve en fazla 270 gün geçmiş olanlara verilen inaktive edilmiş COVID-19 aşılama rapel dozları sonrası istenmeyen etki bilgileri sunulmuştur. Analizler 22 Ağustos 2022 tarihli veriye göre yapılmıştır. İnaktif Rapel Faz III çalışmasına aşısı kolu CoronaVac olan 488, TURKOVAC olan 3.852 olmak üzere toplam 4.340 gönüllü dahil edilmiştir.

Uygulanan aşının güvenlik analizleri çalışmaya dahil edilmiş olan 4.340 gönüllüyü kapsamaktadır. 1.689 gönüllüde toplam 4.035 advers olay gözlenmiştir.

CoronaVac aşısı yapıldıktan sonra en sık görülen ve bildirilen lokal advers etkinin aşı bölgesinde ağrı (47 olay, 46 gönüllü, %9,4) olduğu ve en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkinin baş ağrısı (47 olay, 39 gönüllü, %8,0) ve yorgunluk (41 olay, 30 gönüllü, %6,1) olduğu gözlenmiştir. TURKOVAC aşısı yapıldıktan sonra en sık görülen ve bildirilen lokal advers etkinin aşı bölgesinde ağrı (846 olay, 827 gönüllü, %21,5) olduğu ve en sık görülen ve bildirilen sistemik advers etkinin baş ağrısı (326 olay, 292 gönüllü, %7,6) ve yorgunluk (320 olay, 270 gönüllü, %7,0) olduğu gözlenmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiyetlerine göre derecelendirilir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, koku kaybı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz ağrısı, bulanık görme

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, burun tıkanıklığı

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, hapsirik, boğazda kaşıntı

Kardiyovasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal

Yaygın olmayan: Kusma, mide bulantısı, kabızlık, karın ağrısı, yutma zorluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Vücutta kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı

Yaygın olmayan: Bel ağrısı, eklem ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde sertlik veya şişme, yorgunluk

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesindeki kol ağrısı, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, ateş, üşüme, terleme

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda normal dozun 50 katına kadar uygulamalarda herhangi bir histopatolojik bulgu saptanmamıştır. Çalışmalar devam etmektedir. Veriler sağlandığında güncellenecektir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Viral aşılar, Covid-19 aşıları

ATC kodu: J07BN03

Faz I ve Faz II çalışma verileri ile Klinik Etkinlik Değerlendirmeleri; “Sağlıklı Gönüllülerde İki Doz İnaktif COVID-19 Aşısına (TURKOVAC) Karşı İki Doz CoronaVac (Sinovac) Aşısının Etkililiğinin, İmmünojenitesinin ve Güvenliliğinin Değerlendirildiği, Randomize, Gözlemci Kör Faz III Klinik Çalışma” başlıklı çalışma kapsamında toplam **1.251*** kişiye en az 1 doz, **1.041** kişiye ise 2 doz uygulama sonrasında elde edilmiştir. Toplam **2.292** doz uygulanmıştır. 0. gün ve 28. günlerde olmak üzere 2 doz uygulama yapılmıştır.

Ayrıca, İnaktif Rapel Faz III çalışmasına aşı kolu CoronaVac olan 258, TURKOVAC olan 2617 olmak üzere toplam 2875 gönüllü ile değerlendirilmiştir.

İmmünojenite ve Klinik Etkililik Değerlendirmesi

Faz I: TURKOVAC aşısının, yan etki takibi yaparak araştırma ürününü güvenliliğini araştırmak amacı ile, çalışmaya toplam 44 gönüllü alınmış ve 31 gönüllü sonucu değerlendirilmiştir. 13 gönüllü çeşitli nedenlerle (çalışma ürününden bağımsız) çalışmadan erken ayrılmıştır. Toplam Çalışmanın ilk 43 gününde toplam 25 yan etki görülmüştür. Bunların 10 tanesi aşı yerinde ağrı ve hassasiyet, 6 tanesi ise baş ağrısı olmuştur. Görülen diğer yan etkiler birer tane olmak üzere aşı gruplarında görülürken plasebo alan hiçbir gönüllüde yan etki görülmemiştir. Çalışma boyunca kontrol edilen hayati bulgular (nabız, tansiyon ve ateş) ve laboratuvar kan sonuçları ile çalışma başında ve sonunda çekilen EKG'ler arasında herhangi bir fark tanımlanmamıştır. Genel olarak

