

Praca pogładowa w ramach specjalizacji farmacji klinicznej

„Analiza potencjalnego ryzyka interakcji podczas farmakoterapii zakażeń SARS-CoV-2 „

mgr farm. Anna Well

kierownik specjalizacji: mgr farm. Agnieszka Srokosz

Wrocław 2022

Wprowadzenie

COVID-19 to choroba wywoływana przez koronawirusa z Wuhan, którego Międzynarodowy Komitet ds. Taksonomii Wirusów (ICTV) określił jako SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) - koronawirusem zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej 2. COVID-19 jest to oficjalna nazwa ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) – i oznacza w skrócie: „CO”- koronę (ang. corona), „VI” – wirus (ang. virus), „D” – chorobę (ang. disease), a liczba 19 wskazuje rok pojawienia się wirusa – 2019 [1].

Nowy koronawirus okazał się wysoce zakaźny i bardzo szybko rozprzestrzenił się na całym świecie, osiągając rozmiary pandemii, która została oficjalnie ogłoszona 11 marca 2020 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Kilka dni później (20 marca 2020 r.) w Polsce również ogłoszono stan epidemii.

Przebieg choroby COVID-19 może mieć zróżnicowany przebieg. Na początku epidemii charakterystycznymi objawami zakażenia SARS-CoV-2 były utrata węchu i smaku, wysoka gorączka i uporczywy kaszel. W czerwcu 2021r. zaczęła w Polsce dominować mutacja Alfa, gdzie nowymi objawami był katar i ból gardła. Kolejnym dominującym i wysoce zaraźliwym okazał się wariant Delta, symptomami przypominający zapalenie zatok lub grypę żołądkową, większa ilość pacjentów była jednak narażona na hospitalizację i wymagała leczenia tlenem. Aktualnie dominującym w Polsce wariantem jest Omikron, który cechuje się łagodnym przebiegiem, przypominającym zwykle przeziębienie, lekkim bólem głowy i „drapaniem” w gardle, a utrata węchu i smaku oraz kaszel, raczej nie występują [3].

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 zwiększa ryzyko powikłań ze strony wszystkich układów narządów. Ze strony układu oddechowego może nastąpić niewydolność oddechowa wymagająca intensywnej terapii. Powikłaniem może być zawał i zapalenie mięśnia sercowego, zaostrenie niewydolności serca i zaburzeń rytmu, a także powikłania zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z zapaleniem płuc, nawet do około miesiąca po infekcji. Powikłaniem Covid-19 może być również zagrażające życiu ciężkie uszkodzenia nerek, przewlekła niewydolności nerek, udar mózgu oraz tzw. mgła mózgowa, czyli zaburzenia koncentracji, pamięci krótkotrwałej i dezorientacja utrzymujące się jeszcze długo po ustąpieniu choroby. Choroba Covid-19 może mieć ciężki przebieg, którego czynnikami ryzyka są: podeszły wiek, otyłość, choroby towarzyszące takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, wirusowe zapalenie wątroby typu B, otyłość, choroby nowotworowe, stany immunosupresji, przewlekła choroba nerek oraz czynniki genetyczne [2].

W początkowej fazie pandemii wysoka śmiertelność oraz brak skutecznych leków ograniczających chorobę, były impulsem do intensywnego poszukiwania nowych leków oraz opracowania szczepionek przeciw wirusowi SARS-CoV-2. Pierwsze szczepionki pojawiły się w grudniu 2020 r., pozwoliły na stopniowe zmniejszenie ilości pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby.

Od początku pandemii COVID-19 trwają intensywne badania naukowe nad znalezieniem skutecznego i bezpiecznego leku, który znalazłby zastosowanie w leczeniu pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. Dopuszczenie do leczenia nowo zsyntetyzowanego leku, zupełnie nowej molekule, jest procesem skomplikowanym i długotrwałym oraz wymaga rzetelnego

przetestowania w warunkach klinicznych. Poprzednie epidemie SARS i MERS, które pomogły w szybkim powstaniu szczepionki na SARS-Cov-2, trwały zbyt krótko i objęły za mało osób, by pomóc stworzyć nowy lek przeciwwirusowy, taki który hamowałby namnażanie wirusa w ludzkiej komórce, nie powodując skutków ubocznych. Równolegle do szukania nowych cząsteczek leku przeciw COVID-19, zaczęto testować leki, które są już dopuszczone do użytku, a ich skutki uboczne są dobrze znane, nie ograniczając się tylko do leków przeciwwirusowych. Znając profil bezpieczeństwa przebadanego w innym wskazaniu leku, szybciej i łatwiej zastosować ten lek w nowym wskazaniu. Potrzebne są leki o różnych mechanizmach działania, aby reagować na aktualny stan kliniczny chorego i aktualne objawy choroby, które zmieniają się w trakcie choroby. Obecnie zarejestrowanych jest kilka leków do leczenia COVID-19, wśród nich są leki, które nie mają jeszcze przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących interakcji lub dane pochodzą z badań metodą *in vitro*, a także są wśród nich leki, które są stosowane w innych wskazaniach, a okazały się skuteczne w leczeniu chorych z Covid-19.

