

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

HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT 200 MG FİLM TABLET

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

Güncellenme Tarihi: 26.03.2020

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

HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT 200 MG FİLM TABLET

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

Güncellenme Tarihi: 26.03.2020

1. GİRİŞ

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberlerinde yer alan tedavi şemaları doğrultusunda tedavide "Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet", "Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet", "Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül", "Azitromisin 500 mg Tablet", "Favipiravir 200 mg Tablet", "Ribavirin 200 mg Kapsül" kullanılmaktadır. Rehberlerde de belirtildiği üzere, hastalık seyrinde ortaya çıkabilen ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliği tablosu görülen ve entübe edilen hastalarda bahsi geçen ilaçların kullanımı söz konusu olacaktır[1,2,3].

Hastalara uygulanacak ilaç tedavisinden optimal fayda sağlayabilmesi amacıyla; katı dozaj formuna sahip olan bu ilaçların oral yoldan uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda 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. HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT 200 MG FİLM TABLET KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİLER (PLAQUENİL 200 MG FİLM KAPLI TABLET)

2.1. DOZ:

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

Tablo 1: Olası/Kesin Erişkin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri[2]

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu		Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi			
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi			
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral		5 gün 5 gün
Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi			
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral		5 gün 5 gün
Hekimin kararına göre;			
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin[1]	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün		5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli[2] Olgularda Tedavi			
Favipravir[3] 200 mg tablet VEYA Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 2x2 tablet, oral		5 gün 10- 14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastlarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.			

[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, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin kararına bırakılmalıdır.
[2] Ağır Seyirli Olgu: Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

[3] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Hidroksiklorokinin, COVID-19 profilaksisinde etkili olduğunu gösteren klinik veri henüz yoktur. Bu nedenle, hidroksiklorokinin mevcut bilgilerle temas öncesi profilakside kullanımı uygun ve akılcı bulunmamıştır.

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.

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 2. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek Olası İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri[3]

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Oseltamivir tb 75 mg süsp 12 mg/ml	Term bebekler 0-12 ay 3mg/kg/doz günde 2 kez 15 kg ≥ günde iki kere 30 mg 15 kg ile 23 kg arası olanlar günde iki kere 45 mg 23 kg ile 40 kg arası olanlar günde iki kere 60 mg 40 kg > günde iki kere 75 mg	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet ±	Çocuklardaki doz (<18 yaş): 10 mg/kg (maks: 600 mg/doz) PO BID x 2 (yükleme), sonra 3 mg/kg PO TID (maks: 200 mg/doz) 4 gün toplam tedavi süresi beş gün	5
Azitromisin* 200 mg/5 ml süsp 500mg tb[1]	1-5 ay çocuklarda 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) 6 ay > çocuklar ve adölesanlarda 10 mg/kg ilk gün günde 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
Lopinavir 200 mg/ritonavir50mg tablet[2] +	Çocuklarda doz: 14 gün - 6 ay arasında olanlarda: 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
Ribavirin kapsül 200 mg	2 gr (30 mg/kg) yükleme dozu 4x1 gr (17 mg/kg/ 6 saatte bir /4 gün 4x0.5 gr (8 mg/kg/ 8 saatte bir /6 gün	10 -14 gün
Yoğun bakım ünitesinde 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.		

[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 edersekesilmesi 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.

İlacın diğer endikasyonlarda kullanım dozu için bilgi Kısa Ürün Bilgisinde yer almaktadır[4].

2.2. UYGULAMA ŞEKLİ:

Oral yoldan uygulanması mümkün olan hastalar;
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg film tablet, yemeklerle veya bir bardak süt ile ağızdan alınmalıdır[4,5]. Tablet ezilmez veya çiğnenmez[5].

Oral yoldan uygulanması mümkün olmayan hastalar;
Çeşitli nedenler ile oral yoldan Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet uygulaması yapılamayan hastalar için hastane eczacıları tarafından uygun ilaç hazırlama alanlarında kişisel koruyucu ekipman eşliğinde bu tabletler sıvı formda uygulanmak üzere hazırlanmalıdır.

