



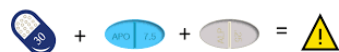
Identificarea, prevenirea și gestionarea interacțiunilor medicamentoase în medicația bolilor frecvent întâlnite și tratamentul Covid-19

Horațiu Mireșan,
Conf.univ.Dr., Facultatea de Farmacie, Constanța

**Conferinta Prevenționistilor, ediția II, "Timpul prevenției - Ce avem de recuperat
pentru a da timp omului și mediului ?" – Webinar, 03-04 decembrie 2021**



Interacțiuni medicamentoase



Covid - 19

Medicația Psihiatrică



Tuberculostatice



Protocol Covid-19

☐ **Medicație antivirală**

- ☐ Inhib. de protează (lopinavir/ritonavir)
- ☐ Remdesivir
- ☐ Inhib.de fuziune (unifenovir)
- ☐ Inhib. de ARN-polimerază (favipiravir)
- ☐ Inhib. de neuramidază - NU

☐ **Hidroxiclorochină**

☐ **Antibiotice** - azitromicină, amoxicilina, doxiciclina

☐ **Medicatia anticoagulanta**

☐ **Simptomatice**

- ☐ Corticosteroizi
- ☐ AINS
- ☐ Anticoagulante
- ☐ Tocilizumab - "furtuna de citokine"

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

**privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020
pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2**

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății cu nr. CAZ 1.777/2021,

având în vedere dispozițiile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de dispozițiile art. 19 alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 20/2021 privind stabilirea unor măsuri în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate în contextul evoluției situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, precum și pentru abrogarea unor prevederi din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 70/2020 privind reglementarea unor măsuri, începând cu data de 15 mai 2020, în contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, pentru prelungirea unor termene, pentru modificarea și completarea Legii nr. 227/2015 privind Codul fiscal, a Legii educației naționale nr. 1/2011, precum și a altor acte normative, pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și pentru modificarea Legii farmaciei nr. 266/2008,

în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății, interimar, emite următorul ordin:

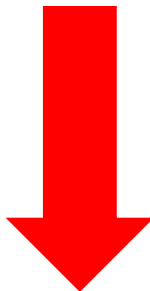
Art. I. — Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 din 24 martie 2020, cu modificările ulterioare, se modifică

și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății, interimar,
Vass Levente,
secretar de stat

București, 12 octombrie 2021.
Nr. 2.103.



B. Categoriile de medicamente utilizabile în tratamentul pacienților COVID-19

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

- B.1. Medicație cu acțiune antivirală
- B.2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare
- B.3. Managementul coagulopatiei
- B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)
- B.5. Suportul funcțiilor vitale
- B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice
- B.7. Controverse în terapia COVID-19

Tabelul 1 — Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Remdesivir	200 mg/zi în ziua 1, apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	5 zile (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)	Citoliză hepatică Flebite Constipație, greață Afectare renală
Plasmă de convalescent	200—400 ml	o singură administrare	Disfuncție respiratorie acută (TRALI) Supraîncărcare posttransfuzională Reacții alergice
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore*	10—14 zile	Teratogen** Hiperuricemie (5%)*** Diaree (4,8%)***

* Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravir nu este suficient studiată.

** Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

*** Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu dozele mai mici.

- Alte antivirale: umifenovir, hidroxiclorochina, ivermectina



Tabelul 2 — Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare propusă în tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Dexametazonă (alternativ metilprednisolon)	Antiinflamator: 6—8 mg iv/zi — Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	10 zile	Iritație mucoasă digestivă Dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg (maximum 800 mg per administrare)	1—2 administrări, de preferat la 8—12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice Afectare hepatică până la insuficiență hepatică Perforație intestinală Hipercolesterolemie
Anakinra	200—400 mg/zi inițial, apoi 100 mg/zi	7—10 zile	Afectare hepatică
În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile	Baricitinib, siltuximab, sarilumab		

Tabelul 3 — Preparate și doze pentru NOAC în indicațiile aprobate

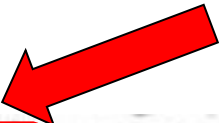
Anticoagulant	Fibrilație atrială	TVP/TEV
Apixaban	5 mg — 2 x/zi sau 2,5 mg — 2 x/zi dacă există ≥ 2 din următoarele condiții: vârsta ≥ 80 de ani; $G \leq 60$ kg; Cr serică $\geq 1,5$ mg/dl	5 mg — 2 x/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară 2,5 mg — 2 x/zi
Edoxaban	60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există $\geq$ una dintre următoarele condiții: $G \leq 60$ kg; ClCr 30—50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (excepție amiodaronă, verapamil)	60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există $\geq$ una dintre următoarele condiții: $G \leq 60$ kg; ClCr 30—50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (excepție amiodaronă, verapamil)
Rivaroxaban	20 mg o dată/zi sau 15 mg o dată/zi dacă ClCr 15—49 ml/min.	20 mg o dată/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară 10 sau 20 mg o dată/zi
Dabigatran	150 mg — 2 x/zi sau 110 mg — 2 x/zi la pacienții cu risc mare de sângerare	150 mg — 2 x/zi sau 110 mg — 2 x/zi la pacienții cu risc mare de sângerare

Tabelul 4 — Preparate și doze pentru HGMM

Anticoagulant	Doza profilactică	Doza terapeutică
Enoxaparină	40 mg sc o dată/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC ≥ 40 kg/m ² sau $G \geq 120$ kg)	1 mg/kg sc la 12 ore (sau 1,5 mg/kg o dată/zi) 1 mg/kg sc o dată/zi (ClCr < 30 ml/min./m ²)
Dalteparină	5.000 u sc o dată/zi 7.500 u sc o dată/zi (IMC ≥ 40 kg/m ² sau $G \geq 120$ kg)	100 u/kg sc la 12 ore sau 200 u/kg sc o dată/zi
Nadroparină	$G \leq 70$ kg — sc 3.800 unități o dată/zi $G > 70$ kg — sc 5.700 unități o dată/zi	86 UI/kg sc la 12 ore sau 171 UI/kg sc o dată pe zi
Tinzaparină	4.500 u sc o dată/zi 8.000 u sc o dată/zi (IMC ≥ 40 kg/m ² sau $G \geq 120$ kg)	175 u/kg sc o dată/zi
Fondaparină	2,5 mg sc o dată/zi	sc o dată/zi — 5 mg (< 50 kg) — 7,5 mg (50—100 kg) — 10 mg (> 100 kg)
Heparina nefracționată	5.000 u sc la 8—12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC ≥ 40 kg/m ² sau $G \geq 120$ kg)	60—70 UI/kg bolus, apoi perfuzie continuă 12—15 UI/kg/h (maximum 1.000 UI/h), aPTT 1,5—2,5 x valori control

