

AİD

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

COVID-19

TEDAVİSİNDE

KULLANILAN İLAÇLARLA GELİŞEN İSTENMEYEN

İLAÇ REAKSİYONLARI

AİD

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

İLAÇ
ALERJİLERİ
ÇALIŞMA
GRUBU

www.aid.org.tr

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARLA GELİŞEN İSTENMEYEN İLAÇ REAKSİYONLARI

HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT 200 mg TABLET

Hidroksiklorokin, immünomodülatör etkisinden dolayı malarya, romatizmal hastalıklar ve bağ doku hastalıklarının tedavisinde oral yolla kullanılmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde hem erişkinlerde hem de çocuklarda COVID-19 tedavisinde ve yüksek riskli temaslı sağlık çalışanı profilaksisinde hidroksiklorokin kullanımı önerilmektedir.

Genel İlkeler:

- Gebelik kategorisi C
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekebilir.
- Diyabet veya hipoglisemisi olan hastalarda dikkatli olunmalı
- Retinopati ve makülopatisi olan hastalarda kullanılmamalıdır
- Hidroksiklorokin veya kinin duyarlılığı, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, psöriazis ve hidroksiklorokin ile alevlenebilen porfiriya kutena tarda durumunda dikkatli kullanılmalıdır.
- Nörolojik hastalık, hematolojik hastalık veya kalp hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır
- Kalıtsal galaktoz intoleransı veya glikoz-galaktoz malabsorbsiyon olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- **İlaç-ilaç etkileşimleri:** Azitromisin, simetidin, insülin, antidiyabetik ilaçlar-insülin, siklosporin, moksifloksasin, rifampisin, antiepileptik ilaçlar, antiaritmik ilaçlar, rifampisin ve niasin vb pek çok ilaçla etkileşimi olabilir.

Yan etkiler:

- Hidroksiklorokin COVID-19 hastalarında iyi tolere edildiği raporlanmıştır.
- Güvenli ilaçlar olup en önemli yan etkisi **kardiyotoksitesidir**. QT uzaması riskine karşı ilaç başlanmadan önce EKG kontrolü yapılması önerilir. QT uzaması yapan diğer ilaçların birlikte kullanımı durumunda risk artmaktadır. Kardiyomyopati gelişirse ilaç kesilmelidir.
- **Retinotoksitesite** önemli bir yan etki olup kümülatif dozla ilişkilidir. Retinotoksitesite durumunda ilaç kesilmelidir.

Çok yaygın (>1/10) bildirilen yan etkiler: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın (1/10-1/100) bildirilen yan etkiler: Anoreksi, duyuusal hareketlilik, baş ağrısı, bulanık görme, diyare, kusma, deri döküntüleri, kaşıntı,

Yaygın olmayan (1/100-1/1000) bildirilen yan etkiler:

Sinirlilik, sersemlik, gözde pigmentasyon değişiklikleri ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati, vertigo, kulak çınlaması, karaciğer fonksiyon testi (KCFT) bozulması, deri ve müköz membranlarda renk değişiklikleri, saç beyazlaması, alopesi, duyuusal motor bozukluklar

Sıklığı bilinmeyen yan etkiler: Pansitopeni, hipoglisemi, ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm, psikoz, konvülzyon, ekstrapiramidal bozukluklar, makulopati, işitme kaybı, kadiyomyopati, kalp ileti bozuklukları, fulminan hepatik yetmezlik, eritema multiformeyi de içeren büllöz erüpsiyon, SJS/TEN, DRESS, fotosensitivite, ekfoliyatif dermatit, AGEP, myopati, nöromyopati, hipoglisemi

Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Hidroksiklorokine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle geç tip reaksiyonlardır. En sık görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilacın kullanımının 2-33. gününde ortaya çıkan makulopapüller ekzantemlerdir. Hayatı tehdit edebilecek AGEP, DRESS, SJS, TEN olguları bildirilmiştir. Anafilaksi nadiren bildirilmiştir. Erken ve geç desensitizasyon protokoller tanımlanmıştır. Ayrıca mesleki kontakt dermatitlere yol açabilir.

AZİTROMİSİN

Özellikle gram pozitif kokların tedavisi için kullanılan geniş kullanım alanına sahip makrolid grubundan bir antibiyotiktir.

