



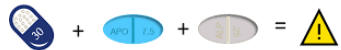
Identificarea, prevenirea și gestionarea interacțiunilor medicamentoase din medicația psihiatrică și tratamentul Covid-19

Conf.univ.Dr. Farm. Horațiu Mireșan,
Facultatea de Farmacie, Constanța
Magistra C&C, Constanța

Farma Practic– Webinar, 18-19 februarie 2022



Interacțiuni medicamentoase



Covid - 19

Medicația Psihiatrică



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.

Protocol Covid-19

ORDIN nr. 2.961 din 29 decembrie 2021

- privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2
- EMITENT: Ministerul Sănătății. PUBLICAT: MONITORUL OFICIAL nr. 1246 din 30 decembrie 2021

ORDIN nr. 74 din 13 ianuarie 2022 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2

- EMITENT: Ministerul Sănătății. PUBLICAT: Monitorul Oficial nr. 40 din 13 ianuarie 2022
- Schimbările vizează creșterea accesibilității pacientului la tratament precoce în ambulatoriu.
- Conform modificărilor, medicația antivirală orală va putea fi prescrisă în centrele ambulatorii de evaluare de către medicii de orice specialitate pentru pacienții infectați cu SARS-Cov-2. Unul dintre medicamente, respectiv Favipiravir, va putea fi eliberat, în viitor, în farmaciile cu circuit deschis, numai pe bază de prescripție medicală.

Protocol 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. Intervenții terapeutice controversate

Protocol Covid-19

Alte antivirale: ~~umifenovir, hidroxiclorochina, ivermectina~~

ORDIN nr. 2.961 din 29 decembrie 2021

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

Medicament	Doze	Durață 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
Anticorpi monoclonali neutralizanți	Variabil, în funcție de produs (a se vedea textul)	0 administrare	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%**) (***)
Molnupiravir	800 mg la 12 ore	5 zile	Tulburări digestive Cefalee Amețeli Posibil teratogen**)
Paxlovid	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	5 zile	Diaree, vărsături Mioartralgii, astenie fizică Erupții, inclusiv sindrom Stevens-Johnson

*) 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.

Protocol Covid-19

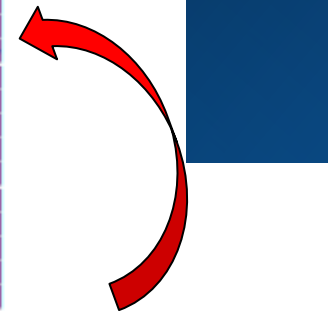
Tabelul 2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare propusă în tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durață standard	Reacții adverse posibile
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 perfuzie endovenoasă, (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	Subcutanat, 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, fluvoxamină		

Protocol Covid-19

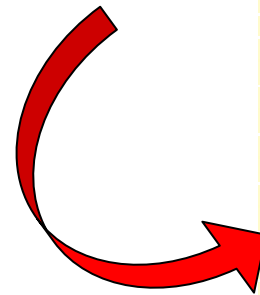
Tabel B3-2. Preparate și doze pentru HGMM

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



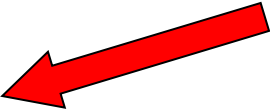
Anticoagulante orale non-vitamină K (NOAC)

Heparină cu greutate moleculară mică (HGMM)



Tabel B3-1. Preparate și doze pentru NOAC în indicațiile aprobate

Anticoagulant	Fibrilație atrială	TVP/TEV (53)
Apixaban	5 mg - 2x/zi sau 2,5 mg - 2x/zi dacă există ≥ 2 din următoarele condiții: vârstă ≥ 80 ani; G $\leq 60 \text{ kg}$; Cr serică $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$	5 mg - 2x/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară sau 2,5 mg - 2x/zi
Edoxaban	60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există \geq una din următoarele condiții: G $\leq 60 \text{ kg}$; 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 din următoarele condiții: G $\leq 60 \text{ kg}$; 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 - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi	150 mg - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi

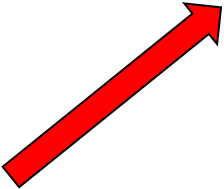


B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor antivirale specifice COVID-19)

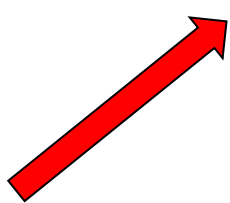
- amoxicilină clavulanat la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore;
 - pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină;
 - pentru alergici la beta-lactamine: moxifloxacină 400 mg/zi.