Celem pracy jest przegląd aktualnego stanu wiedzy o interakcjach leków zalecanych do leczenia umiarkowanej, ciężkiej i krytycznej postaci choroby, na podstawie obecnej wersji Zaleceń Farmakoterapii COVID-19 przygotowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4].

Leki zalecane do leczenia choroby o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia objawów:

- deksametazon,
- heparyny drobnocząsteczkowe,
- baricytynib,
- tocilizumab,

Leki, które można rozważyć w umiarkowanym stopniu nasilenia objawów choroby:

- remdesiwir,
- molnupirawir,
- nirmatralwir z rytonawirem,
- fluwoksamina,

W przypadku choroby o ciężkim stopniu nasileniu objawów, lekiem do rozważenia jest:

- anakinra [A]

W przeglądzie uwzględniono dodatkowo trzy nowe leki, dla których w aktualnych wytycznych ATMiT, odroczone wydania rekomendacji, do czasu opublikowania wyników w recenzowanym czasopiśmie. Są to leki, które docelowo mają być stosowane u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, uwzględniono je w przeglądzie, ponieważ ze względu, iż występują w postaci iniekcji dożylnych lub podskórnych, zalecane jest ich podawanie w placówkach medycznych. Tymi lekami są:

- regdanwimab,
- kazyrywimab z imdewymabem,
- sotrowimab.

Interakcje lekowe

Interakcja lekowa jest zjawiskiem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu podanych jednocześnie kilku leków, w wyniku którego zmienia się końcowy efekt działania niektórych z nich. Jest to wpływ jednego leku na końcowy wynik działania drugiego, jednocześnie zastosowanego [3]. Powodem rozbieżności w efekcie działania podanego leku, od spodziewanego efektu terapeutycznego, mogą być też interakcje z pożywieniem, różne stany patologiczne narządów i układów, bardzo młody lub starszy wiek, ciąża, czynniki genetyczne.

Najczęstszą przyczyną interakcji są interakcje farmakokinetyczne pomiędzy lekami, które mogą zachodzić na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. Należy jednak pamiętać, że farmakokinetyka stosowanego leku może ulec modyfikacji podczas toczącego się stanu zapalnego w organizmie lub przez inną chorobę. Przewlekły stan zapalny wpływa na poziom białek wiążących leku oraz obniża poziom enzymów metabolizujących leki, a także zmienia ekspresję transporterów leków w błonach komórkowych. Poza interakcjami lek-lek, które zostaną opisane w tym przeglądzie, należy uwzględnić również aktualny stan chorego oraz możliwe interakcje lek-choroba.

Dystrybucja leków stosowanych w leczeniu zakażeniu SARS-CoV-2 obejmuje metabolizm leku przez enzymy cytochromu P450 oraz transport leku przez transportery ABC i transportery MF, które odgrywają kluczową rolę w dystrybucji większości leków przeciwwirusowych i odpowiadać mogą za zaistniałe interakcje. Przykłady transporterów leków oraz enzymów metabolizujących leki stosowane w terapii COVID-19 przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela 1. Leki stosowane w terapii COVID-19 – ich transportery i metabolizm. [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17].

Lek	Transporter	Inhibitor	Metabolizm	Inhibitor
Deksametazon	P-gp, MRP2		CYP3A4	
Heparyny drobnocząsteczkowe	brak danych		brak danych	
Baritycynib	P-gp, BCRP, OAT3, MATE-K		CYP3A4	OCT1
Tocilizumab	brak danych		brak danych	
Remdesiwir	P-gp, OATPB1,	OATPB1, OATPB3, BSEP, MRP4, NTCP	CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4	CYP3A4
Molnupirawir	brak danych		brak danych	
Nirmatralwir z rytonawirem	P-gp, MRP1, MRP2	P-gp, MRP1, BCRP, OATP2B1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 i OCT2. MDR1, MATE1, OCT1 i OATP1B1	CYP3A4 CYP1A2 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2D6
Fluwoksamina	brak danych		CYP2D6	CYP1A2 CYP2C19 CYP2C9, CYP2D6 CYP3A4
Anakinra	brak danych		brak danych	
Regdanwimab	brak danych		brak danych	
Kazyrywimab i imdewimab	brak danych		brak danych	
Sotrowimab	brak danych		brak danych	

Deksametazon

Jest to monofluorowany glikokortykosteroid, przenikający do jądra komórkowego, gdzie łączy się z DNA, wywiera biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów. Hamuje fosfolipazę A2 przez co nie dopuszcza do uwolnienia kwasu arachidonowego, hamując syntezę leukotrienów i prostaglandyn. Zmniejsza liczbę limfocytów, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu γ , czynnika TNF- α i GMF-CSF, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6. Działa przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne. [7]. Deksametazon stosowany jest podczas COVID-19 w celu zmniejszenia stanu zapalnego w organizmie oraz ograniczenia negatywnych skutków tzw. burzy cytokinowej.