Anticoagulantele
orale non-
vitamină K
(NOAC)

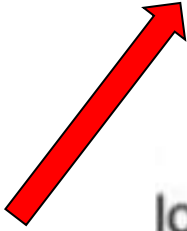
Heparină cu
greutate
moleculară mică
(HGMM)



Antibioticele recomandate în pneumonie bacteriană precoce instalată sunt cele recomandate pentru pneumoniile comunitare:

- amoxicilină clavulanat la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore;
- pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină;
- pentru alergici la beta-lactamine: moxifloxacină 400 mg/zi.

B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice care pot fi utile în majoritatea cazurilor:

- 
- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
 - combaterea insomniilor;
 - limitarea anxietății pentru ameliorarea stării generale — lorazepam;
 - combaterea greței, vărsăturilor — metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;
 - fluidifierea secrețiilor respiratorii prin hidratare corespunzătoare, nebulizare cu soluție hipertonică 3%, nebulizări cu beta-mimetice;
 - profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;
 - profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și nutriție enterală;

Interacțiuni medicamentoase

- ❑ Pot fi identificate **patru mecanisme majore** responsabile pentru interacțiunile medicamentoase care implică medicamente psihotrope, tuberculostatice și medicația anti - COVID-19:
- ❑ (1)**interacțiuni farmacocinetice** medicament - medicament care acționează în principal asupra citocromului P450;
- ❑ (2)**interacțiuni farmacodinamice** medicament - medicament care au ca rezultat toxicitate aditivă sau sinergică;
- ❑ (3)**interacțiuni medicament - boală** în funcție de stadiul și severitatea bolii;
- ❑ (4)**probleme farmacogenetice** asociate cu polimorfismele izoenzimelor citocromului P450.

Medicația psihiatrică

- ❑ Antidepresive,
- ❑ Stabilizatori de dispoziție,
- ❑ Stimulante,
- ❑ Sedative,
- ❑ Antipsihotice.



Medicația psihiatrică

- ❑ **Pandemia Sars-Cov-2** dus la o creștere a anxietății, a atacurilor de panică și a insomniei, determinând o creștere a utilizării benzodiazepinelor.
- ❑ Un tratament antiretroviral Covid-19, este combinația de ritonavir și lopinavir.
- ❑ **Ritonavirul/lopinavir** inhibitori in vitro ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450.
- ❑ Nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații relevante clinic.
- ❑ Deoarece **sistemul citocrom P450** metabolizează și benzodiazepinele, combinarea cu o doză mică de ritonavir și lopinavir facilitează reducerea metabolizării acestora și exagerează efectele lor.

Medicația psihiatrică

❑ **Combinatia de midazolam** cu atazanavir sau ritonavir trebuie aplicată cu prudență, cu monitorizare clinică atentă și alternanță între doze și intervale de administrare pentru a evita depresia respiratorie. Se recomandă reducerea dozei de midazolam.

❑ **Alprazolamul** este metabolizat de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atazanavir sau ritonavir are ca rezultat o posibilitate de sedare crescută. Se recomandă ca dozele de alprazolam să fie reduse pentru a preveni reacțiile nedorite ale asocierii.

❑ **Combinatia clordiazepoxid** cu atazanavir sau ritonavir poate spori activitatea acestuia, prezentând un risc mai mare de efecte adverse, cum ar fi sedarea, afectarea memoriei, ataxie și depresie respiratorie.

❑ **Combinatia diazepam** cu ritonavir sau atazanavir, efectele sale pot fi prelungite. Administrarea concomitentă diazepam cu ritonavir sau atazanavir ar putea duce la sedare prelungită, care probabil necesită reducerea dozei.