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde, olası/kesin COVID-19 pnömonisi olan erişkin hastaların tedavilerine hekimin kararına göre diğer tedavilere ek olarak azitromisinin kullanılabilmesi belirtilmiştir. Ayrıca çocuk hastalarda da tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir.

Genel İlkeler:

- QT uzaması olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır.
- COVID-19 tedavisinde QT uzamasına sebep olabilen hidroksiklorokin ile birlikte kullanıldığından günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görüldüğünde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.
- Ciddi böbrek yetmezliğiniz varsa azitromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır
- İlaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Yan etkiler:

>%10 görülebilenler:

Gastrointestinal sistem: İshal, Bulantı, Karın ağrısı

%1-10 görülebilenler:

Santral Sinir Sistemi: Baş ağrısı, sersemlik, iğne batması veya deride uyuşma, görmede bozukluk

Gastrointestinal sistem: Dispepsi, gaz-şişkinlik, kusma, anormal tat bozukluğu, iştah kaybı

Kas-iskelet Sistemi: Eklem ağrısı

Hematolojik Sistem: Lenfopeni, eozinofili, HCO₃ düşüklüğü

Genel: Yorgunluk

<%1 görülebilenler:

Genitoüriner sistem: Moniliazis, vajinit

Hematolojik Sistem: Lökopeni, nötropeni

Santral Sinir Sistemi: Sinirlilik, parestezi, somnolans, uyumakta zorluk, kulak çınlaması, duyma kaybı (geri dönüşümsüz)

Kardiyovasküler Sistem: Çarpıntı, göğüs ağrısı

Gastrointestinal sistem: Kabızlık, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, karın ağrısının eşlik ettiği kusma, şişkinlik

<%0.1 görülebilenler:

Santral Sinir Sistemi: Anksiyete, vertigo

Gastrointestinal sistem: Melena, kolestatik sarılık

Aşırı duyarlılık Reaksiyonları (%0.4-3)

Hem erken hem de geç tip alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Erken Tip Reaksiyonlar: Ürtiker/anjioödem, anafilaksi (olgu sunumları şeklinde)

Geç Tip Reaksiyonlar (olgu sunumları/serileri şeklinde):

- Makulopapüler egzantem,
- Kontakt dermatit,
- Fiks ilaç erüpsiyonu,
- Stevens-Johnson sendromu,
- Toksik epidermal nekroliz (TEN),
- Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS),
- Vaskülit,
- Pulmoner eozinofili.

ANTİVİRAL İLAÇLAR

COVID-19 tedavisinde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Etkili antiviral tedavi bulunması için çok sayıda araştırma yürütülmektedir.

Diğer viral enfeksiyonlardan edinilen deneyimlerle antiviral tedavinin erken dönemde başlanması önerilmektedir.

LOPINAVİR 200 mg /RİTONAVİR 50 mg TABLET

HIV AIDS tedavisi ve profilaksisinde kullanılan Lopnavir/ritonavir ilaç kombinasyonu oral yolla alınmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 erişkin ve çocuk hasta tedavi rehberinde, lopinavir/ritonavir ilaç kombinasyonunun kullanımını önermektedir.

Genel İlkeler:

- Gebelik kategorisi C
- Hastane eczacıları tarafından tablet formlardan sıvı formda kullanmak üzere hazırlanabilir.
- Yenidoğan döneminde kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bebek için yararı riske göre ağır basmadıkça 14 günden küçük yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.
- Karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.
- Kalp hastalıklarında (iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, uzun QT) kontraendikedir.
- P450 izoformu CYP3A inhibitörü olması nedeniyle, ilaç ilaç etkileşimleri sıktır.