aşı dozları arasında güvenilirlik açısından bir fark görülmemiştir. Çalışmanın 43. gününde her iki doz ERUCOV-VAC Aşısı uygulanan tüm gönüllülerde (%100) IgG antikor oluşumunu gözlenmiştir. Sayısal olarak IgG oranları arasında her iki aşı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Plasebo alan gönüllülerde IgG antikor oluşumu gözlenmemiştir. Aşı uygulanan gönüllülerden sadece 5 tanesinde ve plasebo uygulanan hiçbir gönüllüde nötralizan antikor ölçülemedi. Aşı uygulanan toplam 32 gönüllünün 27'sinde, 1. dozdan 35 gün sonra 2'den yüksek titre ölçülmüştür. Bu sonuçlar, aşı dozları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Çalışmanın asıl amacı olan güvenilirlik bu çalışma ile gösterilmiştir.

Faz II: Yeni geliştirilen inaktif COVID-19 aşısının etkililik ve immunojenitesini göstermek için, Çalışmaya 250 gönüllü dahil edilmiş olup bunlardan 100 tanesine düşük doz aşı, 100 tanesine yüksek doz aşı ve karşılaştırma amacıyla 50 tanesine plasebo 2 doz şeklinde uygulanmıştır. Gönüllüler belli zaman aralıklarında merkeze çağrılmış ve toplamda 12 ay boyunca izlenmişlerdir. Sonradan çalışmaya yapılan bir ek ile, düşük doz aşı uygulanan gönüllülerden kabul edenlere aynı doz ile, çalışmanın 4. ayında 3. aşı uygulanmıştır. Çalışmanın 43. gününde her iki doz ERUCOV-VAC Aşısı uygulanan tüm gönüllülerde (%100) IgG antikor oluşumunu gözlenmiştir. Sayısal olarak IgG oranları arasında her iki aşı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Plasebo alan gönüllülerde IgG antikor oluşumu gözlenmemiştir.

Aşı uygulanan gönüllülerden sadece 6 tanesinde ve plasebo uygulanan hiçbir gönüllüde nötralizan antikor ölçülemedi. 2 aşı uygulanan toplam 188 gönüllünün 182'sinde, 1. dozdan 43 gün sonra 8'den yüksek titre ölçülmüştür. Bu sonuçlar, aşı dozları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığını ancak plaseboya göre anlamlı bir şekilde antikor üretimine neden olduğunu göstermiştir.

4. ayda, kabul eden gönüllülere uygulanan 3. 3µg/0,5 mL aşısından sonra, kontrol grubuna göre aşı uygulanan grupta hem IgG hem de nötralizan antikorda, istatistiksel açıdan anlamlı artışlar gözlenmiştir. Çalışmanın sonraki aşamalarında özellikle sadece 2 doz alan gönüllülerde antikor oranları hem IgG hem de nötralizan antikorlar için hızlı bir şekilde düşüş göstermiştir.

1. ve 2. aşılardan 14 gün sonrasına kadar 244 yan etki görülmüştür. Bu yan etkilerden 84 tanesi hafif şiddetli (derece 1) olarak, 159 tanesi orta şiddetli (derece 2) ve 1 tanesi şiddetli (derece 3) olarak değerlendirilmiştir. Buna ek olarak 43. güne kadar 32 yan etki daha görülmüştür. 9 tanesi hafif şiddetli ve 23 tanesi orta şiddetli olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın 43. gününe kadar 3 ciddi yan etki gözlemlenmiştir. Bunlar, kayak yaparken düşme, ilk araştırma aşısı uygulandıktan 20 gün sonra kalp krizi sonucunda ölüm ve COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatış olmuştur. Çalışmanın 43. gününden sonra 2 tane daha ciddi advers olay (böbrek taşı ve yüksekten düşme nedeniyle ayak bileğinin kırılması) görülmüştür. Bu yan etkilerde birincil neden olarak aşılarından şüphelenilmemiştir.