Table 1. COVID-19 Drug Interaction With Benzodiazepines

#	Benzodiazepines	COVID-19 Drugs	Level of Interaction	Absolutely Contraindicated	Additional Monitoring Required	Drug Dosage Alteration Required	Drug Timing Alteration Required	Mechanism of Interaction	Outcome
Strong interaction contraindicates coadministration of drugs									
1	Midazolam (oral)	Atazanavir	+++	Yes	NA	NA	NA	Midazolam is metabolized by CYP3A4; atazanavir inhibits CYP3A4	Increased midazolam effects such as increased confusion, respiratory depression, and sedation
2	Midazolam (oral)	Lopinavir/ ritonavir	+++	Yes	NA	NA	NA	Midazolam is metabolized by CYP3A4; ritonavir inhibits CYP3A4	Increased plasma concentration of midazolam causing disruptions such as increased confusion, respiratory depression, and sedation
3	Triazolam	Atazanavir	+++	Yes	NA	NA	NA	Triazolam is a CNS depressant tranquilizer; atazanavir inhibits CYP3A4	Increased triazolam effects such as sedation, confusion, and respiratory depression
4	Triazolam	Lopinavir/ ritonavir	+++	Yes	NA	NA	NA	Triazolam is a CNS depressant tranquilizer; ritonavir inhibits CYP3A4	Increased triazolam effects such as sedation, confusion, and respiratory depression
Significant interaction requires additional caution									
5	Alprazolam	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Alprazolam is metabolized by CYP3A4; atazanavir inhibits CYP3A4	Enhanced sedation
6	Alprazolam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Alprazolam is metabolized by CYP3A4; ritonavir inhibits CYP3A4	Inhibition of alprazolam metabolism following the introduction of ritonavir but no significant inhibitory effect at steady state
7	Chlordiazepoxide	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Chlordiazepoxide is extensively metabolized by hepatic microsomal enzymes; atazanavir inhibits CYP3A4	Activities of chlordiazepoxide enhanced
8	Chlordiazepoxide	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Chlordiazepoxide is extensively metabolized by hepatic microsomal enzymes; ritonavir inhibits CYP3A4	The activity of chlordiazepoxide may be increased
9	Clobazam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Clobazam is metabolized by CYP3A4 (major) and CYP2B6 and CYP2C19 (minor) to the active metabolite <i>N</i> -desmethyloclobazam, which is metabolized by CYP2C19; ritonavir inhibits CYP3A4	CYP3A4 inhibition by lopinavir/ritonavir may increase clobazam exposure and prolong the duration of its effect, whereas induction of CYP2C19 by ritonavir may decrease <i>N</i> -desmethyloclobazam
10	Clorazepate	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Clorazepate is rapidly converted to nordiazepam, which is then metabolized to oxazepam by CYP3A4; atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase nordiazepam exposure, which could prolong sedation
11	Clorazepate	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Clorazepate is rapidly converted to nordiazepam, which is then metabolized to oxazepam by CYP3A4; ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase nordiazepam exposure, which could prolong sedation
12	Diazepam	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Diazepam is metabolized to nordiazepam (by CYP3A4 and 2C19) and temazepam (mainly by CYP3A4); atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase diazepam exposure by inhibition of CYP3A4; this could prolong sedation, and a dosage reduction may be required
13	Diazepam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Diazepam is metabolized to nordiazepam (by CYP3A4 and 2C19) and to temazepam (mainly by CYP3A4); ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase diazepam exposure by inhibition of CYP3A4; this could prolong sedation, and a dosage reduction may be required
14	Estazolam	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Estazolam is metabolized to its major metabolite 4-hydroxyestazolam via CYP3A4; atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase estazolam exposure; this could prolong sedation, and a dosage reduction may be required
Significant interaction requires additional caution									
15	Estazolam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Estazolam is metabolized to its major metabolite 4-hydroxyestazolam via CYP3A4; ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase estazolam exposure; this could prolong sedation, and a dosage reduction may be required
16	Flunitrazepam	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Flunitrazepam is metabolized mainly via CYP3A4 and CYP2C19; atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase flunitrazepam exposure, which could result in increased sedation or respiratory sedation
17	Flunitrazepam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Flunitrazepam is metabolized mainly via CYP3A4 and CYP2C19; ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase flunitrazepam exposure, which could result in increased sedation or respiratory sedation
18	Flurazepam	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	The metabolism of flurazepam is most likely CYP-mediated; atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase flurazepam exposure, which could result in increased sedation or respiratory sedation
19	Flurazepam	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	The metabolism of flurazepam is most likely CYP-mediated; ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase flurazepam exposure, which could result in increased sedation or respiratory sedation
20	Midazolam (parenteral)	Atazanavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Midazolam is metabolized by CYP3A4; atazanavir inhibits CYP3A4	Possibility of sedation and/or respiratory depression
21	Midazolam (parenteral)	Lopinavir/ ritonavir	++	No	Yes	Yes	Yes	Midazolam is metabolized by CYP3A4; ritonavir inhibits CYP3A4	Possibility of prolonged sedation and/or respiratory depression
Weak interaction									
22	Bromazepam	Atazanavir	+	No	No	No	No	CYP3A4 plays a minor role in bromazepam metabolism, but other cytochromes such as CYP2D6 or CYP1A2 may play a role; atazanavir inhibits CYP3A4	Atazanavir could potentially increase bromazepam concentrations, although to a moderate extent
23	Bromazepam	Lopinavir/ ritonavir	+	No	No	No	No	CYP3A4 plays a minor role in bromazepam metabolism, but other cytochromes such as CYP2D6 or CYP1A2 may play a role; ritonavir inhibits CYP3A4	Lopinavir/ritonavir could potentially increase bromazepam concentrations, although to a moderate extent

Abbreviations: CNS = central nervous system, COVID-19 = coronavirus disease 2019, CYP = cytochrome P450.
 Symbols: + = weak interaction, ++ = significant interaction, +++ = strong interaction.

Medicația psihiatrică

- ❑ Studiu de cohortă retrospectiv observațional multicentric la spitalele universitare din Zona extinsă Paris.
- ❑ Eșantionul a implicat 14.381 de pacienți adulți internați pentru COVID-19. 686 (4,8%) pacienți internați au primit o BZD în momentul internării la o doză medie zilnică echivalentă cu diazepam de 19,7 mg.
- ❑ Utilizarea BZD a fost asociată cu o mortalitate crescută în rândul pacienților internați pentru COVID-19 cu o relație dependentă de doză, ceea ce sugerează un beneficiu potențial al scăderii dozei sau reducerea treptată a acestor medicamente atunci când este posibil la acești pacienți.
- ❑ Depresie respiratorie
- ❑ Expunere cronică BDZ – risc pneumonie.
- ❑ Mecanism necunoscut.

Medicația psihiatrică

❑ Când sunt indicate benzodiazepinele, este mai bine să utilizați temazepam, oxazepam sau lorazepam decât alprazolam, deoarece metabolizarea hepatică a acestora este mai redusă ca la celelalte BDZ.

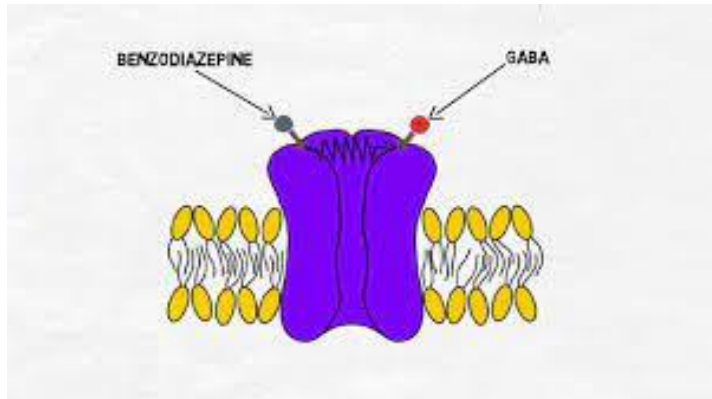


Table 1 Summary of the activity of the different psychotropic agents on CYP450. Activity on transporters and relevant PD effects (including QT prolongation) are also indicated