Yan Etkiler:

- **En sık görülen yan etkiler;** ishal, bulantı, kusma, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi.
- **Genel sistemik:** Yorgunluk hissi (%8), baş ağrısı (%2-6), kas ağrısı
- **Cilt:** Cilt döküntüleri (erişkin ≤%5, çocukta %12),
- **Gastrointestinal sistem:** İshal (%7- 28), kusma (erişkin %2-7, çocuk %21), karaciğer enzimlerinde yükselme (%1- 11), hepatotoksisite, pankreatit
- **Kardiyovasküler sistem:** Kardiyak ileti defektleri ve QT aralığında uzamaya, 2. ve 3. derece AV bloğa neden olabilir. Diğer QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- **Hematolojik:** Anemi, lökopeni, trombositopeni

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Ürtiker ve anjioödem içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları %3 oranında görülebilmektedir. Eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve TEN olguları bildirilmiştir

FAVİPİRAVİR 200 mg TABLET

Japonya'da 2014 yılında geliştirilen ve influenza tedavisinde kullanılan, oral yolla alınan antiviral ajandır. Genellikle iyi tolere edilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 erişkin hasta tedavi rehberinde, ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır seyirli hastalarda favipiravir kullanımı önerilmektedir.

Genel İlkeler:

- Gebelikte kullanımının fetal anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir.
- Asetaminofen (parasetamol) ile birlikte kullanımında, asetaminofen dozu 3000 mg/gün'ü (karaciğer yetmezliğinde daha az olmak üzere) geçmemelidir.

Yan Etkiler:

- **En sık gözlenen yan etkiler;** diyare, serum ürik asit, transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ve nötrofil düzeyinde azalmadır.
- Gastrointestinal sistem: Bulantı ve gaz artışı
- Psikiyatrik semptomlar

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Teorik olarak ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabileceği bilinse de literatürde bildirilen olgulara rastlanılmamıştır.

OSELTAMİVİR FOSFAT 75 mg KAPSÜL, 12 mg/ml SÜSPANSİYON

Nöraminidaz inhibitörü antiviral ilaçtır. İnflüzanın tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19'lu erişkin ve çocuk hastaların tedavisinde oseltamivir kullanımını önermektedir. Viral pnömoni düşünülen hastalarda tedaviye eklenmektedir.

Genel İlkeler:

- Gebelik kategorisi C
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır

Yan etkiler:

- **En sık yan etkiler:** Bulantı kusma, diaper dermatit, uykusuzluk, vertigo, halüsinasyon, deliryum, ajitasyon, anksiyete, bilinç değişiklikleri, kabus, anormal davranış değişiklikleri, ensefalit veya ensefalopatidir.
- **%1'den daha nadir olan yan etkiler:** Anstabil anjina, anemi, psödomembranöz kolit, humerus kırığı, pnömoni, pireksi, peritonsiller abse.
- **Sıklığı net olarak bilinmeyen yan etkiler:** Hipotermi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hepatit, gastrointestinal kanama, hemorajik kolit, nöbet, diyabet alevlenmesi

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Ürtiker, egzema, yüzde dilde anjiyoödem, anafilaksi, eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu, Toksik epidermal nekrolizis

REMDESİVİR (GS-5734)

RNA polimeraz inhibitörü nükleosid analogu geniş spektrumlu bir antiviraldir. İntravenöz olarak kullanılır. COVID-19 tedavisinde Amerika ve Çin'de klinik çalışmalar yapılan araştırma ilacıdır.

Ebola virüs enfeksiyonunun tedavisi ve profilaksisinde kullanılmıştır.

Yan etkiler:

- Bulantı, kusma ve ALT yüksekliği
Günlük karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolü öneriliyor.
- Flebit, baş ağrısı, ekstremitte ağrısı

RİBAVİRİN 200 mg TABLET

Ribavirin pürin nükleozid analogu bir antiviraldir. Birçok DNA ve RNA virüsüne etkilidir. Oral olarak kullanılır. Özellikle hepatit C tedavisinde diğer antiviral ilaçlar, interferonla alfa veya peginterferon ile birlikte kullanılmaktadır.

Genel İlkeler:

- Hamile kadınlarda ve eşi hamile olan erkeklerde kullanılmamalıdır.
- Hemoglobinopatisi olanlarda kullanılmamalıdır.
- Didanosin (HIV tedavisinde) birlikte kullanılmamalıdır.
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapmak gerekir.

Yan etkiler:

İki yan etkisi nedeniyle FDA "black box-kara kutu" uyarısı vardır:

- **Hemolitik anemi:** Ağır hemolitik anemiye yol açabilir. Genellikle tedavinin ilk 1-2 haftasında ortaya çıkar. Tedaviden önce, tedavinin 2. ve 4. haftalarında hemoglobin ve hematokrit kontrolü yapılmalıdır.
- **Doğumsal defektler:** Teratojenik olup doğumsal defektlere ve fetal ölümlere neden olabilir.