1. ve 2. aşılamanın sonrasında görülen en önemli yan etki aşıların uygulama bölgesinde ağrı olmuştur. Çalışma boyunca kontrol edilen hayati bulgular (nabız, tansiyon ve ateş) ve laboratuvar kan sonuçlarında herhangi bir problem görülmemiştir. Genel olarak aşı dozları arasında güvenilirlik açısından bir fark görülmemiştir.

3. doz aşından 2 ay sonrasına kadar, booster aşısı alan gönüllülerde toplam 16 yan etki görülmüştür. Çalışma sonuna kadar toplam 250 gönüllüden 149'unda 425 advers olay kaydedilmiştir.

2 ciddi advers olay (kayak sırasında düşme, kalp krizi) dışında tüm advers olaylar sekel bırakmaksızın iyileşmiştir. Bunlara ek olarak 2 gönüllü COVID-19 enfeksiyonu sonrasında PCR testlerinin tekrarlanması için kliniğe geri dönmemiştir. O nedenle PCR testlerinin negatife dönüp dönmediği bilinmemektedir.

TURKOVAC aşısının her iki dozu da sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edilmiş olup 18 – 62 yaş aralığında yeteri kadar immunojenite oluşturduğu gözlemlenmiştir. Her iki doz ile birlikte görülen advers olayların oranı benzer bulunmuştur.

Aşının her iki dozu sonrasında oluşan hümorale immün cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Faz III: İki dozun etkinlik, immünojenisite ve güvenliğine ilişkin ilk elde edilen ara sonuçlara göre TURKOVAC ve CoronaVac aşılı, randomize, gözlemci-kör, non-inferierite çalışmasında; Gönüllüler 18-55 yaş arasında ve 1:1 oranında randomize edildi. 0. günde ve 28. günde ya TURKOVAC ya da CoronaVac her ikisi de 3 g/0,5 mL alüminyuma adsorbe edilmiş inaktif aşısı uygulandı Birincil etkinlik sonucu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği olan vakaların önlenmesiydi. İkinci dozdan en az 14 gün sonra doğrulanmış semptomatik koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) vakaları protokol başına (mPP) her iki aşı grubunda değerlendirildi. Çalışmaya 22 Haziran 2021 ile 7 Ocak 2022 arasında 1290 katılımcı randomize edildi. Ortalama 90 (IQR 86–90) günlük takip sırasında, TURKOVAC ile göreceli risk azalması CoronaVac ile karşılaştırıldığında PCR ile doğrulanmış semptomatik vakaları önlemek için %41,03 (%95 GA 12,95–60,06) idi. Genel olarak advers olay (AE) insidansları TURKOVAC'ta %58,8 ve CoronaVac %49,7 idi. Çalışmada ölüm veya ciddi dördüncü derece advers olay tespit edilmedi. Etkinlik açısından TURKOVAC, CoronaVac tan daha aşağı değildi ve iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili gösterdi.

Sağlıklı Yetişkinlerde SARS-CoV-2 Aşısının Klinik Çalışmaları:

Tablo 1: Faz I Sonuçları							
Faz	Farklı Antikor Yanıtları	Zaman	Grup 3 mcg	Grup 6 mcg	Plasebo	P1 değeri	P2 değeri
Faz I	0.gün (Referans). Aşılamadan sonra 14. ve 28. gün.						
	Nötralizan antikor (MN)	Referans GM (%95 GA)	2.0 (2.4-1.5)	1.8 (2.0-1.6)	1.6 (2.0-1.3)	0.4410	0.3988
		14.gün GM (%95 GA)	9.3 (11.2-7.5)	9.1 (11.0-7.9)	1.8 (2.0-1.5)	0.9999	0.0001
		28.gün GM (%95 GA)	10.4 (14.2-6.6)	10.8 (13.5-9.5)	1.8 (2.0-1.6)	0.7021	0.0001
	Nötralizan antikor (FRNT)	Referans GM (%95 GA)	1.8 (1.8-1.6)	1.7 (1.7-1.4)	1.4 (1.4-1.1)	0.5560	0.1688
		14.gün GM (%95 GA)	9.3 (11.-7.4)	9.2 (11.0-7.5)	1.8 (2.0-1.5)	0.7322	0.0001
		28.gün GM (%95 GA)	11.6 (15.4-7.8)	11.8 (13.8-9.9)	2.0 (2.4-1.5)	0.3986	0.0001
	S1-RBD'ye	Referans	47.2 (49.8-43.6)	46.4 (49.2-43.6)	45.4	0.6701	0.4533