Deksametazon zaleca się w dawce 6 mg/dobę, dożylnie lub doustnie przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji. Niezalecane jest stosowanie deksametazonu w pierwszych 5-7 dniach choroby o łagodnym przebiegu, ponieważ zwiększa wtedy ryzyko nasilenia namnażania się wirusa w organizmie. Potencjalne interakcje lekowe deksametazonu zebrano w tabeli nr 2.

Tabela 2. Interakcje lekowe z deksametazonem [19].

Połączenie: lek + deksametazon	Potencjalne kliniczne konsekwencje interakcji
Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, omeprazol, topiramant	zwiększenie metabolizmu deksametazonu i zmniejszenie jego stężenia oraz efektu terapeutycznego
Inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, amiodaron, atorwastatyna, buprenorfina, diltiazem, flukonazol, fluoksetyna, haloperidol, klarytromycyna, metadon, metronidazol, oksykodon, trazadon)	zmniejszenie klirensu deksametazonu, co może spowodować nasilenie działania i zahamowanie czynności nadnerczy (wystąpienie zespołu Cushinga)
Paracetamol	deksametazon indukując CYP3A4, nasila utlenianie paracetamolu do N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI), co zwiększa hepatotoksyczność i nefrotoksyczność paracetamolu
Tramadol	deksametazon poprzez indukcję CYP3A4 prowadzi do metabolizmu tramadolu do N-demetylotramadolu, który zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek
Estrogeny (np. doustne leki antykoncepcyjne)	wydłużenie okresu półtrwania glikokortykosteroidów, przez to ich działanie może być nasilone
Adrenalina	przyśpieszenie metabolizmu glikokortykosteroidów, co może zmniejszyć ich skuteczność.
Inhibitory konwertazy angiotensyny	występuje zwiększone ryzyko zmian w morfologii krwi

Glikozydy nasercowe	ze względu na niedobór potasu może dojść do nasilenia ich działania i zwiększenia ryzyka występowania zaburzeń rytmu serca
Leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe oraz leki przeczyszczające	nasilenie wydalania potasu
Leki przeciwcukrzycowe, głównie pochodne sulfonilomocznika	osłabienie działania hipoglikemicznego tych leków
Pochodne kumaryny oraz leki przeciwkrzepliwe, niebędące antagonistami witaminy K – dagibatran, rywaroksaban, apiksaban	działanie przeciwzakrzepowe może być osłabione lub nasilone, podczas jednoczesnego stosowania konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego. Deksametazon indukując CYP3A4 i P-gp, może przyspieszyć metabolizm rywaroksabanu i apiksabanu, kinetyka dagibatranu zależy zaś od P-gp
Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, salicylany i indometacyna	zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego
Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie	rozluźnienie mięśni może utrzymywać się dłużej
Atropina, inne leki przeciwcholinergiczne	zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina	zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i kardiomiopatii
Cyklosporyna	zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi, przez co dochodzi do zwiększenia ryzyka napadów drgawek
Fluorochinolony stosowane ogólnosystemowo	zwiększone ryzyko tendinopatii – uszkodzenia ścięgien, pęknięcia ścięgna Achillesa oraz kolagenotoksyczności

Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) oraz małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) [8].

SARS-CoV-2 atakuje nie tylko drogi oddechowe, ale także śródbłonek naczyń, ma silne działania prozakrzepowe, dlatego zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych znacząco zmniejsza śmiertelność u hospitalizowanych pacjentów z zakażeniem COVID-19.

U pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego zalecana jest raz dziennie dawka profilaktyczna heparyny drobnocząsteczkowej: enoksaparyny 40 mg, nadroparyny 0,4 ml lub dalteparyny 5000 j. W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do raz razy dziennie po dawce terapeutycznej: enoksaparyny 1 mg/kg m.c., nadroparyny 0,01ml/kg m.c. lub dalteparyny 100j/kg m.c. Dawki te dotyczą osób z prawidłową funkcją nerek i prawidłową wagą. W indywidualnych przypadkach wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych można rozważyć zwiększenie dawek profilaktycznych [4].