✓ NU Hidroxiclorochină/Cloroquina ORDIN nr. 2.961 din 29 decembrie 2021

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 betamimetice;
 - profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;
 - profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și nutriție enterală;
 - în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;
 - întreruperea fumatului.

B.7. Intervenții terapeutice controversate



Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținuți în schemele de tratament. O recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie.

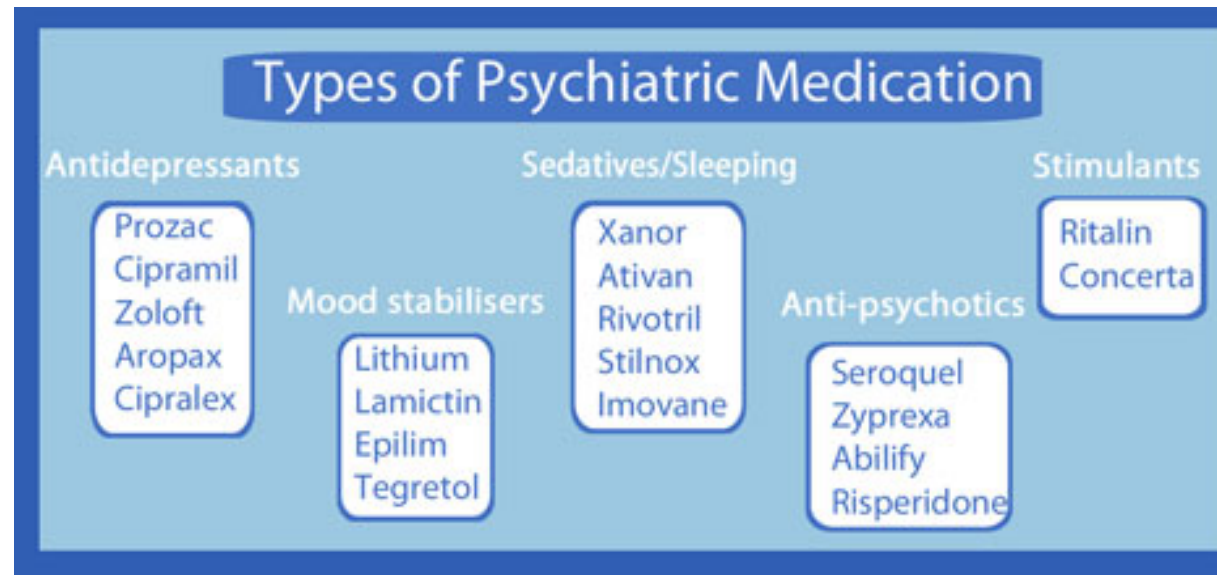
A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației, susținută de date clinice restrânse. Este rațional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, ținându-se cont de contraindicații generale și de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienții aflați în tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

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
- ❑ Anxiolitice



Interacțiuni farmacocinetice

- ❑ **Ritonavirul/lopinavir** inhibitori in vitro ai izoenzimei CYP3A4 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**.
- ❑ **Dexametazona** este un inductor moderat al CYP3A4 și al P-gp.
- ❑ Administrarea concomitentă a dexametazonei cu substanțe care sunt metabolizate pe calea CYP3A4 sau sunt transportate de P-gp ar putea conduce la o creștere a clearance-ului și o reducere a concentrațiilor plasmatiche ale acestor substanțe

BDZ

❑ **Pandemia Sars-Cov-2** dus la o creștere a anxietății, a atacurilor de panică și a insomniei, determinând o creștere a utilizării benzodiazepinelor.

❑ **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.

❑ **Triazolam** este metabolizat de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atazanavir sau ritonavir are ca rezultat depresia respiratorie. Nu se recomandă.

❑ **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.

❑ **Clorazepat** 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. Reducerea dozelor.

BDZ

- ❑ **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.
- ❑ **Flunitrazepamul** este metabolizat de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atazanavir sau ritonavir are ca rezultat depresia respiratorie. Se recomanda reducerea dozelor.
- ❑ **Flurazepam** este metabolizat de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atazanavir sau ritonavir are ca rezultat depresia respiratorie. Se recomanda reducerea dozelor.
- ❑ **Bromazepam** este metabolizat de CYP3A4 (minor). Concentratia poate sa creasca moderat la administrare concomitenta cu atazanavir sau ritonavir. Nu sunt necesare masuri de monitorizare sau de modificare a dozelor.

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 CYP4503A4	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 N-desmethylclobazam, 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 N-desmethylclobazam
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.

BDZ

- ❑ 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.

BDZ

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

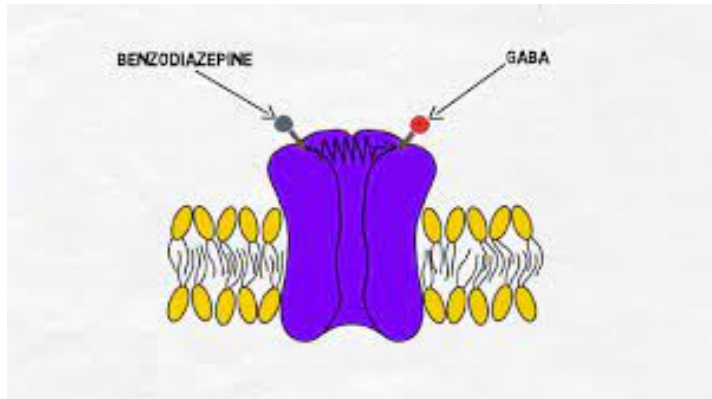


Table 1 Summary of the activity of the different psychotropic agents on CYP450. Activity on transporters and relevant PD effects (including QT prolongation) are also indicated

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 (minor) 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>TCA</i> s							
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
Iloperidone	–	–	–	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-thixol	–	–	–	Substrate	Substrate (minor)	–	Possi
<i>Mood stabilisers</i>							
Carbamazepine	–	Substrate (minor)	–	–	Substrate Inducer (strong)	Substrate (P-gp) Inducer (strong; P-gp)	–
Lamotrigine	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
Lithium	–	–	–	–	–	–	Possi
Valproic acid	–	–	–	–	–	UGT substrate	–
<i>Sedative hypnotics</i>							
Alprazolam	–	–	–	–	Substrate Inhibitor (weak)	–	–
Bromazepam	Substrate	–	–	–	Substrate (minor)	–	–
Brotizolam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Chlordiazepoxide	–	–	–	–	Substrate	–	–
Clobazam	–	–	Substrate Inhibitor (weak)	Inhibitor (moderate)	Substrate (minor) Inducer (weak)	Substrate (P-gp)	–
Clonazepam	–	–	–	–	Substrate	–	–
Clorazepate	–	–	–	–	Substrate	–	–
Diazepam	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

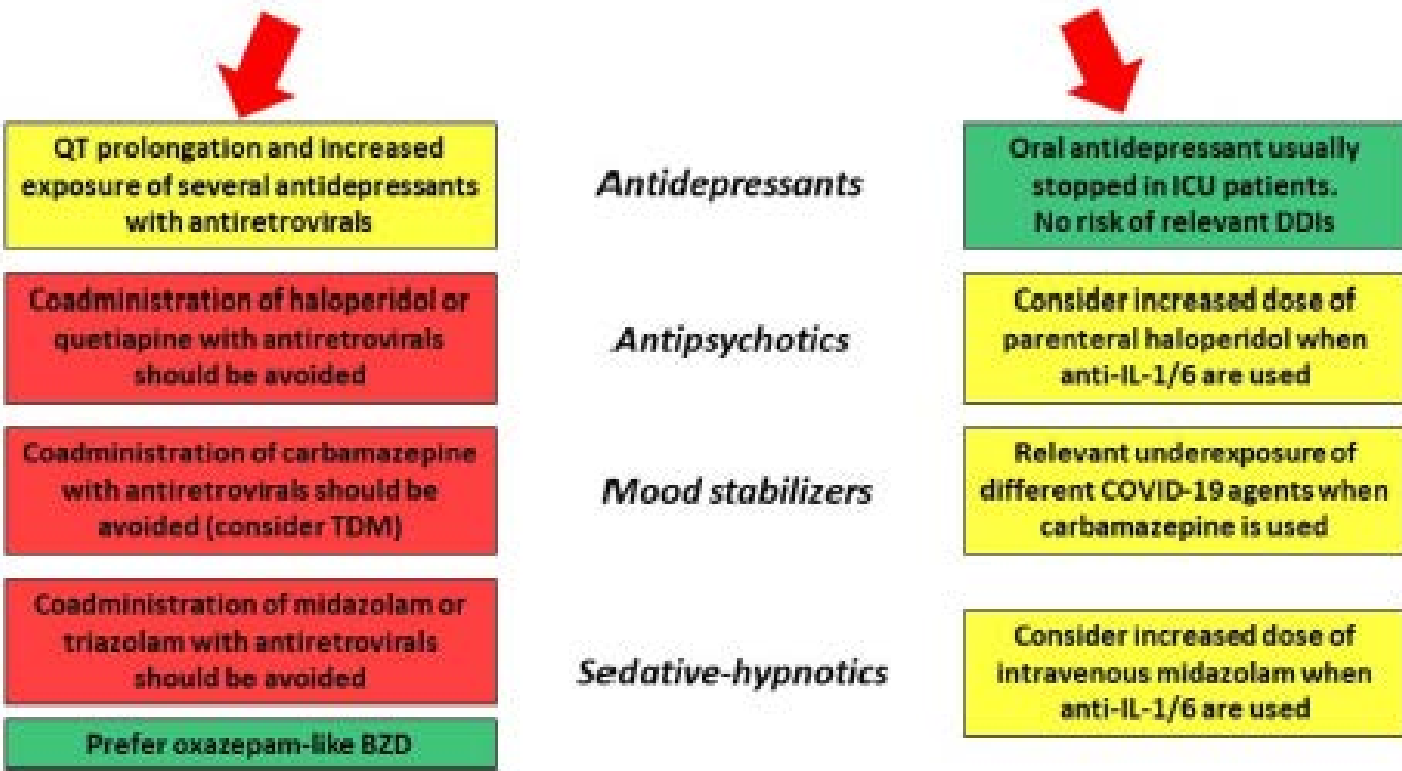
INPATIENT

ICU

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

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

Clinically relevant drug interactions with psychotropics?



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

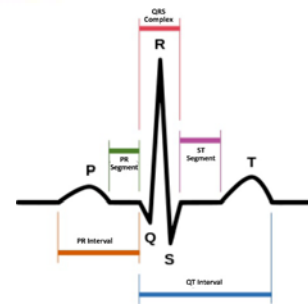


Table 1: Rapid drug interactions guidance

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				↑	*	*	↓△		
Cariprazine	Not classified				↑	*	*	↓△		
Chlorpromazine	Known	♥♥↑	♥♥↑	♥♥	♥♥↑		△			
Clozapine	Possible	♥♥§	♥♥§	♥♥§	♥♥↑			§	§△	
Haloperidol	Known	♥	♥♥	♥♥	♥♥↑			↓		
Levomopromazine	Known	♥♥↑	♥♥↑	♥♥	♥↑					
Lurasidone	Possible				↑	*	*	↓△		
Olanzapine	Conditional	♥♥	♥♥△	♥	↓					
Paliperidone	Possible	♥♥	♥♥	♥♥↑	♥♥↑					
Quetiapine	Conditional	♥♥	♥♥	♥♥	♥♥↑		△	↓		
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 databases</u>	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 databases</u>	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 databases</u>	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	↑	♥♥
		Brexpiprazole		↑	○
		Chlorpromazine		↑	♥♥
		Zuclopenthixol	↑	♥♥	
	Asenapine	Metabolized by UGT1A4, CYP1A2	↓	♥	
	Cariprazine	Metabolized by CYP3A4	↑	○	
	Clozapine	Metabolized by CYP1A2, 3A4, 2D6 Risk hematological toxicity	↑	♥♥	
	Paliperidone	P-glycoprotein/ABCB1 Substrate Metabolized by CYP2D6 and CYP3A4 (minimal)	↑	♥♥	
	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>	Olanzapine	Metabolized by UGT1A4, CYP1A2	↓	○
	Risperidone	P-glycoprotein/ABCB1 Substrate Metabolized by CYP2D6 and CYP3A4	↑	♥	
Recommended	Little to no evidence of clinically significant interaction expected in <u>2 or more database</u>	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

Table 3 Drug-Drug Interaction

Interaction	Remdesivir	Chloroquine	Hydroxychloroquine	Ivermectin	Lopinavir/ Ritonavir	Azithromycin	Dexamethasone	Tocilizumab	Bamianivimab	Casirivimab	Colchicine	Fluvoxamine
Triazolam					X		A				B	
Suvorexant					X		B				X	B
Doxepin		X	X		B	B						X
Zolpidem					A		B					B
Lorazepam												B
Lemborexant					X		B					X
Gabapentin		B	B									B
Pregabalin		B	B									B
Esmirtazapine		X	X		B	B	B					X
Ramelteon					B		B					X
Eszopiclon					X							B
Melatonin												X

Notes: A: Minor – Significantly minimal interaction. Alternative considerations are needed to avoid interactions. B: Moderate – Interaction is quite significant, Trying to avoid combination interactions. Used in special conditions. X: Major (High Risk)- The interactions are clinically significant. Avoid combination.

Abbreviations: BZD, benzodiazepine; DORA, dual orexin receptor antagonist; LPS, latency to persistent sleep; PSG, polysomnography; SE, sleep efficiency; TCA, tricyclic antidepressant; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset; Z-drug, nonbenzodiazepine.

☐ Studiu publicat 2022: arată că există interacțiuni minore sau cu risc ridicat între medicamentele anti-insomnie și medicamentele pentru COVID-19. Au fost obținute 37 de interacțiuni, 14 fiind majore, 21 moderate și două minore. **Fluvoxamina** a prezentat cele mai multe interacțiuni cu medicamentele anti-insomnie, dintre care 5 au fost cu risc ridicat.

✓ *Journal of Multidisciplinary Healthcare 2022: 15 137–152.*

- ❑ **Fluvoxamina** inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), utilizată în tratamentul depresiei (episod depresiv major) și tulburare obsesiv-compulsivă.
- ❑ Tratamentul ambulator/spitalizat Covid-19 (efect antiinflamator) **????!!!**
- ❑ **Fluvoxamina** poate inhiba metabolismul substanțelor metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromului P450.
- ❑ Studiile in vivo și in vitro au demonstrat un **efect puternic inhibitor** asupra CYP1A2 și CYP2C19 și într-o mai mică măsură asupra CYP3A4 și CYP2C.
- ❑ Medicamentele care sunt în mare parte metabolizate prin intermediul acestor izoenzime, în cazul administrării concomitente cu fluvoxamină, **sunt eliminate mai lent și pot avea concentrații plasmatiche mai mari.**
- ❑ La inițierea terapiei concomitente a fluvoxaminei cu aceste medicamente **trebuie ajustată sau redusă doza** până la limita minimă.
- ❑ Acest lucru este deosebit de relevant pentru **medicamentele cu un indice terapeutic îngust.**

❑ **Ramelteon**

❑ Atunci când s-au administrat comprimate filmate de maleat de **fluvoxamină** concomitent cu comprimate fluvoxamină, ASC pentru ramelteon a crescut de aproximativ 190x și Cmax a crescut de aproximativ 70x comparativ cu administrarea separată de ramelteon.

❑ **Antidepresivele triciclice și neuroleptice**

❑ Atunci când sunt administrate împreună cu **fluvoxamină**, s-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmatiche anterior stabile ale acelor antidepresive triciclice (de exemplu clomipramină, imipramină, amitriptilină) și neuroleptice (de exemplu clozapină, olanzapină, quetiapină) care sunt în mare parte metabolizate prin izoenzima 1A2 a citocromului P450. În cazul în care este inițiat tratamentul cu fluvoxamină, trebuie luată în considerare o scădere a dozei acestor medicamente.

❑ **Benzodiazepine**

❑ În cazul utilizării concomitente cu **fluvoxamină**, concentrațiile plasmatiche ale benzodiazepinelor metabolizate prin oxidare (de exemplu triazolam, midazolam, alprazolam și diazepam) pot să crească. Doza acestor benzodiazepine trebuie redusă în timpul utilizării concomitente cu fluvoxamina.

❑ **Interacțiuni farmacodinamice**

❑ Efectele serotonergice ale **fluvoxaminei** pot fi potențate atunci când este utilizată concomitent cu alte medicamente serotonergice (inclusiv tramadol, triptani, ISRS și preparate pe bază de sunătoare).

❑ **Melatonina** – se recomandă în terapia adjuvantă la pacienții Covid-19 - îmbunătățirea parametrilor de somn și acțiune antiinflamatoare și imunomodulatoare.

Concluzii

- ❑ **Studiile clinice**, datele experimentale efectuate până acum, au arătat că există o serie de **interacțiuni medicamentoase** care implică:
 - ❑ medicamente psihotrope,
 - ❑ 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;