COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME

OSELTAMİVİR 75 MG SERT KAPSÜL

KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi

Güncellenme Tarihi: 14.04.2020

COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME

OSELTAMİVİR 75 MG SERT KAPSÜL

KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi

Güncellenme Tarihi: 14.04.2020

1. GİRİŞ

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberleri ve tedavi algoritmaları doğrultusunda COVID-19 tanısı konulan veya şüphesi olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanmaktadır[1,2,3].

Hastalara uygulanacak ilaç tedavisinden optimal fayda sağlayabilmesi amacıyla; katı dozaj formuna sahip olan bu ilaçların oral yoldan uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda(yutma güçlüğü, entübasyon vb.) ilaçların nasıl hazırlanması gerektiği, ayrıca bu ilaçların kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar ve ilaç etkileşimleri gibi ilaca özgü bilgilere ilişkin bilgilendirme yapılmasına gerek duyulmuştur.

2. OSELTAMİVİR 30 MG/45 MG/75 MG SERT KAPSÜL KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİLER (ENFLUVİR 75 MG SERT KAPSÜL, ENZAFLU 75 MG SERT KAPSÜL, OSEFLU 75 MG KAPSÜL, TAMİFLU 75 MG SERT JELATİN KAPSÜL)

2.1. DOZ:

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberinde olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavide ilaç kullanım önerileri aşağıda yer almaktadır.

Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, semptomatik olup da COVID-19 olasılığı düşünülen hastalara, hidroksiklorokin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır. Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özelikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir.

Bakanlığımız tarafından yayımlanan tedavi rehberleri ve algoritmalar, COVID-19'un tedavisi konusunda yapılan öneriler, mevcut tüm kanıtların ve devam eden klinik çalışma protokollerinin değerlendirilmesiyle, kanıt olmayan durumlarda konunun uzmanlarının görüşleri doğrultusunda oluşturulmaktadır. COVID-19'un tedavisi konusunda yayımlanacak çalışmaların sonuçlarına göre bu önerilerin güncellenmesine devam edilecektir.

Olası/Kesin COVID-19 hastalarına yönelik tedavi önerileri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Bu ilaçların farklı nedenler ile kullanılamadığı hastalarda, lopinavir/ ritonavir gibi alternatif ajanlar ilgili literatür desteğiyle hasta özelinde değerlendirilebilir.

Tablo 1: Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19* Olgularında ve Komplike Olmayan** veya Hafif Pnömonisi Olan*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin**** 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün

NOT: Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

* Mevcut bilimsel veriler asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidroksiklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde desteklememektedir. Ancak erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olmak kaydıyla bu hastalara hidroksiklorokin başlanabilir.

** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO2 < % 93 olmayan,
b.Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immunsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,
c.Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

*** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <22/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi % 93 üzerinde olan,
b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immunsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,
c.Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,
d. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta

**** Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özelikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT_yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir. Daha detaylı bilgi için şu link kullanılabilir:
https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-dueto hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19)

Tablo 2: Yatış Endikasyonu Olan COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin[1] 200 mg tablet -/+ Azitromisin[2]	2x200 mg tablet, oral Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün 5 gün
Hafif seyirli Pnömonili ** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası /Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin[1] 200 mg tablet -/+ Azitromisin[2]	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün 5 gün
Ağır Pnömonili* Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi**		
Hidroksiklorokin[1] 200 mg tablet VE / VEYA Favipravir[3] 200 mg tablet + Azitromisin[2]	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün 5 gün 5 gün
Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi		
Favipravir[3] 200 mg tablet (Hidroksiklorokin tedavi 10 güne tamamlanarak kesilmelidir)	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
COVID-19 kesin tanılı gebelerde tedavi****		
Hidroksiklorokin[1] 200 mg Tablet veya, Lopinavir 200 mg/ritonavir 50mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2x2 tablet, oral	5 gün 10- 14 gün
Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.		