Tabela 3. Interakcje lekowe z heparynami drobnocząsteczkowymi.

Połączenie: lek + heparyny drobnocząsteczkowe	Potencjalne kliniczne konsekwencje interakcji
Salicylany, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antyagregacyjne, doustne antykoagulanty, dekstran, fibrynolityki, glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym.	nasilenie działania heparyn, ryzyko krwotoków
Duże dawki penicylin, leki przeciwhistaminowe, propranolol.	osłabienie działania heparyn

Baricytynib

Jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej JAK1 i JAK2, enzymów, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin (w tym IL-6) i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej, poprzez zmniejszenie fosforylacji i aktywacji białek STAT. Lek był wcześniej już zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry [9].

Baricytynib zalecany jest u hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem COVID-19 o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Dawkowanie raz dziennie 4 mg w postaci tabletek doustnych, do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni [4].

Baricytynib jest substratem dla transportera anionów organicznych (OAT3), glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (BCRP) i transportera MATE2-K. Baricytynib może być istotnym klinicznie inhibitorem OCT1, jednak nie są obecnie znane selektywne substraty dla OCT1, dla których można by było przewidzieć klinicznie istotne interakcje. Baricytynib jest substratem dla izoformy CYP3A4 cytochromu P450, chociaż metabolizowane poprzez oksydację jest mniej niż 10% dawki. W klinicznych badaniach farmakologicznych sprawdzano interakcję z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A, flukonazolem – inhibitorem CYP3A/CYP2C19/CYP2C9, ryfampicyną - silnym induktorem CYP3A, symwastatyną, etynyloestradiolem lub lewonorgestrellem – substratami CYP3A4, omeprazolem – zmieniającym pH soku żołądkowego, digoksyną - substratem dla P-gp, cyklosporyną - inhibitorem Pgp/BCRP oraz metotreksatem - substratem dla kilku transporterów, w tym OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4, jednak nie wykryto istotnych klinicznie interakcji pomiędzy lekami [9].

Tabela 4. Interakcje lekowe z baricytynibem.

Połączenie: lek + baricytynib	Potencjalne kliniczne konsekwencje interakcji
Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs - DMARD), biologiczne leki wpływające na odpowiedź immunologiczną i inne inhibitory JAK.	nie zaleca się - ryzyko skumulowania działania immunosupresyjnego
Leki o silnym działaniu immunosupresyjnym (azatiopryna, takrolimus, cyklosporyna).	u osób z RZS – ostrożnie stosować, u osób z AZS – nie zaleca się, ryzyko skumulowania działania immunosupresyjnego
Probenecyd - inhibitor OAT3 o dużym potencjale hamującym.	dwukrotne zwiększenie ekspozycji na baricytynib, zaleca się zmniejszenie dawki do 1 x 2mg/dobę
Leflunomid przekształcający się do teriflunomidu - słabego inhibitora OAT3.	zwiększenia ekspozycji na baricytynib
Ibuprofen i diklofenak - inhibitory OAT3.	zwiększenie ekspozycji na baricytynib

Tocilizumab

Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, wiążące się swoiście z receptorami interleukiny-6 (IL-6), hamując przekazywanie sygnału szlakiem cytokin prozapalnych. Lek był już wcześniej zarejestrowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów [10].

Tocilizumab zalecany jest u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z zakażeniem bakteryjnym. Zalecane dawki to dożylnie jednorazowo 800 mg gdy masa ciała > 90kg, 600mg <90kg i 400mg <65kg. W razie braku poprawy można powtórzyć dawkę leku po 8 – 24 godzinach [4].

Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały wpływu metotreksatu (MTX), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens tocilizumabu.

Sam lek nie wykazuje bezpośredniego działania hamującego lub indukującego na enzymy cytochromu P450, jednak w wyniku działania leku dochodzi do przerwania hamowania izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, przez podwyższony poziom IL-6 podczas stanu zapalnego. W wyniku odwrócenia działania IL-6 na enzymy metabolizujące leki, po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem, aktywność enzymów normalizuje się, ze zwiększeniem ich aktywności, a ekspozycja na leki zostaje zmniejszona, dotyczy to szczególnie leków, których poziom był regulowany podczas infekcji, ale jeszcze przed podaniem tocilizumabu.

Lek Tocilizumab był już wcześniej stosowany w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, gdzie u tych chorych zaobserwowano po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu, że stężenie simwastatyny, metabolizowanej przez CYP3A4, zmniejszyło się o 57%, wracając do poziomu obserwowanego u zdrowych osób.