antikor cevabı	GM (%95 GA)			(48.4-42.6)		
	14.gün GM (%95 GA)	437.2 (568.9-305.4)	461.5 (501.8-421.1)	48.0 (50.4-45.6)	0.5840	0.0001
	28.gün GM (%95 GA)	488.8 (630.2-347.3)	504.2 (539.7-468.6)	47.0 (49.8-44.2)	0.5404	0.0001
Tam antijene antikor cevabı	Referans GM (%95 GA)	47.2 (49.8-44.7)	46.4 (49.2-43.6)	44.7 (47.6-41.7)	0.6254	0.7065
	14.gün GM (%95 GA)	375.9 (428.8-208.4)	395.6 (471.7-319.4)	48.9 (50.7-47.2)	0.5206	0.0001
	28.gün GM (%95 GA)	414.5 (525.3-303.2)	442.0 (522.1-361.8)	47.0 (49.8-44.2)	0.6860	0.0001

Tablo 2: İkinci aşlamadan sonra 14.gün, 28.gün ve 3. ayda antikor yanıtları

	Faz II Klinik çalışma				Faz II Klinik çalışma			
	Grup 3mcg	Grup 6mcg	Plasebo	P değeri*	Grup 3mcg	Grup 6mcg	Plasebo	P değeri*
Canlı SARS-CoV-2 antikorlar (MN assay)	virusuna karşı Nötralizan				Canlı SARS-CoV-2 antikorlar (FRNT assay)			
14.gün Geometrik ortalama titre, %95 GA	30.0 (37.9-22.0)	34.9 (47.6-22.1)	1.96 (2.11-1.88)	0.0666	28.9 (37.7-20.0)	30.1 (41.6-18.5)	2 (2.19-2.190)	0.3366
28.gün, Geometrik ortalama titre, %95 GA	36.5 (49.9-23.0)	43.5 (60.3-26.6)	2 (2.12-1.92)	0.2149	34.2 (44.5-23.8)	40.4 (58.0-20.7)	1.96 (2.23-1.86)	0.0854
3. ay Geometrik ortalama titre, %95 GA	14.7 (18.5-10.88)	14.8 (17.3-12.2)	1.93 (2.09-1.85)	0.8303	11.8 (14.4-9.1)	11.4 (12.9-9.8)	1.90 (2.19-1.80)	0.8853
SI-RBD'ye karşı IgG cevabı sonlanım noktası					Tam SARS-CoV-2 antijenine karşı IgG cevabı sonlanım noktası			
14.gün Geometrik ortalama	2561.5 (2969.8-2153.1)	2549.6 (3349.4-1749.7)	49.2 (50.07-48.53)	0.2301	1586.3 (1773.73)	1964.2 (2139.6-1788.7)	48.4 (49.6-47.5)	0.0226

titre, %95 GA								
28.gün Geometrik ortalama titre, %95 GA	2710.7 (3143.5- 2277.8)	2688.0 (3531.4- 1844.5)	49.4 (50.17- 48.89)	0.3181	1738.7 (1954.3- 1538.6)	2056.5 (2264.1- 1848.8)	48.2 (49.4- 47.2)	0.0233
3. ay Geometrik ortalama titre, %95 GA	865.0 (1065.5- 664.4)	770 (897.3- 642.6)	49.7 (50.22- 49.31)	0.1154	493.8 (604.5- 383.0)	565.4 (627.8- 502.9)	48.8 (50.3- 47.7)	0.1319

Kısaltmalar: GA- Güven Aralığı, MN- Microneutralizasyon, FRNT- Focus Reduction Neutralization Titer (Odak Azaltma Nötralizasyon Titresi), S1-RBD- Spike S1 Receptor Binding Domain (Spike S1 Reseptör Bağlama Alanı). Faz II'deki tüm katılımcılar aşılama için rastgele seçildi ve antikor yanıtları için örnekler toplandı. Antikor yanıtlarının geometrik ortalama titresi, 2. aşılama 14, 28 ve 3 ay sonra hesaplandı. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için eşleştirilmemiş t testi kullanılır. *p değeri, 3 µg ve 6 µg grupları arasındaki karşılaştırmayı göstermektedir. Geometrik ortalama titre, %95 güven aralığının üst ve alt sınırlarıyla gösterilmiştir.