Daha az şiddetli sık görülen yan etkiler; halsizlik, bulantı, kaşıntı ve döküntüdür.

- İnflüenza benzeri semptomlar ve baş ağrısı sıklıkla görülen yan etkilerdendir.
- Depresyon, uykusuzluk ve irritabilite olabilmektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Ürtiker, anafilaksi, makülopapüler döküntü, Stevens Johnson Sendromu, fiks ilaç erüpsiyonu gelişebilmektedir.

Literatürde başarılı desensitizasyon bildirilmiştir.

İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİLER MONOKLONAL ANTİKORLAR

CANAKİNUMAB

Canakinumab IL-1β'ya yüksek affinite ile bağlanan hümanize rekombinant IgG1κ monoklonal antikorudur.

Genel İlkeler:

- Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.
- Ciddi enfeksiyon riskinden dolayı TNF inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.
- Tedavi esnasında canlı aşı uygulanmaması önerilmektedir.

Yan etkiler:

>%10 görülebilenler:

Enfeksiyonlar: %30-54 oranında görülür. (Ciddi enfeksiyon %2-5, influenza %17 gibi)

Nadiren Fırsatçı Enfeksiyonlar: Aspergillus, atipik mikobakteriler, sitomegalovirus ve Herpes zoster

Santral Sinir Sistemi: Başağrısı, vertigo, bitkinlik-halsizlik

Endokrin-Metabolik: Kilo artışı

Gastrointestinal: Diare, üst karın ağrısı, bulantı, gastroenterit

Lokal: Enjeksiyon yeri reaksiyonları (Kızarıklık, şişme, ısı artışı ve kaşıntı gibi)

Nöromusküler ve İskelet Sistemi: Kas-iskelet ağrısı, artralji

%1-10 görülebilenler:

Endokrin-Metabolik: Serum kalsiyumunda düşüklük

Renal- Genitoüriner: Proteinüri, Kreatinin klirensinde azalma

Hematolojik- Onkolojik: Lökopeni, eozinofili, nötrofillerde azalma (geçici), azalmış trombosit sayısı (hafif ve geçici)

Hepatik: Hiperbilirubinemi, artmış serum AST, artmış serum ALT düzeyleri

İmmunolojik: Antikor gelişimi (Nötralize edici olmayan)

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları (< %1)

Klinik çalışmalar sırasında 2600'den fazla hastaya Canakinumab uygulanmış, çoğu hafif olan az sayıda alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktoid/ anafilaktik reaksiyon izlenmemiştir.

Ancak ilaç içeriğindeki polisorbata 80, mannitol ve histidin gibi ekşiyanlarla aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olanların bu ilacı kullanmaması önerilmektedir.

Kullanıma sunulduktan sonra EudraVigilance Reporting System (EVRS) ve The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) veri tabanlarına yapılan geri bildirimler 2012 yılının sonunda değerlendirildiğinde sırasıyla 28 cilt reaksiyonu içerisinde 5 ürtiker ve 131 cilt reaksiyonu içinde 16 ürtiker reaksiyonu bildirilmiştir.

Literatür verileri tarandığında 1 muhtemel DRESS ve 1 anafilaktik reaksiyon bildirimi mevcuttur.

TOSİLİZUMAB

Çözelti berrak ve parlak arası, renksiz veya açık sarı renktedir. İnterlökin-6 reseptör antagonistidir. Romatoid artrit (erişkin), dev hücreli arterit (erişkin), poliartiküler (>2 yaş) ve sistemik (>2 yaş) juvenil idiyopatik artrit ve sitokin salınım sendromu tedavilerinde endikedir. Flakondaki çözelti berrak ve parlak arası, renksiz veya açık sarı renktedir.