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

i. Liverpool Üniversitesi İlaç Etkileşim Grubu tarafından hazırlanan tablet formunda bulunan COVID-19 ilaçlarının yutma güçlüğü çeken hastalarda uygulanmasına ilişkin tabloda, klorokin içeren tabletlerin ezilmesinin önerilmediği ancak ezilmesi halinde bal, reçel, pastörize yoğurt veya benzer gıdalar ile karıştırılarak hastalara uygulanabileceği belirtilmiştir[6].

Aynı grup tarafından oluşturulan kılavuzda hidroksiklorokin film kaplı tabletin bölünmesi ya da ezilmesinin genel olarak önerilmediği belirtilmiştir. Mecbur kalınan durumlarda alternatif olarak tabletin ezilip su ile karıştırılarak uygulanabileceği belirtilmektedir [6].

ii. Nationwide Çocuk Hastanesi ve Michigan Üniversitesi Eczacılık Akademisi'nin hidroksiklorokin içeren tablet formundaki ilaçların pediyatrik hastalarda kullanılmak üzere tabletin oral sıvı forma çevirilmesine ilişkin geliştirmiş olduğu formülasyon, gerekli malzemeler ve hazırlama methodu aşağıda belirtilmiştir[7,8].

Formülasyon 1:

Hidroksiklorokin 25 mg/ml 120 ml Süspansiyon[6,7]		
Etkin ve Yardımcı Maddeler	**Miktar**	**Cins**
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg	15	Tablet
*Ora-Plus®	60	mL
İrigasyonluk Su (USP)	120	mL (k.m.)

Gerekli Malzemeler:

1. Havan ve havan eli
2. Konik mezür
3. Karıştırma çubuğu
4. % 70'lik izopropil alkol
5. Amber renkli cam şişe
6. Küçük plastik dozlama kabı

Hazırlama Şekli:

1. % 70'lik İzopropil alkol kullanarak tablet yüzeyinden film kaplamayı çıkarılır. (Tabletler küçük bir dozlama kabına koyulur ve sadece tablet yüzeyinde bulunan film kaplamayı çıkarmak için % 70 izopropil alkol eklenir. 10 saniye bekletilir. 10 saniyeden uzun süre asla bekletilmez. Daha sonra tabletleri kağıt havluya koyulur. Kaplamayı çıkarmak için tabletleri hafifçe ovulur.
2. Tabletler havana alınarak, ince toz haline gelinceye kadar havan eli yardımıyla ezilir.
3. Toz asgari oranda Ora-Plus® eklenerek ıslatılır, pürüzsüz bir macun haline getirilir.
4. Ora-Plus® eklenmeye devam edilir, geometrik olarak her eklemeden sonra karıştırma işlemi gerçekleştirilir.
5. Bu karışım konik mezüre aktarılır.
6. Havan ve havan eli bir miktar irigasyonluk su ile yıkanarak kalan doz mezüre aktarılır.
7. Karışım iyice karıştırılarak, 120 ml'ye kadar irigasyonluk su ile tamamlanır.
8. Amber şişe içerisine konulur ve iyice çalkalanır.
9. Etiketlenir.

Saklama Süresi ve Koşulları:

Buzdolabında 30 gün süre ile saklanabilir. Oda sıcaklığında saklanmasına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

*Ora-Plus® oral süspansiyon hazırlamada kullanılan bir süspansiyon ajanıdır. Bir ilaç toz haline getirildikten sonra düzenli, homojen ve stabil süspansiyonlar hazırlamak için kullanılır.

iii. Hidroksiklorokin sülfat, suda çözünebilmektedir[9]. İlacın toz haline getirildikten sonra hem acı tadının maskelenmesi hem de süspansiyon10 halinde hazırlanabilmesi için basit şurup kullanılabilecektir.

Formülasyon 2:

Hidroksiklorokin 25 mg/ml Süspansiyon				
Etkin ve Yardımcı Maddeler	**16 ml**	**32 ml**	**64 ml**	**128 ml**
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg	2 kapsül (400 mg)	4 kapsül (800 mg)	8 kapsül (1600 mg)	16 kapsül (3200 mg)
Basit Şurup (TFM-01/2017)	16 ml (k.m.)	32 mL (k.m.)	64 ml (k.m.)	128 ml (k.m.)