Tablo 3 İkinci aşılama sonrası 14. gün, 28. gün ve 3. ayda serokonversiyon hızları (%)						
	Faz II Klinik çalışma			Faz II Klinik çalışma		
	Grup 3mcg	Grup 6mcg	Plasebo	Grup 3mcg	Grup 6mcg	Plasebo
Canlı SARS-CoV-2 virusuna karşı Nötralizan antikorlar (MN assay)	Canlı SARS-CoV-2 virusuna karşı Nötralizan antikorlar (FRNT assay)					
14. gün Serokonversiyon hızı %	%95.6 (92 kişinin 88'i)	%98.9 (96 kişinin 95'i)	%0.0	%95.6 (92 kişinin 88'i)	%98.9 (96 kişinin 95'i)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.000965	0.000338		0.002994	0.001649	
Day 28, Serokonversiyon hızı %	%96.6 (88 kişinin 85'i)	%98.9 (90 kişinin 89'u)	%0.0	%96.6 (88 kişinin 85'i)	%98.9 (90 kişinin 89'u)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.000316	0.000204		0.002238	0.000759	
3. ay, Serokonversiyon hızı %	%79.6 (88 kişinin 70'i)	%81.1 (90 kişinin 73'ü)	%0.0	%79.6 (88 kişinin 70'i)	%84.4 (90 kişinin 76'sı)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.003757	0.009739		0.042399	0.007436	
SI-RBD'ye karşı IgG cevabı sonlanım noktası	Tam SARS-CoV-2 antijenine karşı IgG cevabı sonlanım noktası					
14. gün Serokonversiyon hızı %	%100 (92 kişinin 92'si)	%100 (96 kişinin 96'sı)	%0.0	%100 (92 kişinin 92'si)	%100 (96 kişinin 96'sı)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.000217	0.007179		0.001036	0.001188	

Day 28, Serokonversiyon hızı %	%100 (88 kişinin 88'i)	%100 (90 kişinin 90'i)	%0.0	%100 (88 kişinin 88'i)	%100 (90 kişinin 90'i)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.000211	0.006991		0.001118	0.001252	
3. ay, Serokonversiyon hızı %	%100 (88 kişinin 88'i)	%100 (90 kişinin 90'i)	%0.0	%96.5 (88 kişinin 85'i)	%100 (90 kişinin 90'i)	%0.0
p değeri (Fisher' in kesin testi)	0.000927	0.049847		0.012157	0.006082	

Serokonversiyon hızı (%), her gönüllünün başlangıç değerine göre nötralizan antikor ya da ELISA titresindeki dört katlık bir artışla belirlenir. Bu durumda, serokonversiyon yüzdesi hesaplanır. Parantez '()', her gruptaki toplam gönüllü sayısından serokonversiyon sayısını gösterir. Fisher'in kesin testi p değeri Serokonversiyonlu ve serokonversiyonsuz gönüllüler arasındaki önemli farklılıkları gösterir.

Sağlıklı Gönüllülerde İki Doz İnaktif COVID-19 Aşısına (TURKOVAC) Karşı İki Doz CoronaVac (Sinovac) Aşısının Etkililiğinin, İmmünojenitesinin ve Güvenliliğinin Değerlendirildiği, Randomize, Gözlemci Kör Faz III Klinik Çalışma

Tablo 4 Semptomatik Hastalığı Engelleme

Tedavi Kolu	COVID-19 Vaka Sayısı*	Toplam Gönüllü Sayısı**	%	Kişi-Gün Maruziyet***	İnsidans Hızı (/1000 kişi-yıl)	İnsidans Hızı (/100 kişi-gün)
CoronaVac	40	519	7,71	30.030	486,51	0,133
TURKOVAC	20	527	3,80	30.993	235,70	0,065
Toplam	60	1046				