Agents	CYP1A2	CYP2C8/9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	Glucuronidation transporters	QT prolongation
Antidepressants							
<i>SSRIs</i>							
Citalopram	Inhibitor (weak)	—	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate	—	Known risk
Escitalopram	—	—	Substrate	Inhibitor (weak)	Substrate	—	Known risk
Fluoxetine	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (moderate)	Substrate Inhibitor (strong)	Substrate (minor)	—	Conditional risk
Fluvoxamine	Substrate Inhibitor (strong)	Inhibitor (weak)	Inhibitor (strong)	Substrate Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	—	Conditional risk
Paroxetine	Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (strong)	—	—	Conditional risk
Sertraline	Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (moderate)	Substrate (minor) Inhibitor (moderate)	Substrate (minor)	—	Conditional risk
Vortioxetine	—	Substrate (minor)	Substrate (minor)	Substrate	Substrate	P-gp: Substrate (minor) Inhibitor (weak)	—
<i>SNRIs</i>							
Desvenlafaxine	—	—	—	—	Substrate (minor)	UGT substrate	—
Duloxetine	Substrate	—	—	Substrate Inhibitor (moderate)	—	—	—
Reboxetine	—	—	—	Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (weak)	—	—
Venlafaxine	—	Substrate (minor)	Substrate (minor)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (weak)	—	Possible risk
<i>TCAs</i>							
Amitriptyline	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	Substrate (P-gp)	Conditional risk
Clomipramine	Substrate	—	Substrate	Substrate Inhibitor (moderate)	Substrate (minor)	—	Conditional risk
Doxepin	Substrate (minor)	—	Substrate (minor)	Substrate	Substrate (minor)	—	Conditional risk
Imipramine	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	—	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (moderate)	Substrate (minor)	—	Possible risk
Nortriptyline	Substrate (minor)	—	Substrate (minor)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	Substrate (P-gp)	Possible risk

Table 1 (continued)

Agents	CYP1A2	CYP2C8/9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	Glucuronidation transporters	QT prolongation
Bupropion	Substrate (minor)	Substrate (minor)	—	Substrate (minor) Inhibitor (strong)	Substrate (minor)	Inhibitor (OCT2)	—
Mianserin	—	—	—	Substrate	—	—	Possible risk
Milnacipran	—	—	—	—	—	UGT substrate	—
Mirtazapine	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	—	Substrate	Substrate	—	Possible risk
Trazodone	—	—	—	Substrate (minor)	Substrate	Inducer (P-gp)	Conditional risk
Antipsychotic agents							
<i>First-generation</i>							
Amisulpiride	—	—	—	—	—	—	Conditional risk
Chlorpromazine	Substrate (minor)	—	—	Substrate	Substrate (minor)	—	Known risk
Fluphenazine	Substrate Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	—	Substrate Inhibitor (weak)	—	—	—
Haloperidol	Substrate (minor)	—	—	Substrate Inhibitor (moderate)	Substrate	—	Known risk
Perphenazine	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	Substrate (minor)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	—	Possible risk
Pimozide	Substrate	—	Inhibitor (weak)	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate	—	Known risk
Sulpiride	—	—	—	—	—	—	Known risk
Thioridazine	—	—	—	Substrate	Substrate (minor) Inducer (moderate)	—	Known risk
<i>Second-generation</i>							
Aripiprazole	—	—	—	Substrate	Substrate	—	Possible risk
Cariprazine	—	—	—	Substrate (minor)	Substrate	—	—
Clozapine	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (moderate)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	—	Possible risk
Iliperidone	—	—	—	Substrate	Substrate	—	Possible risk
Lurasidone	—	—	—	—	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (P-gp)	Possible risk
Olanzapine	Substrate Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	Substrate (minor) Inhibitor (weak)	Inhibitor (weak)	UGT substrate	Conditional risk
Paliperidone	—	—	—	—	—	Inhibitor (weak; P-gp)	Possible risk
Quetiapine	—	—	—	Substrate (minor)	Substrate	—	Conditional risk
Risperidone	—	—	—	Substrate Inhibitor (weak)	Substrate (minor)	Substrate (P-gp)	Conditional risk
Sertindole	—	—	—	Substrate	Substrate	—	Known risk
Ziprasidone	—	—	—	—	Substrate (minor)	—	Conditional risk

Table 1 (continued)

Agents	CYP1A2	CYP2C8/9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	Glucuronidation transporters	QT p
Zuclophen- thiol	–	–	–	Substrate	Substrate (minor)	–	Possi
<i>Mood stabilisers</i>							
Carbamaz- epine	–	Substrate (minor)	–	–	Substrate Inducer (strong)	Substrate (P-gp) Inducer (strong; P-gp)	–
Lamotrigine	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
<u>Lithium</u>	–	–	–	–	–	–	Possi
Valproic acid	–	–	–	–	– Inhibitor (strong)	UGT substrate	–
<i>Sedative hypnotics</i>							
<u>Alprazolam</u>	–	–	–	–	Substrate Inhibitor (weak)	–	–
Bromazepam	Substrate	–	–	–	Substrate (minor)	–	–
Brotizolam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Chlordiaz- epoxide	–	–	–	–	Substrate	–	–
Clobazam	–	–	Substrate Inhibitor (weak)	Inhibitor (mod- erate)	Substrate (minor) Inducer (weak)	Substrate (P- gp)	–
Clonazepam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Clorazepate	–	–	–	–	Substrate	–	–
<u>Diazepam</u>	Substrate (minor)	Substrate (minor)	Substrate Inhibitor (weak)	–	Substrate Inhibitor	–	–
Eszopiclone	–	–	–	–	Substrate	–	–
Flurazepam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Lorazepam	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
Lormetazepam	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
Midazolam	–	Inhibitor (weak)	–	–	Substrate Inhibitor (weak)	–	–
Oxazepam	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
Temazepam	–	Substrate (minor)	Substrate (minor)	–	Substrate (minor)	UGT substrate	–
Triazolam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Zolpidem	Substrate (minor)	–	Substrate (minor)	Substrate (minor)	Substrate	–	–
Zopiclone	–	Substrate (minor)	–	–	Substrate	–	–

OUTPATIENT

INPATIENT

ICU

MILD-MODERATE COVID-19
(Antivirals >> Anti-inflammatory)

MODERATE-SEVERE COVID-19
(Anti-inflammatory >> Antivirals)

Clinically relevant drug interactions with psychotropics?