Gerekli Malzemeler:

1. Havan ve havan eli
2. Konik mezür
3. Karıştırma çubuğu
4. % 70'lik izopropil alkol
5. Amber renkli cam şişe
6. Küçük plastik dozlama kabı

Hazırlama Şekli:

1. % 70'lik İzopropil alkol kullanarak tablet yüzeyinden film kaplamayı çıkarılır. (Tabletler küçük bir dozlama kabına koyulur ve sadece tablet yüzeyinde bulunan film kaplamayı çıkarmak için % 70 izopropil alkol eklenir. 10 saniye bekletilir. 10 saniyeden uzun süre asla bekletilmez. Daha sonra tabletleri kağıt havluya koyulur. Kaplamayı çıkarmak için tabletleri hafifçe ovulur.
2. Tabletler havana alınarak, ince toz haline gelinceye kadar havan eli yardımıyla ezilir.
3. Toz karışımı konik mezüre aktarılır.
4. Havan ve havan eli bir miktar irigasyonluk su ile yıkanarak kalan doz mezüre aktarılır ve karıştırılır.
5. Yavaşça basit şurup eklenir.
6. İlacın elde edilen süspansiyonda homojen dağılımını sağlamak için en az 30 saniye boyunca iyice çalkalanır.
7. Hazırlanan süspansiyon amber şişe içerisine konulur.
8. Etiketlenir.
9. Her kullanım öncesi iyice çalkalanmalıdır.
10. Hazırlanan süspansiyon mL başına 25 mg hidroksiklorokin içermektedir, hasta için gereken doz buna göre ayarlanarak kullanılmalıdır.

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, k.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[11].

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].

2.3. İLAÇ KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR:

• Klorokin retinotoksisitesi kümülatif total dozla ilişkilidir. Hidroksiklorokin, klorokine göre çok daha güvenlidir ve günlük doz 400 mg'ı aşmazsa retinotoksisite riski ihmal edilebilir. Bu nedenle hekimler, mümkün olduğu kadar klorokin yerine hidroksiklorokin kullanmaya teşvik edilmelidir. 5 yıldan uzun süre boyunca 6,5 mg/kg'dan fazla günlük doz uygulandığında, risk hala çok az olsa da riski arttırmaktadır[12].
• Hidroksiklorokinin antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen/edilmeyen hastalarda yaşamı tehdit edebilen bilinç kaybı dahil olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir Hidroksiklorokin tedavisi sırasında hipoglisemi düşündüren klinik semptomları olan hastalarda kan glukoz düzeyi kontrol edilmeli ve gerektiğinde tedavi gözden geçirilmelidir[4].
• Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezliğe neden olan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir. Kardiyomiyopati belirti ve bulguları açısından klinik takip ve eğer kardiyomiyopati gelişirse hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi önerilir. Kardiyak iletim bozuklukları (dal bloku / atriyoventriküler kalp bloku) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptanırsa kronik toksisiste düşünülmelidir[4].
• Advers oküler veya deri reaksiyonlarına sebep olabilecek ilaçlar alan hastalarda ve aşağıdaki durumlarda hidroksiklorokin kullanımında dikkatli olunmalıdır:

- Hepatik ya da renal bozukluğu olan hastalar ve bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar. Renal veya hepatik fonksiyonları ciddi risk altında olan hastalarda plazma hidroksiklorokin seviyeleri için bir tahmin yürütülmeli ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Gastrointestinal, nörolojik ya da hematolojik bozukluğu olan hastalar[4].

• Kemik iliği depresyonu riski düşük olsa da, anemi, aplastik anemi, agranülositoz, beyaz kan hücrelerinde düşüş ve trombositopeni bildirilmiş olduğu için, periyodik kan sayımı yapılması tavsiye edilmektedir. Anormallikler gelişmesi halinde hidroksiklorokin tedavisi kesilmelidir[4].
• Ayrıca, kinine duyarlılığı olan, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksiliği olan, hidroksiklorokin ile alevlenebilen porfiria kutena tarda rahatsızlığı olan ve deri reaksiyonları riskini artırabileceği göründüğünden psöriazisi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir[4].
• Uzun süreli tedavi gören tüm hastalara iskelet kası ve tendon refleksleri açısından periyodik muayene yapılmalıdır. Güçsüzlük ortaya çıktığında, ilaç kesilmelidir[4].
• Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. hidroksiklorokin ile ekstrapiramidal bozukluklar meydana gelebilir[4].