* 2. doz sonrası 14. gün ve sonrası semptomatik ve PCR pozitif COVID-19 vakalarına göre

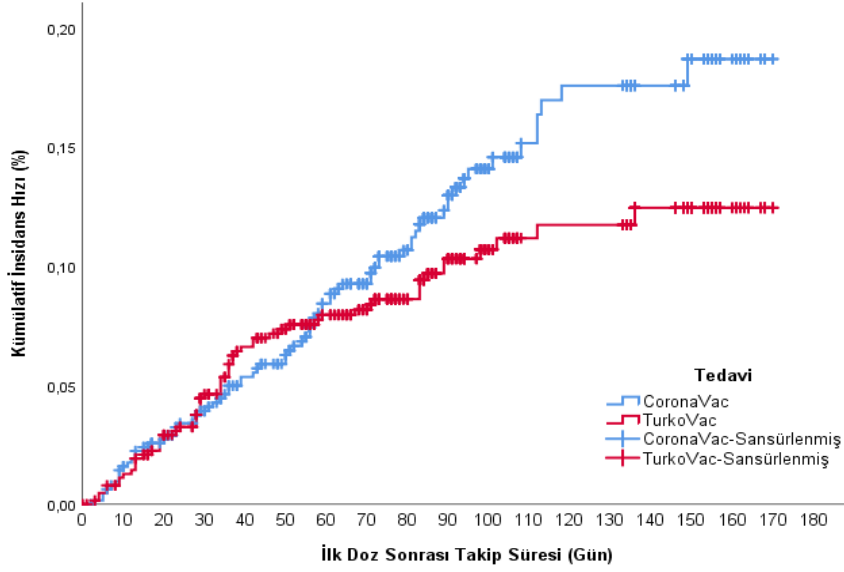
** 2. doz sonrası 14. gün ve sonrası gönüllü sayısı

***09.12.2021 tarihi itibari ile

GA₉₅

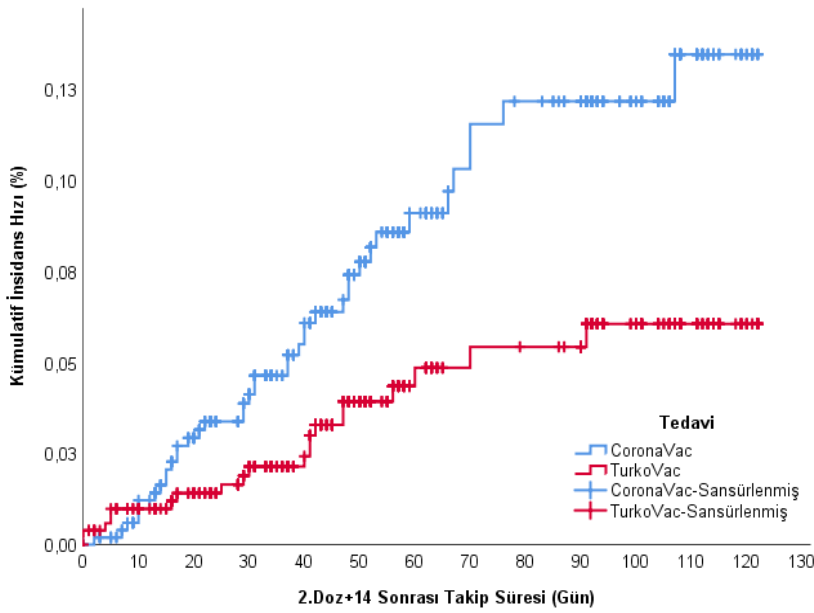
RRR (Rölatif Riskteki Azalma)	%50,76	(16,94-70,81)
ARR (Mutlak Riskteki Azalma)	%3,51	(1,09-6,85)
OR (Odds Ratio)	2,12	(1,22-3,67)

İlk Doz Aşı Sonrası Kümülatif Covid-19 Vaka İnsidansı



*Semptomatik COVID-19 PCR pozitif vakaları üzerinden yapılmıştır.