Genel İlkeler :

- Diğer hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (TNF antagonistleri, IL-1R antagonistleri, anti-CD20 monoklonal antikorlar ve metotreksat, azotiyoprin gibi immüsupresyon yapan ilaçlar) kullanılmamalıdır.
- Mutlak nötrofil sayısı <2000/mm³ veya trombosit sayısı <100000/mm³ ise veya ALT/AST düzeyi normalin üst limitinin 1,5 katından fazlaysa kullanılmamalıdır.
- Ciddi veya hayatı tehdit edici sitokin salınım sendromu olan hastalarda hastalığın doğası gereği ve kullanılan ilaçlardan dolayı sıklıkla sitopeniye veya ALT/AST yüksekliğine rastlanmaktadır. Bu durumda kısa süreli tedavide hasta ile ilgili yarar-zarar oranı değerlendirilmelidir.

Yan Etkiler:

- **Ciddi enfeksiyonlar:** Bakteriyel, mikobakteriyel, invaziv fungal, viral, protozoal, veya diğer fırsatçı patojenlerle enfeksiyon
- Gastrointestinal sistem: Gastrointestinal perforasyon, karaciğer fonksiyon testinde yükseklik, hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği
- Hematolojik: Nötropeni, trombositopeni,

- Lipid düzeylerinde yükseklik
- Multiple skleroz ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati gibi demiyelinizan hastalıklar
- **İnfüzyon reaksiyonları:** IV infüzyon sırasında veya ilk 24 saat içinde hipertansiyon, baş ağrısı
- **Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları**

Aşırı duyarlılık Reaksiyonları: Jeneralize eritem, döküntü, ürtiker, taşikardi, nefes darlığı, hipotansiyon, anafilaksi ve buna bağlı ölüm (ilk infüzyon sırasında ya da premedikasyon verildiği halde olabilir), egzamatöz döküntü, pankreatit, Stevens-Johnson Sendromu, DILI (ilaç ilişkili karaciğer hasarı)

REKOMBİNANT İNTERFERON TEDAVİLERİ

Kronik hepatit tedavisinde onaylı alfa interferon ve kronik demiyelinizan hastalıkların tedavisinde onaylı beta interferon tedavileri de COVID-19 tedavisinde denenmiştir. İnterferonların tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde kullanımları söz konusudur. İnterferon alfa ve beta tedavisinin yan etkileri birbirine benzerdir.

Genel İlkeler:

- Kontrolsüz tiroid fonksiyon bozukluğunda, otoimmün hastalık varlığında, konvülsiyon geçirme öyküsünde kullanımı kontrendikedir.

Yan Etkiler:

- Depresyon ve intihar düşüncelerine neden olabilir
- Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği, hepatik yetmezlik, nefrotik sendrom, renal yetmezlik IFN beta tedavisinde daha sık görülmektedir.
- Direk kardiyak toksisitesi bilinmemekle birlikte altta yatan konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme

görülebilir ve bu etki de IFN beta tedavisinde daha sıktır.

Çok yaygın (>1/10) bildirilen yan etkiler

Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar, saçların dökülmesi, baş dönmesi, iştahsızlık, karın ağrıları, ishal, bulantı, viral enfeksiyon, depresyon, duygusal dengesizlik, uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk, boğaz ağrısı, yorgunluk, halsizlik, titreme/katılaşma, ateş, grip benzeri semptomlar, baş ağrıları, kilo kaybı, kusma, öksürük, nefes darlığı, kaşıntı, deride kuruma, deri döküntüsü, ani ortaya çıkan şiddetli kas ağrısı, eklem ağrısı, kas-iskelet ağrısı, pansitopeni, bulanık görme.

Yaygın (1/10-1/100) olarak bildirilen yan etkiler:

Susama, dehidratasyon, yüksek kan basıncı, migren, menstrüasyon sorunları, libido azalması, tiroid bezi sorunları, diş etlerinde kızarıklık, ağız kuruluğu, ağızda veya dilde kızarıklık/yara, diş ağrısı veya diş sorunları, Herpes simpleks, tat değişiklikleri, hazımsızlık, kabızlık, KCFT de bozulma, deride kaşıntı, dermatit, psoriasis (yeni başlama veya kötüleşme)

Yaygın olmayan (1/100-1/1000) bildirilen yan etkiler:

Bakteri enfeksiyonu, batma/uyuşma hissi, epileptik nöbetler, retinopati, tromboembolik olaylar, ürtiker

Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Ürtiker/anjiyoödem ve anafilaksi nadir olarak bildirilmektedir. Tedavi de kullanılan desensitizasyon şemaları mevcuttur. Eritematöz döküntü, makülopapüller döküntü daha yaygın olarak bildirilmektedir.