QT prolongation and increased exposure of several antidepressants with antiretrovirals

Coadministration of haloperidol or quetiapine with antiretrovirals should be avoided

Coadministration of carbamazepine with antiretrovirals should be avoided (consider TDM)

Coadministration of midazolam or triazolam with antiretrovirals should be avoided

Prefer oxazepam-like BZD

Antidepressants

Antipsychotics

Mood stabilizers

Sedative-hypnotics

Oral antidepressant usually stopped in ICU patients. No risk of relevant DDIs

Consider increased dose of parenteral haloperidol when anti-IL-1/6 are used

Relevant underexposure of different COVID-19 agents when carbamazepine is used

Consider increased dose of intravenous midazolam when anti-IL-1/6 are used

therapeutic drug monitoring (TDM), intensive care units (ICU)

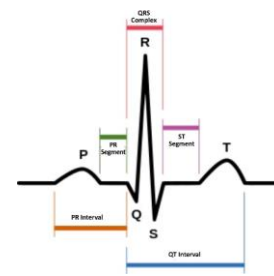


Table 1: Rapid drug interactions guidance

Psychiatric medications		Experimental agents for COVID-19			
Drug category	Drugs name	Hydroxychloroquine	Chloroquine	Lopinavir+Ritonavir	Atazanavir
Antidepressants	Citalopram	1.1.1	1.1.1	1.1.2	1.1.2
	Escitalopram	1.1.1	1.1.1	1.1.2	1.1.2
	Fluoxetine	1.2.1	1.2.1	1.2.2	1.2.3
	Fluvoxamine	1.3.1	1.3.1	1.3.2	1.3.3
	Paroxetine	1.4.1	1.4.2	1.4.3	1.4.4
	Sertraline	1.5.1	1.5.1	1.5.2	1.5.3
	Venlafaxine	1.6.1	1.6.1	1.6.2	1.6.2
	Duloxetine	1.7.1	1.7.1	1.7.2	1.7.2
	Amitriptyline	1.8.1	1.8.1	1.8.2	1.8.2
	Maprotiline	1.8.1	1.8.1	1.8.2	1.8.2
	Nortriptyline	1.8.1	1.8.1	1.8.2	1.8.2
	Desipramine	1.8.1	1.8.1	1.8.2	1.8.2
	Doxepin	1.9.1	1.9.1	1.9.2	1.9.2
	Clomipramine	1.10.1	1.10.1	1.10.2	1.10.2
	Imipramine	1.10.1	1.10.1	1.10.2	1.10.2
	Bupropion	1.11.1	1.11.2	1.11.3	1.11.4
	Buspirone	1.12.1	1.12.1	1.12.2	1.12.2
	Mirtazapine	1.13.1	1.13.1	1.13.2	1.13.2
	Trazodone	1.13.1	1.13.1	1.13.2	1.13.2
Anti-psychotics	Aripiprazole	2.1.1	2.1.1	2.1.2	2.1.3
	Clozapine	2.2.1	2.2.1	2.2.2	2.2.2
	Olanzapine	2.3.1	2.3.1	2.3.2	2.3.3
	Quetiapine	2.4.1	2.4.1	2.4.2	2.4.2
	Risperidone	2.5.1	2.5.1	2.5.2	2.5.3
	Chlorpromazine	2.6.1	2.6.1	2.6.2	2.6.3
	Fluphenazine	2.6.1	2.6.1	2.6.2	2.6.3
	Perphenazine	2.6.1	2.6.1	2.6.2	2.6.3
	Thioridazine	2.6.1	2.6.1	2.6.2	2.6.3
	Haloperidol	2.7.1	2.7.1	2.7.2	2.7.2
	Pimozide	2.8.1	2.8.1	2.8.2	2.8.2
Sedative hypnotics	Alprazolam	3.1.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3
	Chlordiazepoxide	3.1.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3
	Clonazepam	3.1.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3
	Diazepam	3.1.1	3.1.1	3.1.2	3.1.3
	Temazepam	3.2	3.2	3.2	3.2
	Lorazepam	3.2	3.2	3.2	3.2
	Oxazepam	3.2	3.2	3.2	3.2
	Triazolam	3.3.1	3.3.1	3.3.2	3.3.2
	Midazolam	3.3.1	3.3.1	3.3.2	3.3.2
	Zolpidem	3.4.1	3.4.1	3.4.2	3.4.2
Mood stabilizers	Carbamazepine	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4
	Valproic acid	4.2.1	4.2.2	4.2.3	4.2.4
	Lithium	4.3.1	4.3.1	4.3.1	4.3.2
	Lamotrigine	4.4.1	4.4.2	4.4.3	4.4.4

Red color: Extremely significant interaction. Contraindicated. Yellow color: Minimally or moderately significant interaction. Monitoring or therapy modification is needed. Blue color: Controversy between different references. Green color: No significant interaction or does not require any action. The paragraph number is cited in the table, Ctrl + Click on paragraph number to refer to the related section of the article for additional information.

Type of interaction: ♥♥ QT-Prolonging agents in 2 or more database, ♥ QT-Prolonging agents in 1 database; ↑/↓ Potential increased/decreased exposure of APs; ⬆Potential increased exposure of COVID-19 treatment; § Hematological risk

Table 1 Author's recommendation summary

		HCLQ	CLQ	AZT	LPV/r	RDV	FAV	TCZ	BAR	ANK
	TdP Risk	Known	Known	Known	Possible	Not Included	Not Included	Not Included	Not Included	Not Included
Amisulpride	Conditional	♥♥	♥♥	♥♥	♥♥					
Aripiprazole	Possible	♥♥	♥♥	♥♥	♥♥↑			↓		
Asenapine	Possible	♥	♥♥	♥♥	♥↓					
Brexipiprazole	Not classified				↑	*	*	↓Δ		
Cariprazine	Not classified				↑	*	*	↓Δ		
Chlorpromazine	Known	♥♥↑	♥♥↑	♥♥	♥♥↑		⊕Δ			
Clozapine	Possible	♥♥§	♥♥§	♥♥§	♥♥↑			§	§Δ	
Haloperidol	Known	♥	♥♥	♥♥	♥♥↑			↓		
Levomopromacine	Known	♥♥↑	♥♥↑	♥♥	♥↑					
Lurasidone	Possible				↑	*	*	↓Δ		
Olanzapine	Conditional	♥♥	♥♥Δ	♥	↓					
Paliperidone	Possible	♥♥	♥♥	♥♥↑	♥♥↑					
Quetiapine	Conditional	♥♥	♥♥	♥♥	♥♥↑		⊕Δ	↓		
Risperidone	Conditional	♥♥↑	♥♥↑	↑	♥↑					
Ziprasidone	Conditional	♥♥	♥♥	♥♥	♥♥↑					
Zuclopentixol	Possible	♥♥↑	♥♥↑	♥♥	♥♥↑					