2.4. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

Klorokin ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ajanların romatoid hastalıkların tedavisinde terapötik etkililiğini sağlayan birçok farmakolojik mekanizması olmasına rağmen herbirinin rolü bilinmemektedir. Etkilerinin bağlı olduğu mekanizmalar, sülfidril grupları ile etkileşim, enzim aktiviteleri ile etkileşim (fosfolipaz, NADH-sitokrom C redüktaz, kolinesteraz, proteaz ve hidrolaz), DNA bağlama, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin oluşumunun baskılanması, PMNL kemotaksis ve fagositozunun baskılanması, monositlerden interlökin-1 salımının engellenmesi ve nötrofil superoksit salımının baskılanmasını içermektedir.

Hidroksiklorokin sülfat etken maddesi içeren Plaquenil 200 mg film tabletin Kısa Ürün Bilgisinde yer alan ilacın diğer ilaçlarla olan etkileşimlerine ilişkin bilgiler Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. İlaç etkileşimleri tablosu[4]

İlaç	Etkileşim	Öneri
Antiasitler	Antasitler hidroksiklorokinin absorbsiyonunu azaltabilir	Hidroksiklorokin ve antasit alımı arasında 4 saatlik bir zamanın öngörülmesi tavsiye edilmektedir.
Digoksin	Hidroksiklorokinsülfatın serum digoksin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir.	Potansiyel etkileşim nedeniyle eş zamanlı tedavi gören hastalarda digoksin düzeyleri yakından izlenmelidir. Doz ayarlama gerekebilir.
İnsulin ve antidiyabetik ilaçlar	Hidroksiklorokin hipoglisemik tedavinin etkilerini artırabilir.	İnsulin ya da antidiyabetik ilaç dozunun azaltılması gerekebilir.
Aminoglikozid Grubu Antibiyotikler	Nöromüsküler kavşakta doğrudan blokaj etkisinin artmasına neden olabilir.	
Agalsidaz	Hidroksiklorokin agalsidaz ile birlikte uygulandığında teorik olarak intrasellüler α-galaktozidaz aktivitesinin inhibisyonu riski vardır.	
Amiodaron	Ventriküler aritmi indükleme riskinde artış	
Antiepileptik ilaçlar	Hidroksiklorokin ile birlikte uygulandığında antiepileptik ilaçların aktiviteleri bozulabilir.	
Diğer Antimalaryal İlaçlar (Meflokin vb.)	Hidroksiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Hidroksiklorokinin konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinen diğer antimalaryal ilaçlarla (örn. meflokin) birlikte uygulanması konvülsiyon riskinde artışa neden olabilir.	
Halofantrin	Halofantrin QT aralığını uzatır ve hidroksiklorokin gibi kardiyak aritmi indükleyebilme potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır	

İlaç	Etkileşim	Öneri
Moksifloksasin	Ventriküler aritmi indükleme riskinde artışa neden olabilir.	
Neostigmin, Piridostigmin	Hidroksiklorokin, neostigmin ve piridostigmin etkisini antagonize edebilir.	
Praziquantel	Klorokinin praziquantel biyoyararlanımını azalttığı, bir tek doz etkileşim çalışmasında saptanmıştır. Hidroksiklorokin ile praziquantel birlikte uygulandığında benzer bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. Hidroksiklorokin ile klorokinin yapısal ve farmakokinetik benzerliklerine dayanarak hidroksiklorokinle de benzer bir etki gözlenebilir.	
Siklosporin	Hidroksiklorokin ve siklosporin eşzamanlı uygulandığında plazma siklosporin düzeyinin arttığı bildirilmiştir.	
Simetidin	Simetidin metabolizmasının inhibisyonu bu durum antimalaryal ilacın plazma konsantrasyonunu arttırabilir.	