NOT: Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez. Favipiravir başlanan veya eklenen olgulara oseltamivir verilmemeli veya kesilmelidir.

* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO2 < % 90 olmayan,
b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi % 90 üzerinde olan,
b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta

*** Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta

**** Gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiştir. Gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneği öncelikle düşünülmelidir. Olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi düşünülmelidir.

[1] Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özelikle ileri yaşlı kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir Daha detaylı bilgi için şu link kullanılabilir:
https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19.
Klinik cevap alınmasına rağmen, 5. günün sonunda ateşi veya hipoksisi devam eden hastalarda hidroksiklorokin tedavi süresi 7-10 güne kadar uzatılabilir.

[2] İzleyen hekimin kararına göre veya hastanın altta yatan risk faktörlerine göre başlanmayabilir. Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Hastaya azitromisin eklenmesi, bu bilgiler ışığında ilgili hekimin kararıyla düşünülmelidir. Özelikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT_yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin±azitromisin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir. Daha detaylı bilgi için şu link kullanılabilir: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19.

[3] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

COVID-19 Hastalarında Destek Tedavisi

Kortikosteroid tedavisi 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

"COVID-19 pozitif klinik semptomları olan ve tomografi ile bilateral infiltrasyonu görülen ARDS olgularında İmmun Plazma Uygulaması" Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kurullarının izni ile uygulanabilir."

"COVID-19 hastalarına yönelik kök hücre gibi alternatif tedaviler Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kurullarının izni ile denenebilir."

Tosilizumab ve diğer anti-sitokin/anti-inflamatuar tedavilerle ilgili öneriler

Tanım olarak 53 yıllık geçmişi olan ARDS ve çok daha eskiden beri bilinen sepsis seyrinde anti-sitokin tedavilerinin yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamakta ve bu ilaçlar rutin tedavide kullanılmamaktadır. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı

gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyondur. Sepsis genel olarak immünsüpresif bir durum olarak kabul edilmektedir ve seyrinde hasta kayıpları çoğunlukla nozokomial ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır. Anti-IL6R etkisi olan monoklonal tosilizumab antikoru gibi tedavilerin kendisinin de ARDS'ye neden olabileceğine dair veriler de mevcuttur.

Ancak farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde immün yanıtta farklılıklar olabileceği vebazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıta bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel (sekonder) hemofagositik lenfohistiyositozis (sHLH) bulgularının gelişebildiği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarının alt grup incelemelerinde de, eşlik edenMAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği görülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir.

Makrofaj Aktivasyonu Sendromu (MAS) Tedavisinde Tosilizumab

Az sayıda hasta açık çalışma verisine dayansa da, tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır.

Bugün için, ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisi tecih edilebilmektedir. Tosilizumab ilacı 8 mg/ kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.

Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Tosilizumab gebelik, nötropeni (<500/mm3), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki sonsıvı hacmi100 mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirmeden karıştırılır. İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.

MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir

Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir.

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda JAK inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.

Sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozuklukları ve özellikle dissemine intravasküler koagülopati bulguları açısından yakın takip ve tedavi planının yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece yukarıda tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalıdır. Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberinde olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavide ilaç kullanım önerileri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 3. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek Olası İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri

İlaç Adı	**Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu**	**Tedavi Süresi (gün)**
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet ± Azitromisin 200 mg/5 ml süsp 500mg tb[1]	İlk gün 6.5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz; devamında 2-5. günlerde 3.25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat: maksimum doz 200 mg/doz 1-5 ay çocuklar 10mg/kg/doz (maks doz 500mg/doz) > 6 ay çocuklar ve adölesanlar 10mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz), Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün 5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 200 mg /Ritonavir 50mg tablet[2]	**14 gün - 6 ay arası çocuklarda**: Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID **6 ay - 18 yaş arası:** 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10- 14 gün
Yoğun bakım ünitesine yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

NOT: Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

[1] Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gereğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

[2] 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir / ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glikol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen glikol içerir; etanol propilen glikol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Oral solüsyonun

kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksisite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomiyopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal, komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmedikçe ve yararlar açıkça riske ağır basmadığı sürece, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlama (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir.