İkinci Doz Aşıdan 14 Gün Ve Üzeri COVID-19 Vaka İnsidansı



*Semptomatik COVID-19 PCR pozitif vakaları üzerinden yapılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek, tekrarlayan ve yüksek doz akut toksisite testlerinde fare ve ferretlerde toksik etki rapor edilmemiştir. Lokal tolerans çalışmalarında iritasyon gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alüminyum hidroksit,
Sodyum klorür,
Potasyum klorür,
Potasyum dihidrojen fosfat,
Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat,
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmamasından dolayı bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

15 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8 °C arasında buzdolabında saklanmalıdır.

Donmaya ve gün ışığına karşı duyarlıdır; aşının donmamasına dikkat edilmelidir. Donmuş ürünler çözülüp uygulanmamalıdır.

Aşı dolabının herhangi bir rafında muhafaza edilebilir.

Aşı dolabı özelliği bulunmayan no-frost buzdolaplarında (aşı dolabı yok ise sadece no-frost buzdolapları kullanılmalıdır) ise dolap iç cidarına temas etmeyecek ve üfleme kanallarının önünde olmayacak şekilde tercihen üstten ikinci rafta ve rafın kapağa yakın tarafında saklanması gereklidir.

Dolap içerisinde tercihen donma göstergesi bulunmalıdır.

Kullanım stabilite çalışması ile 5 doz olarak kullanıma sunulan TURKOVAC açıldıktan sonra saklama koşullarında saklaması şartıyla 8 saat içerisinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesine uygun soğuk zincir sağlanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Geçme kapaklı, bromobutil tıpalı, 1 adet flakon (tip I şeffaf) içerisinde 5 doz olacak şekilde piyasaya sunulmaktadır.

Ambalaj büyüklüğü: 10 adet flakon

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyon güvenliğinin sağlanması için, her hastada ayrı bir steril enjektör ve iğne kullanılması önemlidir.

Aşığı Hazırlama Talimatları:

TURKOVAC 5 dozluk kullanıma hazır flakonda enjektörsüz olarak sunulmaktadır. Uygulama standart aşı enjektörü ile yapılmalıdır.

1 doz 0,5 mL'dir.

18 yaş üzerindeki kişilere 0,5 mL olarak 90° açı ile kas içine (intramusküler) olarak uygulanır.

Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

TURKOVAC opeslan süspansiyon şeklindedir. Tabaka halinde çökeltiiler çalkalama ile giderilebilir, çalkalamadan sonra tortu ya da kümeleşme kalmamalıdır.

Flakon içerisinde yabancı partikül fark edildiğinde, aşı ambalajında çatlama veya bozukluk varsa uygulanmaz.

Aşı flakonunda partiküllü madde gözlenirse veya görünümü yukarıda tarif edilenden farklıysa aşı kullanılmamalıdır.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra TURKOVAC uygulanmamalıdır.

TURKOVAC 3mcg/0,5mL İntramüsküler (IM) Enjeksiyonluk Süspansiyon İçeren Flakon ilk açılmasından sonra +2 ila +8 °C arasındaki saklama sıcaklığında en fazla 8 saat bekletilebilir. Flakon en geç 8 saat içerisinde kullanılacak şekilde planlama yapılmalıdır. Açılma saati flakonun üzerine kaydedilmelidir. 8 saatin sonunda flakonda aşı kaldıysa kullanılmamalı ve kalan aşı uygun şekilde imha edilmelidir.

Asepsi kurallarına uygun olarak **flakonun tıpası antiseptikle silinmeli** ve Sağlık Bakanlığı tarafından bu aşıya uygun olarak dağıtılan aşı enjektörüne 0,5 mL çekilerek bekletmeden uygulanmalıdır. Başka bir enjektör kullanılmamalıdır.

5 doz aşı çekilmesi sonrasında flakonda aşı kalması durumunda flakonda kalan miktar yeni bir aşı dozu olarak kullanılmamalı ve uygun şekilde imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SBT Sağlık Bilim ve Teknolojileri A.Ş.

Üniversiteler Mah. Şehit Mehmet Bayraktar Cad. No:3

Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2023/169

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 10.05.2023

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