Ze względu na długi okres półtrwania leku, który u pacjentów z zakażeniem SARS-COV-2 wynosi do ok. 35 dni, należy przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia zlecić monitorowanie pacjentów przyjmujących leki takie jak: metylprednizolon, deksametazon, (możliwość wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, warfaryna, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny, gdyż może być konieczna modyfikacja dawek leku [10].

Remdesiwir

Jest to prolek, metabolizowany w komórkach gospodarza do czynnego trójfosforanu nukleozydu adenozy. Trójfosforan remdesiwiru działa jako analog trójfosforanu adenozy (ATP) i konkuruje z naturalnym substratem ATP o włączenie do powstających łańcuchów RNA poprzez polimerazę RNA zależną od RNA SARS-CoV-2, prowadząc do hamowania syntezy RNA wirusa. Jest to nowy lek, zarejestrowany tylko do leczenia COVID-19 [11].

Rutynowe stosowanie remdesiwiru u pacjentów z COVID-19 nie jest zalecane. Zastosowanie leku można rozważyć do 5-tego dnia od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z zapaleniem płuc i niską saturacją lub u pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby. Dawkowanie: pierwszego dnia raz dziennie 200mg dożylnie, od drugiego dnia raz dziennie po 100mg. Czas kuracji 5-10 dni [4].

Remdesiwir jest substratem enzymów metabolizujących leki CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4 oraz substratem dla polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1, a także substratem dla P-glikoproteiny. Silne inhibitory mogą zwiększać stężenie remdesiwiru, a silne induktory (np. ryfampicyna) mogą zmniejszać stężenie remdesiwiru w osoczu. Lek może przejściowo zmniejszać stężenie leków metabolizowanych przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oraz potencjalnie CYP3A4 (przykłady leków wymieniono w tabeli nr 5), szczególnie w pierwszym dniu po podaniu, a także może przejściowo zwiększać stężenie substratów CYP3A lub OATP 1B1/1B3, dlatego zaleca się 2-godzinny odstęp po podaniu remdesiwiru od wymienionych leków. Badania wykazały, że remdesiwir nie hamował P-gp i BCRP. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie remdesiwiru z fosforanem chlorochiny lub siarczanem hydroksychlorochiny ze względu na obserwowany w badaniach in vitro antagonizm. Potencjalna interakcja z deksametazonem, który jest umiarkowanym induktorem CYP3A oraz P-gp jest mało istotna ze względu na szybki klirens remdesiwiru po podaniu dożylnym [11].

Tabela 5. Interakcje lekowe z remdesiwirem.

Substraty wybranych izoenzymów cytochromu P450 - remdesiwir może potencjalnie przejściowo zmniejszać ich stężenie we krwi.				
CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
amitryptylina	losartan	klozapina	amitryptylina	amlodypina
mirtazapina	walsartan	haloperidol	citalopram	diltiazem
imipramina	glipizyd	risperidon	fluoksetyna	nifendypina
klozapina	rozglitazon	amitriptylina	mirtazapina	nitrendypina
haloperidol	celekoksyb	fluoksetyna	paroksetyna	werapamil
olanzapina	diklofenak	mirtazapina	sertralina	atorwastatyna
flutamid	ibuprofen	paroksetyna	trazodon	simwastatyna
ondasetron	naproksen	trazodon	wenlafaksyna	astemizol
pentoksyfilina	piroksykam	wenlafaksyna	klozapina	ebastyna
propranolol	fenytoina	kodeina	haloperidol	loratadyna
ropinirol	tamoksifen	metadon	benzodiazepiny	cyklosporyna
teofilina	trojpierscieniowe	tramadol	zolpidem	ropinirol
werapamil	leki	diltiazem	zaleplon	newirapina
warfaryna	przeciwdepresyjne	nifendypina	fentanyl	efawirenz

	warfaryna	propafenon propanolol dekstrometrofan donepezil ondasetron tamoksifen	kodeina metadon tramadol azitromycyna karbamazepina klarytromycyna kwas walproinowy amiodaron lidokaina propafenon chinidyna metoprolol ondasetron sildenafil	tamoksifen lopinawir rytonawir omeprazol pantoprazol deksametazon buspiron donepezil paracetamol karwedilol cilostazol cisaprid ketokonazol
--	-----------	--	---	---

Inhibitory wybranych izoenzymów cytochromu P450 – mogą potencjalnie zwiększyć stężenie remdesiwiru we krwi

ciprofloksacyna anastrozol cymetydyna flutamid lidokaina propafenon ropinirol grejfrut	fluoksetyna paroksetyna sertalina amiodaron anastrozol klopidogrel flukonazol izoniazyd rytonawir	chinidyna haloperidol fluoksetyna paroksetyna sertralina lanzoprazol rytonawir terbinafina kwas walproinowy	grejfrut citaprolam fluoksetyna paroksetyna sertralina ciprofloksacyna klarytromycyna flukonazol ketokonazol efawirenz anastrozol	chlorochina cizapryd cyklosporyna diltiazem metadon metylprednizon nifendypina tamoksifen kwas walproinowy werapamil
---	---	--	---	--