HCLQ hydroxychloroquine, CLQ chloroquine, AZT azithromycin, LPV/r. lopinavir/ritonavir, RDV remdesivir, FAV favipiravir, TCZ tocilizumab, BAR baricitinib, ANK anakinra

Table 2 Drug-drug interaction between: antipsychotics and chloroquine/hydroxychloroquine/azithromycin

			Hydroxychloroquine	Chloroquine	Azithromycin
Not recommended	Contraindicated in some databases		Haloperidol, Ziprasidone, Zuclopenthixol ^(a)		Ziprasidone, Zuclopenthixol
	Known risk of TdP ^(e) in both drugs		Chlorpromazine ^(b) Levomepromazine ^(b)		Chlorpromazine, Haloperidol, Levomepromazine
Recommended with caution	Potential interaction which may require a dose adjustment, close monitoring, choosing alternative agents in <u>2 or more</u> databases	APs with Possible Risk of TdP ^(e)	Aripiprazole, Clozapine ^(c) , Paliperidone, Zuclopenthixol		Amisulpride, Aripiprazole, Clozapine, Paliperidone ^(d) , Zuclopenthixol
		APs with Conditional Risk of TdP ^(e)	Risperidone ^(a)		Quetiapine
			°	△ Olanzapine	°
			Amisulpride, Quetiapine		°
	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dose adjustment unlikely to be required in <u>2 or more</u> databases	APs with Possible Risk of TdP ^(e)	°	°	°
		APs with Conditional Risk of TdP ^(e)	°	°	°
Recommended	Little to no evidence of clinically significant interaction expected in <u>2 or more</u> databases	APs with Possible Risk of TdP ^(e)	Asenapine, Lurasidone		
		APs with Conditional Risk of TdP ^(e)	Olanzapine	°	Olanzapine Risperidone ^(d)
		Risk of TdP: Not classified ^(e)	Brexipiprazole, Capripazine		

Table 3 Drug-drug interaction between antipsychotics and lopinavir/ritonavir

	Risk Rating	Antipsychotics	Metabolism		QT Risk
Not recommended	2 or more database contraindicated	Ziprasidone	Metabolized by CYP3A4 (major) and CYP1A2 (minor)	↑	♥♥
		Lurasidone	Metabolized by CYP3A4	↑	○
	1 database contraindicated	Haloperidol	Metabolized by UGT2B7, CYP3A4, 2D6	↑	♥♥
		Levomepromazine	Metabolized by CYP2D6 Products containing alcohol ⁽¹⁾	↑	♥
		Quetiapine	Metabolized by CYP3A4	↑	♥♥
Recommended with caution	Potential interaction which may require a dose adjustment, close monitoring, choosing alternative agents in <u>2 or more database</u>	Amisulpride	No CYP Interaction		♥♥
		Aripiprazole	Metabolized by CYP2D6, 3A4	↑	♥♥
		Brexipiprazole		↑	○
		Chlorpromazine		↑	♥♥
		Zuclopenthixol		↑	♥♥
		Asenapine	Metabolized by UGT1A4, CYP1A2	↓	♥
		Cariprazine	Metabolized by CYP3A4	↑	○
		Clozapine	Metabolized by CYP1A2, 3A4, 2D6 Risk hematological toxicity	↑	♥♥
	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dose adjustment unlikely to be required in <u>2 or more database</u>	Paliperidone	P-glycoprotein/ABCB1 Substrate Metabolized by CYP2D6 and CYP3A4 (minimal)	↑	♥♥
		Olanzapine	Metabolized by UGT1A4, CYP1A2	↓	○
Recommended	Little to no evidence of clinically significant interaction expected in <u>2 or more database</u>	Risperidone	P-glycoprotein/ABCB1 Substrate Metabolized by CYP2D6 and CYP3A4	↑	♥
		None			

(1) Avoid products containing alcohol (LOP/RIT) in patients treated with methotrimeprazine

♥♥ QT-Prolonging agents in 2 or more database, ♥ QT-Prolonging agents in 1 database, ○: No database reports additive effects on QT-interval prolongation

↑/↓ Cytochrome P450 interaction (or UGT1A4 or P-glycoprotein/ABCB1 when correspond). Antipsychotic levels may increase/decreased and dose adjustment may be necessary

*Since ritonavir should be considered as CYP450 pan-inducer some of the information listed in this table, which has been attained from the reported data base, may differ if a more thorough and pertinent analysis of the literature on specific ritonavir-AP DDIs would be performed

Table 2 Clinical risk and actions recommended for selected drug–drug interactions between psychotropic and medical treatments for COVID-19

	Lopinavir/ Ritonavir	Darunavir/ Cobicistat	Remdesivir	Chloroquine	Hydroxychloroquine	Azithromycin	Tocilizumab	Low-molecular- weight heparin
Amitriptyline	■	■	■	■	■	■	■	■
Clomipramine	■	■	■	■	■	■	■	■
Citalopram	■	■	■	■	■	■	■	■
Escitalopram	■	■	■	■	■	■	■	■
Sertraline	■	■	■	■	■	■	■	■
Paroxetine	■	■	■	■	■	■	■	■
Fluoxetine	■	■	■	■	■	■	■	■
Fluvoxamine	■	■	■	■	■	■	■	■
Venlafaxine	■	■	■	■	■	■	■	■
Haloperidol	■	■	■	■	■	■	■	■
Chlorpromazine	■	■	■	■	■	■	■	■
Clozapine	■	■	■	■	■	■	■	■
Risperidone	■	■	■	■	■	■	■	■
Paliperidone	■	■	■	■	■	■	■	■
Olanzapine	■	■	■	■	■	■	■	■
Quetiapine	■	■	■	■	■	■	■	■
Aripiprazole	■	■	■	■	■	■	■	■
Carbamazepine	■	■	■	■	■	■	■	■
Lithium	■	■	■	■	■	■	■	■
Sodium valproate	■	■	■	■	■	■	■	■
Alprazolam	■	■	■	■	■	■	■	■
Lorazepam	■	■	■	■	■	■	■	■
Midazolam	■	■	■	■	■	■	■	■
Diazepam	■	■	■	■	■	■	■	■
Clonazepam	■	■	■	■	■	■	■	■