Kaynaklar:

1. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
2. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/36979,covid---19-tedavisinde-kullanilan-ilaclar---ilac-etkilesimleripdf.pdf?0>
3. COVID-19 Drug Therapy-Potential Options. Elsevier Updated March 26 2020
4. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
5. <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-EMCrit-Project3-16.pdf>
6. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37073,hidroksiklorokin-sulfat-200-mg-film-tabletpdf.pdf?0>
7. Barailler H, Milpied B, Chauvel A et al. Delayed hypersensitivity skin reaction to hydroxychloroquine: Successful short desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 Jan;7(1):307-308
8. Rowane M, Schend J, Patl J et al. Rapid desensitization of hydroxychloroquine *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):97-98.
9. Liccioli G, Marrani E, Giani T et al. The First Pediatric Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused by Hydroxychloroquine. *Pharmacology* 2019;104:57-59
10. Herrera-Mozo I, Sanz-Gallen P, Saez B et al. Occupational contact dermatitis caused by hydroxychloroquine sulfate. *Contact Dermatitis.* 2018;1-2.
11. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf. (azithromycin) product details
12. Çelik, G.E, Dursun, A. B. (2019) 'Beta-laktam Dışı Antibiyotik Allerjileri', *İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019*, Ankara, Türkiye, AİD yayınları, 125.
13. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37070,oseltamivir-75-mg-sert-kapsulpdf.pdf?0>
14. TAMIFLU® (oseltamivir phosphate) – FDA
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021087s062lbl.pdf
15. Zuo W, Wen LP, Li J, Mei D, Fu Q, Zhang B. Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(19): e15553.
16. Hirschfeld G, Weber L, Renkl A, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM. *Anaphylaxis after Oseltamivir (Tamiflu) therapy in a patient with sensitization to star anise and celery-carrot-mugwort-spice syndrome.* *Allergy.* 2008; 63(2): 243-4.
17. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37071,favipiravir-200-mg-tabletpdf.pdf?0>
18. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37072,lopinavir-200-mg-ritonavir-50-mg-film-tabletpdf.pdf?0>
19. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, Hsueh PR. *Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections.* *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 6:105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
20. Remdesivir safety profile-covid 19-09.03. 2020
21. ILARIS® (canakinumab) Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf
22. ILARIS® (canakinumab) Product Highlights (2016),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687lbl.pdf
23. ACTEMRA® (tocilizumab) - FDA
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125276s107_125472s018lbl.pdf
24. Park EH, Lee EY, Shin K, Kim HA. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Oct 9.
25. Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC, Douglass W, Wells C, Penades IC, Cuttica R, Huppertz HI, Joos R, Kimura Y, Milojevic D, Rosenkranz M, Schikler K, Constantin T, Wouters C. *Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial.* *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 22;17(1):57.
26. Baldo, B.A. (2016), 'Other Approved Therapeutic Monoclonal Antibodies', *Safety of Biologics Therapy: Monoclonal Antibodies, Cytokines, Fusion Proteins, Hormones, Enzymes, Coagulation Proteins, Vaccines, Botulinum Toxins*, Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 170-172.
27. Sota J, Vitale A, Insalaco A, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2233-2240.
28. Polivka L, Diana JS, Soria A, et al. Probable DRESS syndrome induced by IL-1 inhibitors. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 May 11;12(1):87.
29. Kılıç M, Doğan Y, Taşkın E et al. Desensitization Protocol Administered Successfully With Interferon-α 2a in a Child With Chronic Hepatitis B Infection. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(5): 446-453
30. Beckman DB, Mathisen TL, Harris KE et al. Hypersensitivity to IFN-α. *Allergy* 2001; 56:807-808
31. Cohen BA, Greenberger PA, Saini S. Delayed occurrence of a severe cutaneous reaction in a multiple sclerosis patient taking interferon-B-1b. *Allergy and Asthma Proc* 1998; 19:85-88.
32. Kalpaklıoğlu AF, Baccioglu Kavt A, Erdemoğlu AK. Desensitization in Interferon-β1a Allergy: A Case Report *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:178-180