COVID- 19 olası/kesin tanılı erişkin veya çocuk hastaların tanı ve tedavileri hakkında daha kapsamlı bilgi Bakanlığımız tarafından Bilim Kurulu çalışmaları doğrultusunda güncellenerek resmi internet sitesinde (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/tedavi) yayımlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) rehberlerinde ve tanı/tedavi algoritmalarında yer almaktadır.

2.2. UYGULAMA ŞEKLİ:

Oral yoldan uygulanması mümkün olan hastalar;
Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır. Oseltamivir Sert Kapsül, tek başına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir. Yiyeceklerle birlikte alınan Oseltamivir Sert Kapsül bazı hastalarda toleransı artırabilir. Oral yoldan kapsül alamayan hastalarda uygun dozlarda ilacın süspansiyon/saşe formları verilebilir[4,5,6,7].

Oral yoldan uygulanması mümkün olmayan hastalar;
Çeşitli nedenler ile oral yoldan Oseltamivir Sert Kapsül uygulaması yapılamayan hastalar için hastane eczacıları tarafından uygun ilaç hazırlama alanlarında kişisel koruyucu ekipman eşliğinde bu kapsüller sıvı formda uygulanmak üzere hazırlanmalıdır.

2.2.1. KATI DOZAJ FORMUNDAN SIVI DOZAJ FORMUNA GEÇİŞ İÇİN HAZIRLAMA YÖNTEMİ:

Formülasyon -1:

Oseltamivir 6 mg/ml 150 ml Süspansiyon[8]		
Etkin ve Yardımcı Maddeler	**Miktar**	**Cins**
Oseltamivir 75 mg kapsül	12	Kapsül
Su	10	mL
Kiraz şurubu	137	mL (k.m.)

Gerekli Malzemeler:

1. Tartım kağıdı
2. Mezür
3. Amber renkli cam şişe veya plastik şişe

Hazırlama Şekli:

1. Suyu plastik veya amber renkli cam bir şişeye koyunuz.
2. Kapsülleri dikkatlice açınız ve içeriği şişeye dökünüz. Bu esnada aktarımın kolaylaştırılabilmesi için tartım kağıdı kullanabilirsiniz.
3. Tozun yeterli düzeyde ıslanmasını sağlamak için şişeyi en az 2 dakika hafifçe döndürünüz.
4. Şurubu şişeye yavaşça ilave ediniz.
5. Şişenin ağzını iyice kapatınız ve ilacın elde edilen süspansiyonda homojen dağılımını sağlamak için 30 saniye boyunca iyice çalkalayınız.
6. Çözündükten sonra hava kabarcıklarını uzaklaştırmak ve bu nedenle oluşabilecek yanlış dozlamayı önlemek için hafifçe karıştırınız.
7. Etiketleyiniz.
8. Her kullanım öncesi şişeyi iyice çalkalayınız.

Uyarı: Hazırlanan süspansiyon mL başına 6 mg oseltamivir içermektedir, hasta için gereken doza uygun olarak hesaplama yapılmalıdır.

Saklama Koşulları ve Süresi:

5 gün boyunca oda sıcaklığında stabildir. Kiraz şurubu yerine basit şurup kullanılabilir.

Formülasyon-2:

Formülasyon-1'den yola çıkılarak basit şurup ile farklı hacimlerde süspansiyon hazırlanmak üzere Formülasyon-2 geliştirilmiştir.

Oseltamivir 6 mg/ml Süspansiyon					
Etkin ve Yardımcı Maddeler	**25 ml**	**37,5 ml**	**75 ml**	**100 ml**	**125 ml**
Oseltamivir 75 mg	2 kapsül (150 mg)	3 kapsül (225 mg)	6 kapsül (450 mg)	8 kapsül (600 mg)	10 kapsül (750 mg)
Su	2,5 ml	2,5 mL	5 ml	7 ml	8 ml
Basit Şurup (TFM-01/2017)	y.m. 25 ml	y.m. 37,5 ml	y.m. 75 ml	y.m. 100 ml	y.m.125 ml

Gerekli Malzemeler:

1. Tartım kağıdı
2. Mezür
3. Amber renkli cam şişe

Hazırlama Şekli:

1. Belirtilen miktarda suyu cam şişe içerisine koyunuz.
2. Kapsülleri dikkatlice açınız ve içeriği şişeye dökünüz. Bu esnada aktarımın kolaylaştırılabilmesi için tartım kağıdı kullanabilirsiniz.
3. Tozun yeterli düzeyde ıslanmasını sağlamak için şişeyi en az 2 dakika hafifçe döndürünüz.
4. Basit şurubu yavaşça şişeye ilave ediniz.
5. Şişenin ağzını iyice kapatınız ve ilacın elde edilen süspansiyonda homojen dağılımını sağlamak için 30 saniye boyunca iyice çalkalayınız.
6. Çözündükten sonra hava kabarcıklarını uzaklaştırmak ve bu nedenle oluşabilecek yanlış dozlamayı önlemek için hafifçe karıştırınız.
7. Etiketleyiniz.
8. Her kullanım öncesi şişe iyice çalkalanmalıdır.

Uyarı: Hazırlanan süspansiyon mL başına 6 mg oseltamivir içermektedir, hasta için gereken doza uygun olarak hesaplama yapılmalıdır.

Saklama Süresi ve Koşulları:

Süspansiyonun stabilitesine ilişkin yeterli düzeyde çalışma bulunmadığından taze hazırlanması önerilmektedir. Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Basit Şurup Hazırlanışı

ŞURUP (TFM-01/2017)

Sükroz (Çay Şekeri) ..... 667 g
Saflaştırılmış Su, y.m.....1000 mL

Hazırlanışı; Darası alınmış bir kap içerisinde şeker, su ile yüksek olmayan bir ısıda su banyosunda eritilir. Sonra devamlı olarak karıştırılarak bir taşım kaynatılır. Buharlaşıp azalan suyun yerine kaynar su ilave edilir. Sıcak iken bezden geçirilir veya süzülür.

Örnek ; 200 mL şurup için Şeker = 667*200/1000 = 133,4 g

133,4 gram şeker tartılarak ılık su banyosunda eritilir. Karışım kaynadığı noktadan alınıp soğumaya bırakılır. Azalan su üzerine gerekli hacim kadar saflaştırılmış su ile tamamlanır[8].

Hazırlama ve uygulama sonrasında kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir[4,5,6,7].

Formülasyon-3:

Oseltamivir etken maddesi içeren "Enfluvir 75 Mg Sert Kapsül", "Enzaflu 75 Mg Sert Kapsül", "Oseflu 75 Mg Kapsül" ve "Tamiflu 75 Mg Sert Jelatin Kapsül"e ilişkin Bakanlığımız Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onay verilen Kısa Ürün Bilgilerinde yer alan "6.6 Beşeri Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası Ve Diğer Özel Önlemler" bölümünde ürünlerin süspansiyon veya saşe formlarının temin edilememesi halinde kapsül formu üzerinden süspansiyon hazırlanmasına ilişkin bilgiye erişim sağlanabilmektedir [4,5,6,7].

2.3. İLAÇ KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR[3,4,5,6]:

Böbrek yetmezliği:

İnfluenza tedavisi ve proflaksisi için kullanılırken, orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler) için doz ayarlanması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda (1 yaş veya üstündekiler) herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir.