Liverpool Üniversitesi tarafından COVID-19 tedavisinde kullanılan hidroksiklorokine ilişkin hazırlanan önemli ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgi Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Hidroksiklorokine ilişkin önemli ilaç etkileşimleri[6]

İlaç	Etkileşim	Öneri
Amiodaron	İlaç maruziyetinde artış	Kontraendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.
Dekspropoksifen	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Kontraendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.
Rifampisin	İlaç etkinliğinde azalma	Kontraendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.
St.John's Wort	İlaç etkinliğinde azalma	Kontraendike etkileşim, iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.
Adalimumab	İlaç maruziyetinde artış	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Amitriptilin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Azitromisin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Dabigatran, betriksaban, edoksaban	İlaç maruziyetinde artış	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Essitalopram	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Flurfenazin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Haloperidol	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Haloperidol	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Hidrokodon	İlaç maruziyetinde artış	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Ketiapin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Klaritromisin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.

İlaç	Etkileşim	Öneri
Klorpromazin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Klozapin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Levofloksasin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Lityum	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV)	LPV, klorokin veya hidroksiklorokin konsantrasyonunu orta derecede arttırabilir. LPV, klorokin veya hidroksiklorokin QT uzamasına neden olabileceğinden, bu ajanları birlikte uygularken EKG izlemesi önerilir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Moksifloksasin	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR aralığının uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Ondansetron/ Granisetron/ Domperidon	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Propofol	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Risperidon	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Salmeterol	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Sevofluran	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Sitalopram	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.
Sülpirid	Bir ilaç veya her ikisi de QT ve/veya PR uzamasına neden olabilir. EKG monitorizasyonu önerilmektedir.	Potansiyel etkileşim, doz ayarlama veya yakın izlem gerekebilir.

2.5. DOZ AŞIMI[4]

4-aminokinolinlerin doz aşımı özellikle yenidoğanlarda tehlikelidir ve 1-2 g ölümcül olabilir. Doz aşımı semptomları baş ağrısı, görme bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, konvülziyonlar, hipokalemi, QT uzaması, torsade de pointe, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren ritim ve iletim bozuklukları ve ardından ani, potansiyel olarak ölümcül olan solunum ve kalp durmasıdır. Bu etkiler aşırı dozun alınmasından hemen sonra ortaya çıkabildiğinden, acil tıbbi müdahale gereklidir.

Kusturma ya da lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Emilimi baskılamak için alınan dozun en az beş katı aktif karbon verilmelidir. Bu işlem lavaj sonrası tüp ile mideye bırakılarak ve ilacın alınmasından sonraki 30 dakika içinde yapılmalıdır.

Çalışmalarla klorokin kardiyotoksisitesinin düzeltilmesinde yararlı etkilerini gösterdiğinden parentaral diazepam verilmesi düşünülmelidir.

Gerektiğinde solunum desteği ve şok tedavisi yapılmalıdır.

3. KAYNAKÇA:

1. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi, 11 Mart 2020
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi, 22.03.2020
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi, 22.03.2020
4. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Plaquenil 200 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi, 20.03.2020
5. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Plaquenil 200 mg Film Kaplı Tablet Kullanım Talimatı, 20.03.2020
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, 13.03.2020)
7. https://www.mipedscompounds.org/sites/default/files/standardformulations/Hydroxychloroquine.pdf, 20.03.2020
8. http://www.nationwidechildrens.org, 20.03.2020
9. College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen, Public Assessment Report (Scientific discussion) Hydroxychloroquinesulfaat DOC 200 mg, film coated tablets (hydroxychloroquine sulphate) NL/H/4266/001/DC, 05.09.2019
10. NEEMMC Guıdelines For Tablet Crushing And Administration Via Enteral Feeding Tubes. April 2012.
11. Türk Farmakopesi 2017; TC Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1098, 1. Baskı: Ankara, 2018.
12. Bowling B., Kanski J.J., Klinik Oftalmoloji Sistematik Yaklaşım, 7. Baskı, Güneş Kitapevi (Çeviri Editörü: Yonca A. Akova)


TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI