

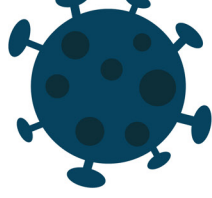
COVID -19  
(SARS-CoV2 Enfeksiyonu)  
TEDAVİSİNDE KULLANILACAK  
İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME

## FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



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

Güncellenme Tarihi: 14.04.2020

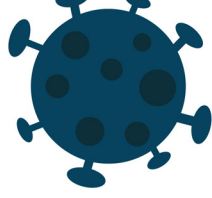


**COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE  
KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME**

**FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET**

**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<sup>1,2,3</sup>.

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. FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİLER

### 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 başlanmasıyla daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, semptomatik olup da COVID-19 olasılığı düşünülen hastalara, hidrosiklorokin 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. Hidrosiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidrosiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gerektiğinde kardiyoji 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.

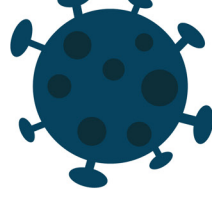
Olası/Kesin COVID-19 hastalarına yönelik tedavi önerileri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Bu ilaçların farklı nedenler ile kullanılmadığı hastalarda, lopinavir/ ritonavir gibi alternatif ajanlar ilgili literatür desteğiyle hasta özelinde değerlendirilebilir.

**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)
Hidrosiklorokin**** 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün

**NOT:** Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenza'nın dışlanmadığı veya influenza tanısı pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

\* Mevcut bilimsel veriler asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidrosiklorokin 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 hidrosiklorokin başlanabilir.



## COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



- \*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO<sub>2</sub> < % 93 olmayan, b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif 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

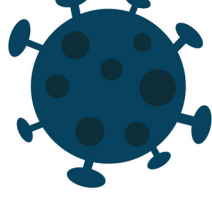
- \*\*\* a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <22/dakika olan, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi % 93 üzerinde olan, b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif 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. Özellikle 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 kardioloji 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)
<b>Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi</b>		
Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
-/+		
Azitromisin <sup>2</sup>	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
<b>Hafif seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası /Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>		
Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
-/+		
Azitromisin <sup>2</sup>	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
<b>Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi</b>		
Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
VE / VEYA		
Favipiravir <sup>3</sup> 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
+		
Azitromisin <sup>2</sup>	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
<b>Hidroksiklorokin tedavisi alınırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi</b>		
Favipiravir <sup>3</sup> 200 mg tablet (Hidroksiklorokin tedavisi 10 güne tamamlanarak kesilmelidir)	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
<b>COVID-19 kesin tanılı gebelerde tedavi****</b>		
Hidroksiklorokin <sup>1</sup> 200 mg Tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
veya,		
Lopinavir 200 mg/ritonavir 50mg tablet	2x2 tablet, oral	10- 14 gün
<b>Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.</b>		



## COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



**NOT:** Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanmadığı veya influenza tanısı 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 SpO<sub>2</sub> < % 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 SpO<sub>2</sub> düzeyi % 90 üzerinde olan,  
b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta

\*\*\* Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO<sub>2</sub> 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.

<sup>1</sup> Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle 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 kardiyoji 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.

<sup>2</sup> 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. Özellikle 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 kardiyoji 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>

<sup>3</sup> Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### COVID-19 Hastalarında Destek Tedavisi

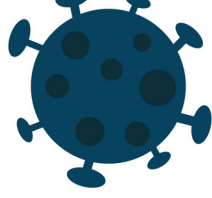
Kortikosteroid tedavisi 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

"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 seyirinde 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 yanıtla ilgili sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulgularının geliştiği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarının alt grup incelemelerinde de, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği görülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun geliştiği 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 tercih 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 alınarak 12-24 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/mm<sup>3</sup>), 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**

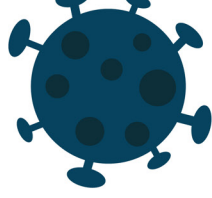
Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantrasyonu flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir. İnfüzyon torbasındaki sonsıvı hacmi 100 mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklenmeden 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 koagülöpato 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.

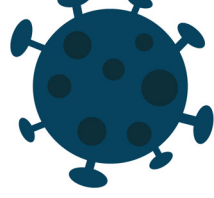
**Tablo 3.** Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek Olası İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet ± Azitromisin 200 mg/5 ml süsp 500mg tb <sup>1</sup>	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
<b>İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi</b>		
Lopinavir 200 mg /Ritonavir 50mg tablet <sup>2</sup>	<b>14 gün - 6 ay arası çocuklarda:</b> Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID  <b>6 ay - 18 yaş arası:</b> 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
<b>Yoğun bakım ünitesine yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler;</b> 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 influzanın dışlanmadığı veya influenza tanısı pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

<sup>1</sup> 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 hidroksiklorokin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

<sup>2</sup> 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



## COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



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. Favipiravir 200 Mg Tablet, aç karnına alınır<sup>3</sup>. Favipiravirin oral biyoyararlanımı >%95'tir. Yapılan çalışmalarda favipiravirin aç karna, yemekle veya yemekten 30 dakika sonra uygulanması konusunda anlamlı bir farklılık olmadığı ifade edilmekte olup, prospektüse göre uygulama yapılması önerilmektedir.

#### Oral yoldan uygulanması mümkün olmayan hastalar:

Çeşitli nedenler ile oral yoldan Favipiravir 200 Mg Tablet 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:

Favipiravir 200 Mg Tablet oral yoldan kullanılmadığı durumlarda tabletler ezilebilir ve bir miktar sıvı (su veya meyva suyu)<sup>4,5,6,7</sup> veya yiyecekler<sup>7</sup> ile karıştırılarak uygulama yapılabilir.