Önerilen dozlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Böbrek yetmezliğinde oseltamivir kullanımında doz ayarlaması

Kreatinin klerensi	Tedavi için önerilen doz
> 60 (mL/dak)	Günde 1 kez 75 mg
> 30 to 60 (mL/dak)	Günde 1 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
> 10 to 30 (mL/dak)	Her sonraki günde 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
≤ 10 (mL/dak)	Önerilmemektedir (veri yoktur)
Hemodiyaliz hastaları	Her 2.hemodiyaliz seansı sonrası 30 mg
Peritonal diyaliz hastaları*	Haftada 1 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)

*Sürekli ambulatuar periton diyalizi (SAPD) hastalarında yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre, oseltamivir karboksilat klerensinin otomatik peritonal diyaliz modu (OPM) kullanıldığında daha yüksek olması beklenmektedir. Nefrolog tarafından gerekli görülürse tedavi modu OPM'den SAPD'ye değiştirilebilir. Böbrek yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda (12 yaş ve altındakiler) herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir.

Nöropsikiyatrik olaylar:

Oseltamivir ile influenza tedavisi gören hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, konvülsiyon ve deliryum gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nöropsikiyatrik olaylar Oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır. Hastalar anormal davranış belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve her hasta için tedaviye devam etmenin yarar ve risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

İmmün yetmezliği olan hastalar

İmmün yetmezliği olan hastalarda oseltamivir tedavisinin veya profilaksisinin güvenliliği ve etkililiği kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, immün yetmezliği olan yetişkin hastalarda influenza tedavisinin süresi, bu hasta grubunda daha kısa bir oseltamivir kürüne ilişkin çalışmalar olmadığından 10 gün olmalıdır.

Ciddi Cilt/Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Oseltamivir içeren müstahzarların pazarlama sonrası deneyimlerinde anafilaksi ve toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiforme gibi ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Alerjik bir reaksiyon oluşursa veya şüphelenilirse ilacın kullanımı durdurulmalı ve uygun tedaviyi uygulanmalıdır. İlacın kullanımı, ilaca ciddi duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

Bakteriyel Enfeksiyon Riski

Oseltamivirin influenza virüsleri dışındaki patojenlerin neden olduğu herhangi bir hastalıkta etkililiği olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, influenza benzeri semptomlarla başlayabilir veya influenza seyri sırasında bir arada olabilir veya komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Oseltamivirin bu tür komplikasyonları önlediği kanıtlanmamıştır. Sekonder bakteri enfeksiyonu potansiyeli konusunda uyanık olunması ve bunların uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.

Kalp yetmezliği / solunum hastalığı

Kronik kalp yetmezliği ve/veya solunum yolu hastalığı olan vakaların tedavisinde oseltamivirin etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu popülasyondaki tedavi ve plasebo grupları arasında komplikasyon insidansında bir farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Prematüre bebekler (postmenstrüel yaş<36 hafta) için doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

2.4. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ[4,5,6,7,10]

Oseltamivir fosfat, aktif metabolitin (oseltamivir karboksilatın) bir ön ilacıdır. Aktif metabolit, viriyon yüzeyinde bulunan glikoproteinler olan influenza virüsü nöraminidaz enzimlerinin selektif bir inhibitörüdür. Viral nöraminidaz enzim aktivitesi, hem enfekte olmamış hücrelere viral giriş için, hem de enfekte olmuş hücrelerden yeni oluşmuş virüs partiküllerinin salınımı ve bulaşıcı virüsün vücutta daha fazla yayılmasında önemlidir.

Oseltamivir karboksilat, influenza A ve B virüslerinin nöraminidaz enzimlerini in vitro olarak inhibe eder. Oseltamivir fosfat, influenza virüsü enfeksiyonunu ve replikasyonunu in vitro olarak inhibe eder. Oral olarak verilen oseltamivir, antiviral etkisindeki influenza enfeksiyonu hayvan modellerinde, influenza A ve B virüs replikasyonunu ve patojenliğini in vivo olarak inhibe etmektedir ve bu etki günde iki kere 75 mg ile insanlarda elde edilene benzerdir.