- High risk: the combination should be avoided if possible
- Moderate risk: dose adjustments, psychotropic medication withdrawal, or switch to a safer medication, should be considered
- Low risk: regular monitoring should be provided, and dose adjustments as clinically appropriate
- Very low risk: regular monitoring is suggested

Clasificarea medicamentelor antituberculoase conform Organizației Mondiale a Sănătății

Grupă	Medicamente		Abreviere
A. Fluorochinolone	Levofloxacină Moxifloxacină Gatifloxacină		Lfx Mfx Gfx
B. Injectabile de linia a doua	Amikacină Capreomicină Kanamycină (Streptomicină)		Am Cm Km (S)
C. Alți agenți principali de linia a doua	Etionamidă/Protionamidă Cicloserină/Terizidonă Linezolidă Clofazimină		Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz
D. Agenți adjuvanți (nu fac parte din schema de tratament principală pentru TBC- MDR)	D1	Pirazinamidă Etambutol Isoniazidă în doză mare	Z E H (doză mare)
	D2	Bedaquilină Delamanid	Bdq Dlm
	D3	Acid p-aminosalicilic Imipenem-cilastatină Meropenem Amoxicilină-clavulanat (Tioacetazonă)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

Medicația TB

☐ Medicamente TB de linia 1:

- ☐ Isoniazidă
- ☐ Rifampicina
- ☐ Etambutol
- ☐ Pirazinamida
- ☐ Streptomicina

Medicația TB

❑ Unele medicamente utilizate în terapia COVID-19 pot provoca interacțiuni medicamentoase cu medicamentele de primă linie **anti-TB**, cum ar fi **antiviralele și corticosteroizii**, cu **rifampicină** sau pot **crește riscul** de reactivare latentă a TB (tuberculosis) și boli pulmonare NTM (nontuberculous mycobacteria), cum ar fi antireumatice și imunomodulatoare.

❑ **Azitromicina**, care a fost adoptată în gestionarea medicamentelor la pacienții cu COVID-19 pe baza proprietăților sale antiinflamatorii și antivirale, poate duce la **dezvoltarea unor tulpini** de micobacterie rezistente la macrolide.

Medicația TB

- ❑ Rifampicina, induce puternic enzima CYP3A4 – **inductor enzimatic**
- ❑ Pacienții cu etiologie concomitentă de micobacterie și COVID-19 necesită tratament simultan, dar administrarea concomitentă de **rifampicină cu medicamente antivirale** (de exemplu, remdesivir, lopinavir și ritonavir) **trebuie evitată** din cauza **riscului de toxicitate gastrointestinală și hepatică** și realizarea de **concentrații subterapeutice** la antivirale.
- ❑ Utilizarea concomitentă **a rifampicinei cu dexametazonă** poate duce la creșterea metabolismului dexametazonei și la scăderea nivelului de cortizol.
- ❑ În aceste circumstanțe, ar trebui **menținut un protocol antimicobacterian** pentru a reduce selecția tulpinilor micobacteriene rezistente, iar **terapia medicamentoasă pentru COVID-19 ar trebui limitată la cazurile severe.**

Medicația TB

- ❑ Utilizarea concomitentă a **hidroxiclorochinei** cu metronidazol, **izoniazida** sau **etambutolul** pot crește riscul de apariție a neuropatiei periferice, în special la pacienții vârstnici (≥ 60 de ani) sau diabetici.
- ❑ Este necesară **monitorizarea pacientului**.

Medicația TB

- ❑ **Studiu 2021** - Au fost evaluate **potențialele interacțiuni medicament-medicament** dintre medicamentele pentru COVID-19 și tuberculostatice, utilizând soft-ul de interacțiuni medicamentoase IBM Micromedex®.
- ❑ Au fost efectuate **studii computaționale** extinse la nivel molecular pentru a valida și înțelege interacțiunile medicament-medicament găsite din baza de date Micromedex de verificare a interacțiunilor medicamentoase la nivel molecular.
- ❑ Cunoștințele integrate derivate din Micromedex și Datele computaționale au fost adunate și organizate **pentru a prezice potențialele interacțiuni medicament-medicament** între **medicația COVID-19** și **medicamentele tuberculostatice**.

Medicația TB

- ❑ Un total de 91 de potențiale interacțiuni medicament-medicament, împreună cu severitatea și nivelul lor de documentare, au fost identificate de la Micromedex între medicamentele pentru COVID-19 și tuberculostatice.
- ❑ S-au identificat 47 DDI farmacodinamice, 42 farmacocinetice și 2 DDI necunoscute.
- ❑ Prelungirea intervalului QT a fost identificată ca cel mai frecvent tip de interacțiune farmacodinamică medicament-medicament, în timp ce interacțiunile medicament-medicament asociate cu inhibarea și inducția citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și P-glicoproteinei (P-gp) au fost identificate ca interacțiuni farmacocinetice.
- ❑ Rezultatele sugerează că tuberculostaticele, în special rifampicina și agenții de linia a doua, justifică o alertă ridicată și monitorizare în timp ce se prescriu cu medicamentele pentru COVID-19.

Medicația TB

		Isoniazid	Rifampin	Pyrazinamide	Ethambutol	Streptomycin	Amikacin	Kanamycin	Capreomycin	Clarithromycin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Ofloxacin	Cycloserine	Amoxillin-Clavulanate	Ethionamide	Imipenem-Cilastatin	Linezolid	Clofazimine	Delamanid	Bedaquiline	Pretomanid	Severity of DDI
Antivirals	Chloroquine									F	F	F	F						F	F	F		
	Hydroxychloroquine									F	F	F	F						F	F	F		
	Lopinavir/Ritonavir	E								F	F	F	F						F	F	F		
	Baloxavir																						
	Favipiravir																						
	Umifenovir																						
	Oseltamivir																						
	Remdesivir																						
	Casirivimab																						
	Imdevimab																						
Supportive agents	Bamlanivimab																						
	Etesevimab																						
	Anakinra																						
	Ascorbic Acid					F		F		F	F	F	F							F	F		
	Azithromycin									F	F	F	F										
	Baricitinib																						
	Colchicine									E													
	Dexamethasone	F								F	F	F	F										
	Hydrocortisone	F								F	F	F	F										
	Methylprednisolone	G								C	F	F	F										
Others	Budesonide									F	F	F	F										
	Ciclesonide										F	F	F										
	Epoprostenol																						
	Iloprost																						
	Interferon beta-1a																						
	Interferon beta-1b																						
	Peginterferon beta-1a																						
	Nitric Oxide																						
	Ruxolitinib	F								F													
	Siltuximab																						
Others	Sirolimus																						
	Tocilizumab																						
	Cholecalciferol																						
	Calcifediol									F													
	Zinc										F	F	G	G									
	Captopril																						
	Enalapril																						
	Lisinopril																						
	Benazepril																						
	Fosinopril																						
Others	Ramipril									F													
	Losartan																						
	Valsartan	G																					
	Candesartan	F																					
	Telmisartan																						
	Olmesartan																						
	Enoxaparin																						
	Heparin																						
	Warfarin	G								E	E	E	G		G			F					
	Apixaban	E																					
Others	Dabigatran	E								F													
	Rivaroxaban	E								F													
	Edoxaban	E								F													
	Famotidine									F	F	F											
	Atorvastatin	E								C													
	Lovastatin									F													
	Rosuvastatin																						
	Simvastatin	G																					
	Pravastatin									C													
	Fluvastatin	C																					
Others	Ivermectin																						
	Niclosamide																						
	Nitazoxanide																						
	Ibuprofen										F			F									
	Indomethacin																						
	Alteplase																						
	Tenecteplase																						

Documentation level: E- Excellent; G-Good; F-Fair; U-Unknown

Table 1. Therapeutic Suggested Approaches for COVID-19 and Possible Risk Factors for Mycobacterial Diseases

Therapeutic Agent	Pharmacological Class	Proposed Mechanism of Action in COVID-19	Risk Factors for Mycobacterial Disease	Reference
Azithromycin	Antibiotic	Immunomodulatory properties and <i>in vitro</i> antiviral activity	Potential emergence of macrolide-resistant NTM	9
Hydroxychloroquine	Antirheumatic	Anti-inflammatory action and preventing viral entry into the cell	Increased risk of NTM disease	7
Remdesivir	Antiviral	Inhibition of RdRp, preventing viral RNA synthesis	Drug–drug interaction with rifampicin	6
Lopinavir	Antiviral	Protease inhibitory activity, preventing viral replication	Drug–drug interaction with rifampicin	6
Ritonavir	Antiviral	Protease inhibitory activity, preventing viral replication	Drug–drug interaction with rifampicin	6
Dexamethasone	Corticosteroid	Anti-inflammatory and immunosuppressive properties, preventing cytokine storm and damage to lung tissue	Drug–drug interaction with rifampicin	5
Anakinra	Immunomodulator	Blocking IL-1 signaling, preventing cytokine storm and damage to lung tissue	Reactivation of latent TB	8
Canakinumab	Immunomodulator	Blocking IL-1 signaling, preventing cytokine storm and damage to lung tissue	Reactivation of latent TB	8
Tocilizumab	Immunomodulator	Blocking IL-6 signaling, preventing cytokine storm and damage to lung tissue	Increased risk of NTM disease and reactivation of latent TB	8
Ruxolitinib	Immunomodulator	JAK1 and JAK2 inhibition, preventing cytokine storm and damage to lung tissue	Increased risk of NTM disease and reactivation of latent TB	8

Note. NTM, non-tuberculous mycobacteria; TB, tuberculosis; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; IL, interleukin; JAK, Janus kinases.

Table 1 Drug interactions of remdesivir

Drug interacting with remdesivir	Mechanism of action	Effect of drug interaction
Metamizole	Metamizole induces CYP3A4 and CYP2B6, and remdesivir is a substrate for the same	Leads to decreased levels of remdesivir by rapid clearance. There is no effect on the metabolism of metamizole due to inhibition of CYP3A4 by remdesivir
Rifampicin	Rifampicin strongly induces CYP3A4 and P-gp	Leads to decreased levels of remdesivir by rapid clearance. There is no effect on the metabolism of rifampicin
Rifabutin	Rifabutin strongly induces CYP3A4	Leads to decreased levels of remdesivir by rapid clearance. There is no effect on the metabolism of rifabutin
Rifapentine	Rifapentine strongly induces CYP3A4	Leads to decreased levels of remdesivir by rapid clearance. There is no effect on metabolism of rifapentine
Carbamazepine	Carbamazepine strongly induces CYP3A4 and UGT2B7	Leads to decreased levels of remdesivir, no effect on carbamazepine as remdesivir does not affect UGT's
Phenytoin	Phenytoin strongly induces CYP3A4	Leads to decreased levels of remdesivir. There is no effect on phenytoin as CYP2C9 metabolizes it
Phenobarbitone	Phenobarbitone strongly induces CYP3A4	Leads to decreased levels of remdesivir. There is no effect on phenytoin as CYP2C19, and CYP2C29 metabolize it
Primidone	Primidone is metabolized to phenobarbital and thus induces CYP3A4	Leads to decreased levels of remdesivir. There is no effect on primidone by inhibition of CYP3A4 by remdesivir as it is not metabolized by it
St John's wort	St John's wort strongly induces CYP3A4	It can lead to decreased levels of remdesivir. No effect is observed on metabolism of ST John's wort
Dexamethasone	Dexamethasone strongly induces CYP3A4	It can lead to decreased levels of remdesivir by rapid clearance but no effect on metabolism of dexamethasone
Betamethasone	Betamethasone strongly induces CYP3A4	It can lead to decreased levels of remdesivir by rapid clearance but no effect on metabolism of betamethasone

Concluzii

- ❑ **Studiile clinice**, datele experimentale efectuate până acum, au arătat că există o serie de **interacțiuni medicamentoase** care implică:
 - ❑ medicamente psihotrope,
 - ❑ tuberculostatice și
 - ❑ medicația anti - COVID-19.
- ❑ **Interacțiuni farmacocinetice** medicament - medicament care acționează în principal asupra citocromului P450;
- ❑ **Interacțiuni farmacodinamice** medicament - medicament care au ca rezultat toxicitatea aditivă sau sinergică;