#### Favipiravir beslenme tüpünden uygulama<sup>8</sup>:

- İlaç havan ya da ilaç ezme cihazı ile ince toz haline getirilir.
- Enjektör içerisine alınan ilacın üzerine 30-60 ml su eklenerek süspansiyon oluşturulur.
- Tüp en az 15 ml su ile yıkanır.
- İlaç süspansiyonu şırınga yardımıyla beslenme tüpünden uygulanır.
- Beslenme tüpü tekrar en az 15 ml su ile yıkanır.

### 2.3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

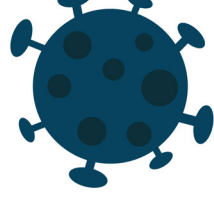
Favipiravir, Çin'de 15 Şubat 2020'de yeni grip tedavisi için onaylanmış olmakla birlikte COVID-19 tedavisinde klinik denemeleri devam etmektedir. Favipiravir yeni bir RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü türüdür. Anti-influenza virüs aktivitesine ek olarak, favipiravir, flavi-, alfa-, filo-, bunya-, arena-, noro- ve diğer RNA virüslerinin replikasyonunu bloke edebilir<sup>9</sup>.

Favipiravir, hücrelerde aktif bir fosforile forma dönüştürülür ve viral RNA polimeraz tarafından bir substrat olarak tanınır, böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder<sup>10</sup>. Bu nedenle, favipiravir bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 üzerinde potansiyel antiviral etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. 14 Şubat'ta, Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Tıp Araştırma Merkezi ve Shenzhen Üçüncü Halk Hastanesi tarafından başlatılan COVID-19 tedavisi için favipiravir üzerinde yapılan klinik bir çalışma umut verici sonuçlar elde etmiştir. Toplam 80 hastanın (deney grubu ve kontrol grubu dahil) ilk sonuçları, favipiravirin, lopinavir+ritonavirinkinden daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğunu göstermiştir<sup>10</sup>. Favipiravir tedavi grubunda anlamlı bir advers reaksiyon görülmemiştir ve lopinavir+ritonavir grubundan anlamlı olarak daha az yan etki göstermiştir<sup>11</sup>.

Favipiravir, ağırlıktan etkilenen kompleks, doğrusal olmayan, zaman ve doz bağımlı farmakokinetiğe sahiptir<sup>12,13</sup>. Favipiravir, aldehit oksidaz tarafından hem metabolize hem de inhibe edildiğinden, yeterli kan seviyeleri elde etmek için ilk oral yükleme gereklidir. Plazma yarılanma ömrü 4 saattir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kan konsantrasyonu takip edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Semen ve anne sütünde





## COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



favipiravir veya metabolitleri tespit edilmiştir. Favipiravir oseltamivir ile farmakokinetik etkileşim göstermemekle birlikte<sup>12,13</sup> sağlıklı gönüllülerde asetaminofen ile birlikte alındığında asetaminofene aşırı maruziyet görülmüştür.

Asetaminofen (parasetamol) ile birlikte kullanımında, asetaminofen dozu 3000 mg/gün (karaciğer yetmezliğinde daha az olmak üzere) geçmemelidir. Teofilin ile birlikte kullanımında ise ilacın kan konsantrasyonu artacağından yan etki görülme olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır<sup>3,15</sup>.

Favipiravire ilişkin ilaç etkileşimleri tabloda belirtilmiştir<sup>14</sup>.

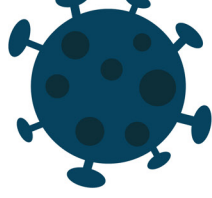
Farmakolojik Grup	İlaç	Etkileşim
Analjezikler	Parasetamol (asetaminofen)	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Penisilinler	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Piperasilin	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Tazobaktam	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Pirazinamid	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Antidiyabetik ajanlar	Pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Bronkodilatörler	Montelukast	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Hipertansiyon, Yetmezliği Ajanları	Kalp Moksonidin, Treprostininil	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.

### 2.4. YAN ETKİLER<sup>3,16</sup>

- En sık gözlenen yan etkiler: diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ve nötrofil düzeyinde azalmadır. Sindirim sistemi yan etkileri (bulantı, gaz artışı) ve psikiyatrik semptomlarda görülebilir.
- Gebelikte kullanılmamalıdır; teratojeniktir. Süte geçer.
- Esas olarak böbreklerden atılır, ancak üretici tarafından herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Doz azaltması yapılacaksa yükleme dozu aynı şekilde uygulanır, ancak idame doz azaltılabilir.

### Yan etkilerin raporlanması

Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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).



## COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



### 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. Favipiravir 200 Mg Tablet Prospektüsü (Çinceden çevirilmiştir.), 24.03.2020
4. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea)
5. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain
6. Liverpool Drug Interactions Group, Experimental COVID-19 Therapies Administration in cases of swallowing difficulties, 13.03.2020. ([https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid\\_\\_Swallowing\\_2020\\_Mar13.pdf](https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid__Swallowing_2020_Mar13.pdf), 13.03.2020)
7. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015; 385:603–604.
8. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Volume 41 Number 1, January 2017.
9. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 87:3741–3751.
10. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:882–887.
11. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013; 501:551–555.
12. Avigan Tablets 200 mg, PMDA, 5th Version, August 2018 19. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:907–923.
13. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebolainfected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005389.
14. Liverpool Drug Interactions Group, Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, 20.03.2020.
15. Avigan Tablet 200 mg, Report on the Deliberation Results, 04.03.2014.
16. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report, Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1410, 03.02.2016