Oseltamivirin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve sitokrom P450 ve glukuronidaz sistemlerinden bağımsız metabolizması gibi farmakokinetik özellikleri, bu mekanizmalar yoluyla ilaç etkileşmeleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir.

Oseltamivirin diğer ilaçlarla ciddi bir etkileşimi bilinmemektedir. Orta düzeydeki ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgi aşağıdaki Tablo.4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Oseltamivire ilişkin ilaç etkileşimleri[4,5,6,7,9,10]

İlaç	Etkileşim	Öneri
Entekavir[10]	Bir ilaç diğerinin kan düzeyini arttırabilir.	Hasta takibi ve doz ayarlaması gerekebilir.
İnfluenza aşısı[4,5,6,7,9]	Aşı etkinliğinde azalma görülebilir.	Antiviral tedaviyi takiben 24 ila 48 saat sonrasına kadar influenza aşısı yapılması önerilmez.
Metotreksat[4,5,6,7,9]	Oseltamivir, metotreksatın kan düzeyini ve yan etkilerini arttırabilir.	Hasta takibi ve doz ayarlaması gerekebilir.
Pemetrekset[9]	Oseltamivir, pemetreksetin kan düzeyini ve yan etkilerini arttırabilir.	Hasta takibi ve doz ayarlaması gerekebilir.
Favipiravir[10]	İki ilaç birbirinin etkisini potansiyalize edebilir.	Hasta takibi ve doz ayarlaması gerekebilir.

2.5. YAN ETKİLER[4,5,6,7]:

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesini araştıran çalışmalarda tavsiye edilen dozda (influenza tedavisi için beş gün boyunca günde iki kez 75 mg ve influenza profilaksisi için 6 haftaya kadar günde bir kez 75 mg) kullanım sonrası en sık görülen advers ilaç reaksiyonları veya pazarlama sonrası deneyiminden çıkarılan etkiler erişkin hastalar için Tablo 5'te, pediyatri hastaları için Tablo 6'da gösterilmektedir.

Yan etkilerin raporlanması

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).

Tablo 5. Yetişkinler ve adolesanlarda influenza tedavisi veya profilaksisi için oseltamivirin incelendiği çalışmalarda en sık görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığı	Advers Etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Bronşit, herpes simpleks, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük, boğaz ağrısı, rinore
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Kusma, abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Ağrı, sersemlik (vertigo dahil), yorgunluk, pireksi, kol ve bacaklarda ağrı
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Başağrısı
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Uykusuzluk
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı

Tablo 6. Çocuklarda influenza tedavisi ve profilaksisi için oseltamivirin incelendiği çalışmalarda en sık görülen (yaş/ağırlığa bağlı dozlama, günde 1 kez 30-75 mg) advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığı	Advers Etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Otitis medya
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Başağrısı
Göz hastalıkları	Yaygın	Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Kulak ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi, bulantı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Rinore
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Öksürük, nazal konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Kusma

3. KAYNAKÇA:

1. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi
2. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi
3. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Enfluvir 75 Mg Sert Kapsül Kısa Ürün Bilgisi, 22.03.2020
4. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Enzaflu 75 Mg Sert Kapsül, Kısa Ürün Bilgisi, 22.03.2020
5. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Oseflu 75 Mg Kapsül Kısa Ürün Bilgisi, 22.03.2020
6. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Tamiflu 75 Mg Sert Jelatin Kapsül Kısa Ürün Bilgisi, 22.03.2020
7. Dillon K., Brunworth A., Burch K., Lubsch L., McCabe J. Gateway Pediatric Pharmacy Group Formulary of Extemporaneous Oral Liquid Medication. Erişim tarihi: 22.03.2020
8. Türk Farmakopesi 2017; TC Saglık Bakanlığı Yayın No: 1098, 1. Baskı: Ankara, 2018.
9. https://www.drugs.com/drug-interactions/oseltamivir.html, 22.03.2020
10. Liverpool Drug Interactions Group, Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, 18.03.2020.

TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI