

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 1 din 21

Medicament	HCLQ	LPV/r
HIDROXICLOROCHINĂ	✗	♥
LOPINAVIR/RITONAVIR	♥	✗
Analgice, antiinflamatoare		
Codeină		
Dexketoprofen		
Diclofenac/orfenadină		
Etoricoxib		
Fentanil		
Ketoprofen		
Ketorolac		
Metamizol		
Morfină		
Nefopam		
Paracetamol		
Parecoxib		
Petidină		
Tramadol	♥	♥
Anestezice, miorelaxante		
Bupivacaină		
Ketamină		
Lidocaină		
Propofol	♥	♥
Rocuroniu		
Ropivacaină		
Sevofluran	♥	♥
Suxametoniu		
Antianemice		
Carboximaltoză ferică		
Izomaltozat de fer		
Antibiotice, antiinfecțioase		
Amikacină		
Amoxicilină/clavulanat		
Ampicilină/sulbactam		
Azitromicină	♥	♥
Cefoperazonă/sulbactam		
Ceftazidimă		

Medicament	HCLQ	LPV/r
Antibiotice, antiinfecțioase		
Ceftazidimă/avibactam		
Ceftriaxonă		
Cefuroximă		
Ciprofloxacină	♥	♥
Clindamicină		
Colistin		
Dalbavancină		
Daptomicină		
Ertapenem		
Etambutol		
Fosfomicină		
Furazolidonă		
Gentamicină		
Imipenem/ cilastatin		
Isoniazidă		
Levofloxacină	♥	♥
Linezolid		
Meropenem		
Metronidazol	♥	♥
Moxifloxacină	♥	♥
Oxacilină		
Penicilină GK		
Piperacilină/tazobactam		
Rifampicină		✗
Rifaximină		
Sulfametoxazol/ trimetoprim		♥
Teicoplanină		
Tigeciclină		
Vancomicină		
Anticonvulsivante		
Acid valproic		
Carbamazepină		
Fenitoină		
Levetiracetam		

Legendă

asociere contraindicată	✗	interacțiune minoră	
prelungeste intervalul QT	♥	interacțiune moderată	
lipsă interacțiune		interacțiune majoră	

Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor experimentale pentru COVID-19

01 aprilie 2020

Pagina 2 din 21

Medicament	HCLQ	LPV/r
Antidepresive		
Duloxetină		
Escitaloptam	♥	♥
Mirtazapină	♥	♥
Sertralină	♥	♥
Trazodonă	♥	♥
Venlafaxină	♥	♥
Antidiabetice		
Gliclazidă		
Insulină rapidă		
Metformin/sitagliptină		
Antidoturi		
Naloxonă		
Sugamadex		
Antifungice		
Anidulafungin		
Caspofungin		
Fluconazol	♥	♥
Antihistaminice H1		
Cetirizină		
Desloratadină		
Antipsihotice		
Droperidol	♥	♥
Haloperidol	♥	♥
Risperidonă	♥	♥
Antispastice		
Drotaverină		
Antitiroidiene		
Tiamazol		
Antitrombotice		
Acenocumarol		
Acid acetilsalicilic		
Apixaban		
Clopidogrel		
Dalteparină		
Enoxaparină		

Medicament	HCLQ	LPV/r
Antitrombotice		
Eptifibatidă		
Fondaparinux		
Heparină nefracționată		
Nadroparină		
Rivaroxaban		
Antivirale		
Aciclovir		
Oseltamivir		
Benzodiazepine		
Clonazepam		
Diazepam		
Midazolam		
Bronhodilatatoare		
Aminofilină		
Indacaterol/glicopiriniu	♥	♥
Salbutamol	♥	♥
Teofilină		
Tiotropiu		
Corticosteroizi		
Dexametazonă		
Hidrocortizon		
Metilprednisolon		
Prednison		
Hemostatice, antifibrinolitice		
Acid tranexamic		
Etamsilat		
Fitomenadionă		
Hipolipemiente		
Atorvastatină		
Rosuvastatină		
Simvastatină		✗
Hormoni și analogi		
Octreotid	♥	♥
Terlipresină	♥	♥

Legendă

asociere contraindicată	✗	interacțiune minoră	
prelungeste intervalul QT	♥	interacțiune moderată	
lipsă interacțiune		interacțiune majoră	

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 3 din 21

Medicament	HCLQ	LPV/r
Medicație cardiovasculară		
Adenozină		
Amiodaronă	♥	✗
Amlodipină		
Candesartan		
Captopril		
Carvedilol		
Clonidină		
Digoxin		
Diltiazem		
Enalapril		
Furosemid		
Indapamid		
Ivabradină	♥	✗
Lercanidipină		
Manitol		
Metoprolol		
Nebivolol		
Nitroglicerină		
Pentaeritritiltetranitrat		
Propafenonă	♥	✗
Propranolol		
Spironolactonă		
Urapidil		
Verapamil		
Medicație gastrointestinală		
Carbonat de calciu		
Famotidină	♥	♥
Lactuloză		
Loperamid	♥	♥
Metoclopramid		
Omeprazol		
Ondansetron	♥	♥
Pantoprazol		
Sulfat de magneziu		

Medicament	HCLQ	LPV/r
Medicație SNV		
Adrenalină		
Atropină		
Dobutamină		
Dopamină		
Neostigmină		
Noradrenalină		
Mucolitice		
Acetilcisteină		
Nootrope		
Piracetam		
Proteine din creier porcine		
Prostaglandine		
Iloprost		
Substanțe de contrast		
Iodixanol		
Iopromid		
Ioversol		

Legendă

asociere contraindicată	✗	interacțiune minoră	
prelungeste intervalul QT	♥	interacțiune moderată	
lipsă interacțiune		interacțiune majoră	

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 4 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Analgezice, antiinflamatoare			
Codeină	scăderea efectului analgezic al codeinei prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea formării metabolitului activ (morfină)	creșterea dozei de codeină	răspunsul clinic la codeină
Tramadol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Anestezice, miorelaxante			
Propofol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Sevofluran			
Antibiotice, antiinfecțioase			
Amikacină	efecte sinergice de potențare a blocului neuromuscular (interacțiune teoretică potențială)	precauție	semne vitale
Azitromicină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Ciprofloxacina			
Etambutol	efecte sinergice ce favorizează apariția neuropatiei periferice	precauție	simptome de neuropatie (senzație de arsură, prurit, durere sau parestezie la nivelul membrelor superioare și inferioare)
Gentamicină	efecte sinergice de potențare a blocului neuromuscular (interacțiune teoretică potențială)		semne vitale
Izoniazidă	efecte sinergice ce favorizează apariția neuropatiei periferice		simptome de neuropatie (senzație de arsură, prurit, durere sau parestezie la nivelul membrelor superioare și inferioare)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 5 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antibiotice, antiinfecțioase			
Levofloxacină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Linezolid	efecte sinergice ce favorizează apariția neuropatiei periferice	precauție	simptome de neuropatie (senzație de arsură, prurit, durere sau parestezie la nivelul extremităților)
Metronidazol	efecte sinergice ce favorizează apariția neuropatiei periferice; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	simptome de neuropatie (senzație de arsură, prurit, durere sau parestezie la nivelul membrelor superioare și inferioare); ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă);
Moxifloxacină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă);
Rifampicină	scăderea concentrației plasmatice a hidroxiclorochinei prin inducție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la creșterea metabolizării	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	răspunsul clinic la hidroxiclorochină
Anticonvulsivante			
Acid valproic	scăderea pragului convulsivant și a efectului acidului valproic	ajustarea dozei de acid valproic	răspunsul clinic la anticonvulsivant
Carbamazepină	scăderea pragului convulsivant și a efectului anticonvulsivantului; scăderea concentrației plasmatice a hidroxiclorochinei prin inducție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la creșterea metabolizării	ajustarea dozei anticonvulsivantului; utilizarea unui medicament alternativ	
Fenitoină			
Levetiracetam	scăderea pragului convulsivant și a efectului levetiracetamului	ajustarea dozei de levetiracetam	

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 6 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antidepresive			
Duloxetină	creșterea concentrației plasmatice a duloxetinei prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție	răspunsul clinic la duloxetină; simptome ale sindromului serotoninergic (iritabilitate, stare de conștiență alterată, confuzie, halucinații, comă, tahicardie, hipertemie, diaforeză, labilitate a tensiunii arteriale, midriază, hiperreflexe, mioclonii, tremor, ataxie, greață, vomă, diaree)
Escitalopram	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; efecte sinergice de deprimare SNC/respiratorie;	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfulor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); semne vitale ; semne de deprimare SNC/respiratorie
Mirtazapină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT		ECG ; simptome ale torsadei vârfulor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Sertralina			
Trazodonă			
Venlafaxină			
Antidiabetice			
Gliclazidă	risc crescut de hipoglicemie prin stimularea secreției de insulină	ajustarea dozelor de sulfonamide	glicemie ; simptome de hipoglicemie (cefalee, vertij, somnolență, greață, foame, tremor, slăbiciune, transpirații, palpitații)
Insulină	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de insulină; risc crescut de hipoglicemie prin efecte sinergice	precauție; ajustarea dozelor de insulină	ionogramă; glicemie ; simptome de hipoglicemie (cefalee, vertij, somnolență, greață, foame, tremor, slăbiciune, transpirații, palpitații)
Metformin/sitagliptină	risc crescut de hipoglicemie prin efecte sinergice	ajustarea dozelor de antidiabetice; utilizarea unui medicament alternativ	glicemie ; simptome de hipoglicemie (cefalee, vertij, somnolență, greață, foame, tremor, slăbiciune, transpirații, palpitații)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 7 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antifungice			
Fluconazol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; creșterea concentrației plasmatice a hidroxiclorochinei prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Antipsihotice			
Droperidol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; efecte sinergice de deprimare SNC/respiratorie	titrarea dozelor până la obținerea efectului dorit	ECG ; semne vitale ; semne de deprimare SNC/respiratorie
Haloperidol			
Risperidonă	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Antivirale			
LOPINAVIR/ RITONAVIR	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	monitorizare	ECG ; ionogramă ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Benzodiazepine			
Clonazepam	scăderea pragului convulsivant și a efectului anticonvulsivantului	ajustarea dozei de benzodiazepină	răspunsul clinic la benzodiazepină
Diazepam			
Bronhodilatatoare			
Indacaterol/ glicopiriniu	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de beta-2 agoniști	precauție	ECG ; ionogramă ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Salbutamol			
Corticosteroizi			
Dexametazonă	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de diuretic	precauție	ionogramă
Hidrocortizon			
Metilprednisolon			
Prednison			

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 8 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Hipolipemiante			
Atorvastatină	efecte sinergice ce favorizează apariția neuropatiei periferice	respectarea dozelor recomandate; reducerea dozelor sau sistarea terapiei în cazul apariției neuropatiei	simptome de neuropatie (senzație de arsură, prurit, durere sau parestezie la nivelul membrelor superioare și inferioare)
Rosuvastatină			
Simvastatină			
Hormoni și analogi			
Octreotid	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Terlipresină			
Medicație cardiovasculară			
Adenozină	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de efectul bradicardizant al adenozinei	precauție ; sistarea administrării adenozinei în cazul apariției bradicardiei severe	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Amiodaronă	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	
Carvedilol	creșterea concentrației plasmatice a carvedilolului prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	monitorizare	reacții adverse ale carvedilolului (hipotensiune, bradicardie, vertij, sincopă)
Digoxină	creșterea concentrației plasmatice a digoxinei prin mecanism necunoscut	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ ; ajustarea dozei de digoxină	concentrația plasmatică a digoxinei; simptome ale intoxicației digitalice (aritmie, bradicardie, greață, anorexie, modificări ale vederii)
Furosemid	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de diuretic	precauție	ionogramă
Indapamid			
Ivabradină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 9 din 21

HIDROXICLOROCHINĂ			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Medicație cardiovasculară			
Metoprolol	creșterea concentrației plasmatice a betablocantelor lipofile prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	monitorizare	reații adverse ale betablocantului (hipotensiune, bradicardie, vertij, sincopă)
Nebivolol			
Propafenonă	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Propranolol	creșterea concentrației plasmatice a betablocantelor lipofile prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	monitorizare	reații adverse ale propranololului (hipotensiune, bradicardie, vertij, sincopă)
Medicație gastrointestinală			
Carbonat de calciu	scăderea absorbției hidroxiclorochinei prin scăderea dezagregării comprimatelor și prin formarea unor săruri inabsorbabile (valabil pentru Ca^{2+} , Mg^{2+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, Al^{3+} , Zn^{2+})	spațiere minim 4h între administrarea hidroxiclorochinei și a carbonatului de calciu	-
Famotidină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Lactuloză	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de utilizarea unor doze mari de lactuloză pe perioade lungi de timp	utilizarea dozelor minime eficiente de lactuloză; utilizarea lactulozei pe termen scurt	ionogramă ; ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Loperamidă	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT (raportate la doze de loperamidă mai mari decât cele recomandate); creșterea concentrațiilor plasmatice ale loperamidei prin inhibiția enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	utilizarea dozelor minime eficiente de loperamidă	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); reații adverse ale loperamidei (deprimare SNC)
Ondansetron	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 10 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Analgezice, antiinflamatoare			
Codeină	scăderea efectului analgezic al codeinei prin inhibiție enzimatică CYP450 2D6 ce conduce la scăderea formării metabolitului activ (morfină)	creșterea dozei de codeină	răspunsul clinic la codeină
Fentanil	creșterea concentrației plasmatice a fentanilului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; risc crescut de deprimare respiratorie fatală; întreruperea tratamentului cu LPV/r poate conduce la scăderea concentrației plasmatice a fentanilului și a eficienței opioidelor cu declanșarea consecutivă a sevrajului la pacienții dependenți de opioide	ajustarea dozelor de fentanil	răspunsul clinic la opioide; reacții adverse ale opioidelor (vertij, confuzie, sincopă, sedare extremă, lipsa răspunsului, bradicardie, bradipnee sau dispnee)
Morfină	creșterea concentrației plasmatice a metabolitului activ ca urmare a inducției enzimatică a glucuronotransferazelor ce conduce la creșterea metabolizării morfinei; creșterea concentrației morfinei și a metabolitului activ 6-glucuronoconjugat la nivelul SNC prin inhibarea glicoproteinei P de la nivelul barierei hematoencefalice	precauție; ajustarea dozei de morfină	
Petidină	scăderea concentrației plasmatice ca urmare a inducției CYP450 2B6	ajustarea dozelor de petidină în funcție de răspunsul clinic	răspunsul clinic la petidină
Tramadol	creșterea concentrației plasmatice a tramadolului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 11 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Anestezice, miorelaxante			
Bupivacaină	creșterea concentrației plasmatice a anestezicului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție	semne vitale; răspunsul clinic la anestezic
Ketamină		precauție; scăderea dozelor de ketamină	
Lidocaină			
Propofol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Rocuroniu	creșterea concentrației plasmatice a rocuroniului ca urmare a inhibiției glicoproteinei P responsabilă de eliminarea biliară a acestuia	precauție; scăderea dozelor de rocuroni	semne vitale; răspunsul clinic la rocuroni; prelungirea blocului neuromuscular
Ropivacaină	creșterea concentrației plasmatice a ropivacainei ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție	semne vitale
Sevofluran	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Antibiotice, antiinfecțioase			
Azitromicină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Cefoperazonă	risc crescut de reacții de tip disulfiram cauzate de inhibarea aldehiddehidrogenazei de către cefoperazonă ce are ca rezultat incapacitarea acestuia de a metaboliza etanolul folosit ca excipient în formularea soluției orale de LPV/r	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	simptome ale reacției de tip disulfiram (eritem facial, cefalee pulsatilă, dispnee, greață, vomă, transpirație, sete, durere toracică, palpitații, dispnee, hiperventilație, tahicardie, hipotensiune, sincopă, slăbiciune, vertij, confuzie)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 12 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antibiotice, antiinfecțioase			
Ciprofloxacină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Furazolidonă	risc crescut de reacții de tip disulfiram cauzate de inhibarea aldehiddehidrogenazei de către furazolidon ce are ca rezultat incapacitarea acestuia de a metaboliza etanolul folosit ca excipient în formularea soluției orale de LPV/r		simptome ale reacției de tip disulfiram (eritem facial, cefalee pulsatilă, dispnee, greață, vomă, transpirație, sete, durere toracică, palpitații, dispnee, hiperventilație, tahicardie, hipotensiune, sincopă, slăbiciune, vertij, confuzie)
Izoniazidă	creșterea nesemnificativă a concentrației plasmatice a LPV ca urmare a inhibiției enzimactice CYP450 3A4 realizată de izoniazidă	-	-
Levofloxacină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Metronidazol	risc crescut de reacții de tip disulfiram cauzate de inhibarea aldehiddehidrogenazei de către metronidazol ce are ca rezultat incapacitarea acestuia de a metaboliza etanolul folosit ca excipient în formularea soluției orale de LPV/r; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	simptome ale reacției de tip disulfiram (eritem facial, cefalee pulsatilă, dispnee, greață, vomă, transpirație, sete, durere toracică, palpitații, dispnee, hiperventilație, tahicardie, hipotensiune, sincopă, slăbiciune, vertij, confuzie); ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Moxifloxacină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT		ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 13 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antibiotice, antiinfecțioase			
Rifampicină	scăderea concentrației plasmatice a LPV/r ca urmare a inducției enzimatic CYP450 3A4 ce conduce la creșterea metabolizării; creșterea toxicității hepatice și gastrointestinale	contraindicat / preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ; dacă asocierea este considerată absolut necesară, compensarea efectului inductor enzimatic al rifampicinei se va face prin creșterea dozei de LPV/r de la 400/100mg bid la 400/400mg bid, doză obținută din LPV/r 400/100mg + Ritonavir 300mg; creșterea dozei de LPV/r se va face treptat după inițierea tratamentului cu rifampicină	răspunsul clinic la LPV/r; transaminaze
Sulfametoxazol/trimetoprim	risc moderat de reacții de tip disulfiram cauzate de inhibarea aldehiddehidrogenazei de către metronidazol ce are ca rezultat incapacitarea acestora de a metaboliza etanolul folosit ca excipient în formularea soluției orale de LPV/r; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	simptome ale reacției de tip disulfiram (eritem facial, cefalee pulsatilă, dispnee, greață, vomă, transpirație, sete, durere toracică, palpitații, dispnee, hiperventilație, tahicardie, hipotensiune, sincopă, slăbiciune, vertij, confuzie); ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 14 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Anticonvulsivante			
Acid valproic	scăderea concentrației plasmatice a valproatului ca urmare a inducției enzimaticice a glucuroniltransferazelor ce conduce la creșterea metabolizării	precauție	răspunsul clinic la acid valproic
Carbamazepină	scăderea concentrației plasmatice a LPV ca urmare a inducției enzimaticice CYP450 3A4 ce conduce la creșterea metabolizării; creșterea concentrației plasmatice a carbamazepinei ca urmare a inhibiției enzimaticice CYP450 3A4 de către LPV ce conduce la scăderea metabolizării	creșterea dozei de LPV/r; administrarea LPV/r în 2 prize zilnice; ajustarea dozei de antiepileptic	răspunsul clinic antiviral; concentrația plasmatică a carbamazepinei; reacții adverse ale carbamazepinei (ataxie, dezorientare, vertij, greață, vomă, modificări ale vederii)
Fenitoină	scăderea concentrației plasmatice a LPV ca urmare a inducției enzimaticice CYP450 2C9, 2C19 ce conduce la creșterea metabolizării; creșterea concentrației plasmatice a fenitoiniei ca urmare a inhibiției enzimaticice CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării		răspunsul clinic antiviral; concentrația plasmatică a fenitoiniei; reacții adverse ale fenitoiniei (ataxie, dezorientare, tremor, vertij, greață, vomă, tulburări de vorbire)
Antidepresive			
Duloxetină	creșterea concentrației plasmatice a duloxetinei ca urmare a inhibiției enzimaticice CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție	răspunsul clinic la duloxetină; simptome ale sindromului serotoninergic (hipertermie, agitație psiho-motorie, midriază, tremor, acatizie, hiperreflexie, rigiditate musculară, transpirații, meteorism, mucoase uscate, eritem)
Escitalopram	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; efecte sinergice de deprimare SNC/respiratorie;		ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); semne vitale; semne de deprimare SNC/respiratorie

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 15 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antidepresive			
Mirtazapină	creșterea concentrației plasmatice a mirtazapinei ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 3A4, 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); răspunsul clinic la antidepresiv; simptome ale sindromului serotoninergic
Sertralină	creșterea concentrației plasmatice a antidepresivului ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ ; reducerea dozelor de antidepresiv	(hipertermie, agitație psiho-motorie, midriază, tremor, acatizie, hiperreflexie, rigiditate musculară, transpirații, meteorism, mucoase uscate, eritem)
Trazodonă			
Venlafaxină			
Antidiabetice			
Gliclazidă	efecte antagoniste asupra glicemiei (efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor este contracarat de efectul hiperglicemiant al LPV/r)	precauție; ajustarea dozelor de antidiabetice	glicemie ; simptome de hiperglicemie (polidipsie, poliurie); simptome de hipoglicemie la sistarea terapiei cu LPV/r (cefalee, vertij, somnolență, greață, foame, tremor, slăbiciune, transpirații, palpitații)
Insulină			
Metformin/sitagliptină			
Antifungice			
Fluconazol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Antihistaminice H1			
Cetirizină	creșterea concentrației plasmatice a cetirizinei ca urmare a inhibării eliminării renale a acesteia de către ritonavir	precauție	reacții adverse ale cetirizinei (somnolență, sedare)
Antipsihotice			
Droperidol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; efecte sinergice de deprimare SNC/respiratorie	titrarea dozelor până la obținerea efectului dorit	ECG; semne vitale ; semne de deprimare SNC/respiratorie
Haloperidol			

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 16 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Antipsihotice			
Risperidonă	creșterea concentrației plasmatice a risperidonei ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 2D6; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); reacții adverse ale risperidonei (parkinsonism, acatizie, amețeli, tremor, distonie, somnolență, tahicardie, dispnee, greață, vomă, diaree)
Antitrombotice			
Acenocumarol	scăderea concentrației plasmatice a acenocumarolului ca urmare a inducției enzimatic CYP450 2C9 ce conduce la creșterea metabolizării	precauție; creșterea dozelor de acenocumarol	INR; răspunsul clinic la acenocumarol
Apixaban	creșterea concentrației plasmatice a apixabanului prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 și a glicoproteinei P ce conduce la scăderea metabolizării; creșterea riscului hemoragic	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ; reducerea dozelor cu 50% în cazul pacienților aflați în tratament cu 5mg sau 10mg apixaban bid; sistarea administrării în cazul pacienților aflați în tratament cu 2,5mg bid	semne și simptome de hemoragie (durere, tumefacție, cefalee, vertij, slăbiciune, epistaxis, gingivoragie, hematoame, hematurie, rectoragie, melenă)
Clopidogrel	scăderea concentrației plasmatice a metabolitului activ al clopidogrelului ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 2C19, 3A4/5	precauție; a se lua în considerare utilizarea unui medicament antiagregant plachetar alternativ (aspirină, prasugrel)	semne ale diminuării efectului antiagregant plachetar
Rivaroxaban	creșterea concentrației plasmatice a apixabanului prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 și a glicoproteinei P ce conduc la scăderea metabolizării; creșterea riscului hemoragic	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	semne și simptome de hemoragie (durere, tumefacție, cefalee, vertij, slăbiciune, epistaxis, gingivoragie, hematoame, hematurie, rectoragie, melenă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 17 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Benzodiazepine			
Clonazepam	creșterea concentrației plasmatice a benzodiazepinelor ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție; reducerea dozelor de benzodiazepine și utilizarea dozelor minime eficiente; monitorizare	semne vitale; reacții adverse ale benzodiazepinelor (somnolență, sedare, deprimare respiratorie)
Diazepam			
Midazolam		precauție; contraindicată utilizarea formei orale; ajustarea dozei de midazolam administrat IV	
Bronhodilatatoare			
Aminofilină	scăderea concentrației plasmatice a aminofilinei prin inducție enzimatică CYP450 1A2 ce conduce la creșterea consecutivă a metabolizării	ajustarea dozelor de aminofilină sau teofilină	concentrația plasmatică a teofilinei; răspunsul farmacologic la aminofilină/teofilină
Indacaterol	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT; risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de beta-2 agoniști	precauție	ECG; ionogramă; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Salbutamol			
Corticosteroizi			
Dexametazonă	creșterea concentrației plasmatice și a efectelor farmacologice ale dexametazonei ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 cauzate de LPV/r ce conduce la scăderea metabolizării; scăderea concentrației plasmatice a LPV ca urmare a inducției enzimatică CYP450 3A4 cauzate de dexametazonă ce conduce la creșterea metabolizării; creșterea riscului de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia produsă de corticosteroizi	precauție; scăderea progresivă a dozelor pe o perioadă mai lungă de timp	răspunsul clinic antiviral; semne și simptome de hipercorticism (acnee, facies de lună plină, edeme, hirsutism, intoleranță la glucoză, menstrre neregulate, imunosupresie, osteoporoză); glicemie; ionogramă; ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 18 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Hipolipemiante			
Hidrocortizon	creșterea concentrației plasmatice și a efectelor farmacologice ale glucocorticoizilor ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 cauzate de LPV/r ce conduce la scăderea metabolizării; creșterea riscului de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia produsă de corticosteroizi	precauție ; scăderea progresivă a dozelor pe o perioadă mai lungă de timp	răspunsul clinic antiviral: semne și simptome de hipercorticism (acnee, facies de lună plină, edeme, hirsutism, intoleranță la glucoză, menstrre neregulate, imunosupresie, osteoporoză); glicemie ; ionogramă ; ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Metilprednisolon		precauție ; scăderea dozei de metilprednisolon cu 50%; scăderea progresivă a dozelor pe o perioadă mai lungă de timp	
Prednison		precauție ; scăderea progresivă a dozelor pe o perioadă mai lungă de timp	
Atorvastatină	creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; risc crescut de toxicitate musculoscheletală	precauție ; reducerea dozelor la maxim 20mg atorvastatină pe zi; utilizarea unui medicament alternativ (fluvastatină, pravastatină); sistarea administrării atorvastatinei dacă ALT ≥ 3 x limita superioară, CK ≥ 4 x limita superioară + simptome de miopatie, CK ≥ 10 x limita superioară	semne și simptome de miopatie (durere musculară inexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special dacă sunt însoțite de febră, stare generală alterată și/sau hematurie); transaminaze (AST, ALT), creatinkinază (în cazul suspiciunii miopatiei)
Rosuvastatină			
Simvastatină		contraindicat	
Hormoni și analogi			
Octreotid	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Terlipresină			

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 19 din 21

LOPINA VIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Medicație cardiovasculară			
Adenozină	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de efectul bradicardizant al adenozinei	precauție ; sistarea administrării adenozinei în cazul apariției bradicardiei severe	ECG ; simptome ale torsadei vârfulor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Amiodaronă	creșterea concentrației plasmatice a amiodaronei prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 și/sau 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	contraindicat	-
Amlodipină	creșterea concentrației plasmatice a amlodipinei prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; creșterea riscului de reacții adverse	precauție ; reducerea dozei de amlodipină cu 50%	tenisune arterială ; efecte secundare ale amlodipinei (edeme gambiere, creștere în greutate; dispnee; durere toracică, hipotensiune, vertij, sincopă)
Carvedilol	creșterea concentrației plasmatice a carvedilolului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 2D6; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular	precauție ; titrarea dozelor până la obținerea efectului dorit	ECG ; reacții adverse ale carvedilolului (bradicardie, hipotensiune, vertij, sincopă)
Digoxin	creșterea concentrației plasmatice a digoxinei ca urmare a inhibiției secreției tubulare renale mediate de glicoproteina P; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular	precauție	ECG ; concentrația plasmatică a digoxinei; simptome ale intoxicației digitale (aritmie, bradicardie, greață, anorexie, modificări ale vederii)
Diltiazem	creșterea concentrației plasmatice a diltiazemului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular		ECG ; reacții adverse ale diltiazemului (bradicardie, vertij, sincopă)
Furosemid	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de hipokalemia indusă de diuretic		ionogramă
Indapamid			

**Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor
experimentale pentru COVID-19**

01 aprilie 2020

Pagina 20 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Medicație cardiovasculară			
Ivabradină	creșterea concentrației plasmatice a ivabradinei ca urmare a inhibiției enzimatică CYP3A4; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	contraindicat	-
Lercanidipină	creșterea concentrației plasmatice a amlodipinei prin inhibiție enzimatică CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; creșterea riscului de reacții adverse	precauție	tenisune arterială; reacții adverse ale lercanidipinei (edeme periferice, tahicardie, durere toracică, hipotensiune, vertij, sincopă)
Metoprolol	creșterea concentrației plasmatice a betablocantului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 2D6; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular	precauție; titrarea dozelor până la obținerea efectului dorit	ECG; reacții adverse ale betablocantelor (bradicardie, hipotensiune, vertij, sincopă)
Nebivolol			
Propafenonă	creșterea concentrației plasmatice a propafenonei ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4 și/sau 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	contraindicat	-
Propranolol	creșterea concentrației plasmatice a propranololului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 2D6; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular	precauție; titrarea dozelor până la obținerea efectului dorit	ECG; reacții adverse ale propranololului (bradicardie, hipotensiune, vertij, sincopă)
Verapamil	creșterea concentrației plasmatice a verapamilului ca urmare a inhibiției enzimatică CYP450 3A4; efecte sinergice de creștere a intervalului PR și a riscului de bloc atrioventricular	precauție	ECG; reacții adverse ale verapamilului (bradicardie, aritmie, vertij, sincopă)
Medicație gastrointestinală			
Famotidină	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție	ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)
Lactuloză	risc crescut de aritmii ventriculare favorizate de efectul hipokalemiant indus de utilizarea unor doze mari de lactuloză pe perioade lungi de timp	utilizarea dozelor minime eficiente de lactuloză; utilizarea lactulozei pe termen scurt	ionogramă; ECG; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

Gestionarea interacțiunilor medicamentoase ale terapiilor experimentale pentru COVID-19

01 aprilie 2020

Pagina 21 din 21

LOPINAVIR/RITONAVIR			
Medicament	Mecanism	Conduită	Monitorizare
Medicație gastrointestinală			
Loperamidă	creșterea concentrației plasmatice a loperamidei ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 3A4 ce conduce la scăderea metabolizării; efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	precauție ; utilizarea dozelor minime eficiente de loperamidă, pe o perioadă cât mai scurtă de timp	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă); reacții adverse ale loperamidei (deprimare SNC)
Metoclopramid	creșterea concentrației plasmatice a metoclopramidului ca urmare a inhibiției enzimatic CYP450 2D6 ce conduce la scăderea metabolizării	precauție ; ajustarea dozelor	reacții adverse ale metoclopramidului (somnolență, tulburări extrapiramidale)
Ondansetron	efecte sinergice de prelungire a intervalului QT	preferabil a se evita / a se utiliza un medicament alternativ	ECG ; simptome ale torsadei vârfurilor (vertij, lipotimie, palpitații, aritmie, dispnee, sincopă)

Bibliografie selectivă

Rezumatul caracteristicilor produsului Plaquenil 200 mg comprimate filmate. Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale din România. Accesat 30.03.2020.

Rezumatul caracteristicilor produsului Kaletra 200 mg/50 mg comprimate filmate. Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale din România. Accesat 31.03.2020

Rezumatul caracteristicilor produsului Kaletra 80 mg/mL + 20 mg/mL soluție orală. Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale din România. Accesat 31.03.2020

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

<https://www.covid19-druginteractions.org>