Induktory wybranych izoenzymów cytochromu P450 – mogą potencjalnie zmniejszyć stężenie remdesiwiru we krwi

dym papierosowy karbamazepina kofeina lanzoprazol omeprazol rifampicyna	cyklofosfamid fenytoina rifampicyna kwas walproinowy	rifampicyna	fenobarbital karbamazepina fenytoina cisplatyna cyklofosfamid deksametazon efawirenz prednizon dziurawiec	
---	---	-------------	---	--

Molnupirawir

Jest prolekiem metabolizowanym w komórkach gospodarza do analogu rybonukleozydu cytydyny (5'trifosforan beta-D-N4-hydroksycytydyny, NHC-TP) lub jej tautomera - urydyny. Podczas replikacji cząsteczka NHC-TP zostaje włączona do powstających łańcuchów RNA i nie jest rozpoznawana jako błąd, tworzące się mutacje prowadzą do letalnej mutagenyzy, a wirus przestaje się namnażać. Jest to nowy lek jest zarejestrowany tylko do leczenia COVID-19 [12].

Zastosowanie molnupirawiru można rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, w ciągu pierwszych 5 dni od pojawienia się pierwszych objawów choroby. Dawkowanie to 800mg (cztery kapsułki) co 12 godzin, przez 5 dni. Należy wziąć pod uwagę ryzyko potencjalnego działania mutagennego. Lek nie wymaga podawania w warunkach szpitalnych [4].

Molnupirawir został dopuszczony warunkowo, nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji, badania in vitro nie wykazały ryzyka interakcji lekowych, oczekuje się na dalsze badania dotyczących leku [12].

Nirmatralwir z rytonawirem

Nirmatralwir jest peptydomimetycznym inhibitorem głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2, określanej również jako proteaza 3CLpro (ang. *3C-like protease*) lub proteaza nsp5, której zahamowanie powstrzymuje namnażanie się wirusa i zapobiega rozwojowi choroby. Rytanawir hamuje metabolizm nirmatralwiru przez CYP3A4, zwiększając jego stężenie w osoczu. Nirmatralwir jest nowo zsyntetyzowaną cząsteczką, natomiast rytanawir jest dobrze przebadanym lekiem, stosowanym m.in. w terapiach antyretrowirusowych HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi [13].

Zastosowanie nirmatrelwiru z rytonawirem można rozważyć w ciągu pierwszych 5 dni od początku objawów choroby, u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Zalecane dawkowanie to 300 mg nirmatrelwiru oraz 100 mg rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie, co 12 godzin przez 5 dni [4].

Rytanawir jest inhibitorem CYP3A przez co zwiększa stężenie też innych stosowanych leków u pacjenta, które są metabolizowane głównie przez CYP3A. Nirmatralwir może indukować CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9 oraz hamować BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT2, MDR1, MATE1, OCT1 i OATP1B1 [13].

Tabela 6. Interakcje lekowe nirmatralwiru z rytonawirem[13].

Połączenie: lek + nirmatralwir z rytonawirem	Potencjalne kliniczne konsekwencje interakcji
Rywaroksaban	Przeciwwskazane, ↑ stężenia leku,
Salmeterol	Przeciwwskazane, ↑ kardiologicznych dz. niepożądanych
Alprazolam	↑ sedacja
Apiksaban	↑ ryzyko krwawień, redukcja dawki o połowę do 3 dni po zakończeniu terapii nirmatrelwirem z rytonawirem
Bupropion	↓ efektu działania
Buspiron	↑ efekt działania
Blokery kanałów wapniowych	↑ efekt działania
Klonazepan	↑ sedacja
Klopidogrel	↑ krzepliwość, nie łączyć leków u pacjentów, u których w ciągu 6 tygodni zakładano stenty, u pozostałych pacjentów bez zmian w dawkowaniu
Diazepam	↑ sedacja
Hormonalne środki antykoncepcyjne	↓ skuteczność, zaleca się dodatkową formę zabezpieczenia przed ciążą przez jeden cykl menstruacyjny
Oksykodon	↑ działań niepożądanych, zwiększona sedacja, zalecana redukcja dawki lub wydłużenie częstości dawkowania
Izosorbidu monoazotan	↓ efektu leku
Paroksetyna	↓ efektu działania leku
Kwetiapina	↑ efektu działania leku, zalecane zmniejszenie dawki leku o 1/6 podczas leczenia nirmetrelwirem z rytonawirem
Risperidon	↑ toksyczności
Statyny	↑ toksyczności, zalecane odstawienie statyn do 5 dni po zakończeniu kuracji
Glikokortykosteroidy	↑ toksyczności
Tamsulozyna	Hipotensja, hipotonia ortostatyczna
Tramadol	↓ efektu działania leku, ↑ toksyczności
Trazadon	↑ sedacji, hipotensja
Warfaryna	Różne reakcje, monitorować INR
Walsartan	↑ efektu, hipotensja

Fluwoksamina

Jest to od lat znany lek o działaniu przeciwdepresyjnym, ze względu na hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu. Oprócz tego działania badania wykazały, że fluwoksamina ma nieznaczną zdolność wiązania z receptorami alfa-adrenergicznymi, beta-adrenergicznymi, histaminergicznymi, muskarynowymi w układzie cholinergicznym, dopaminergicznymi i serotonergicznymi. Fluwoksamina ma także wysokie powinowactwo do receptorów sigma-1, na które działa agonistycznie w dawkach terapeutycznych [14].

Mechanizm działania fluwoksaminy w COVID-19 jest jeszcze nieznan, istnieje kilka hipotez. Pierwszym hipotetycznym mechanizmem jest działanie przeciwzapalne fluwoksaminy poprzez hamowanie aktywacji kluczowego białka przy tworzeniu cytokin, w tym interleukin: IL-6, IL-8, IL1beta i IL-12. Drugą hipotezą jest działanie przeciwplatekcyjne fluwoksaminy, poprzez zapobieganie przechodzenia serotoniny do płytek krwi i hamowaniu ich aktywacji, co wskazuje także na działanie kardioprotekcyjne. Kolejnym hipotetycznym mechanizmem działania jest wpływ fluwoksaminy na wzrost poziomu melatoniny w osoczu. Potrzebne są jednak dodatkowe badania, aby wyjaśnić najbardziej prawdopodobny mechanizm działania w COVID-19 [21].

U pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z potwierdzonym rozpoznaniem choroby, można rozważyć podanie fluwoksaminy w dawce 100mg dwa razy dziennie, pod warunkiem wzięcia pod uwagę licznych działań niepożądanych i interakcji lekowych [4].

Fluwoksamina jest metabolizowana w wątrobie przez CYP2D6, jest też silnym inhibitorem CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4 [14].

Tabela 7. Interakcje lekowe z fluwoksaminą [14], [20].

Połączenie: lek + fluwoksamina	Potencjalne kliniczne konsekwencje interakcji
Inhibitory monoamino oksydazy, w tym moklobemid, linezolid, tyszanina	Przeciwwskazane, ↑ ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
Leki serotonergiczne (w tym tramadol, buprenorfina, buprenorfina z nalokson, tryptany, SSRI, duloksetyna, wenlafaksyna, klomipramina, moklobemid, wortioksetyna, trazodon, tramadol, petydyna, fentanyl, dekstrometorfan, prometazyna, difenhydramina, selegilina, rasagilina, metoklopramid, setrony, preparaty dziurawca)	Przeciwwskazane, ↑ ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
Klopidogrel	↓ działania przeciwplatekcyjnego klopidogrelu na skutek zaburzenia jego biotransformacji
Ramelteon	↑ znaczne zwiększenie stężenia w osoczu, ↑ ryzyka działań niepożądanych
Leki o wąskim przedziale terapeutycznym (takryna, teofilina, meksyletyna, fenytoina, karbamazepina i cyklosporyna)	↑ ryzyka zaburzenia metabolizmu leków, ↑ ryzyka działań niepożądanych

Pimozyd	Przeciwwskazane, ↑ odstępu QT
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipraminy, amitryptyliny) i neuroleptyki (tj. klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny), w znaczącym stopniu metabolizowane przez CYP1A2	↑ stężenia w osoczu – należy zmniejszyć dawki
Benzodiazepiny o metabolizmie oksydacyjnym (np. triazolam, midazolam, alprazolam, diazepam)	↑ stężenia w osoczu – należy zmniejszyć dawki benzodiazepin
Ropinirol	↑ stężenia w osoczu, ryzyko przedawkowania leku, należy monitorować pacjenta
Propranolol, metoprolol	↑ ryzyka: bradykardii, hipotensji, zawrotów głowy na skutek wzrostu stężenia b-blokera
Warfaryna i doustne leki przeciwzakrzepowe	↑ stężenia w osoczu, ↑ czasu protrombinowego, ↑ ryzyka krwawień
Tiorydazyna	kardiotoksyczność
Kofeina	↑ stężenia w osoczu, działania niepożądane zależne od kofeiny (takie jak: drżenie, kołatanie serca, nudności, niepokój, bezsenność)
Blokery kanału wapniowego (diltiazem, werapamil, amlodypina, lerkaniidypina)	↑ ryzyka działań niepożądanych blokera kanału wapniowego na skutek blokowania jego metabolizmu i wzrostu stężenia
Diuretyki pętłowe	↑ ryzyka hiponatremii
Erytromycyna	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
Lanzoprazol	↑ stężenia lanzoprazolu i ryzyka działań niepożądanych na skutek wzrostu jego stężenia
Metadon	↑ ryzyka toksyczności metadonu, w tym hipowentylacji na skutek zaburzenia jego metabolizmu
Propafenon	↑ ryzyka bradykardii i zaburzeń przewodnictwa na skutek wzrostu stężenia propafenonu
Sildenafil	↑ ryzyka działań niepożądanych sildenafilu na skutek wzrostu jego stężenia
Statyny (atorwastatyna, simwastatyna, lowastatyna)	↑ ryzyka miopatii na skutek wzrostu stężenia statyny

Anakinra

Jest to antagonist ludzkich receptorów dla interleukiny-1 (r-metHuIL-1ra), która jest główną cytokiną w reakcji zapalnej. Zahamowanie wiązania interleukiny-1 z receptorem, powoduje spadek reaktanów fazy ostrej zapalenia. Lek anakinra zarejestrowany jest do stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zespołach gorączek okresowych, okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever), chorobie Still'a oraz w COVID-19, gdzie stosowanie anakinry można rozważyć tylko u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, ze stężeniem receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) ≥ 6 ng/ml w osoczu. Dawkowanie w zakażeniach SARS-CoV-2 to 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz dziennie przez 10 dni.

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji leku anakinra z innymi lekami, jednak podczas dotychczasowych badań nie zaobserwowano interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, glikokortykosteroidami oraz lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic medicinal products – DMARD). Podczas jednoczesnego stosowania leku anakinra z etanerceptem i metotreksatem, zaobserwowano większe ryzyko ciężkich zakażeń oraz neutropenii..

Sam lek anakinra nie wykazuje bezpośredniego działania hamującego lub indukującego na enzymy cytochromu P450, jednak w wyniku działania leku dochodzi do przerwania hamowania enzymów CYP450 przez podwyższony poziom IL-1 podczas stanu zapalnego. W wyniku odwrócenia działania IL-1 na enzymy metabolizujące leki, po rozpoczęciu leczenia lekiem anakinra aktywność enzymów normalizuje się, ze zwiększeniem ich aktywności, a ekspozycja na leki zostaje zmniejszona, dotyczy to szczególnie leków, których poziom był regulowany podczas infekcji oraz leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna i fenytoina). Może nastąpić konieczność modyfikacji dawek leków [15].

Regdanwimab

Jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, wiążące się z domeną wiążącą receptor (RBD) białka kolca (ang. spike protein) SARS-CoV-2 i uniemożliwia wnikanie wirusa do komórki, a w konsekwencji uniemożliwia rozwój infekcji [16].

Regdanwimab może przynosić korzyści u pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale jej przydatność ogranicza obecnie brak aktywności neutralizującej wobec wariantu Omikron oraz konieczność podania we wlewie dożylnym. Zalecenia dla Regdanwimabu zostały odroczone do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Dawkowanie leku to 40mg/kg mc, w pojedynczym wlewie dożylnym, lek należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19 [4].

Regdanwimab nie jest wydalany przez nerki ani metabolizowany z udziałem cytochromu P450, dlatego przyjmuje się za mało prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami eliminowanymi przez nerki lub metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450, jednak badania dotyczące interakcji nie zostały jeszcze przeprowadzone [16].

Kazyrywymab i imdewymab

Kazyrywymab i imdewymab są to dwa rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 z niezmodyfikowanymi fragmentami Fc, które wiążą się z białkami kolca wirusa SARS-CoV-2, przez co blokują wiązanie się koronawirusa z ludzkim receptorem ACE2 i uniemożliwiają wniknięcie wirusa do komórek. Jest to nowy lek, zarejestrowany tylko do leczenia oraz profilaktyki COVID-19. Dawkowanie w leczeniu i profilaktyce poekspozycyjnej to 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym, profilaktyka przedekspozycyjna to 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym, kolejne dawki 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu podawane w pojedynczej infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, do czasu, gdy profilaktyka nie będzie już wymagana [17].

Terapia może przynosić korzyści u pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz u hospitalizowanych pacjentów we wczesnej fazie zakażenia SARS-Cov-2, ale jej przydatność ogranicza obecnie brak aktywności neutralizującej wobec wariantu Omikron oraz konieczność podania we wlewie dożylnym. Zalecenia dla terapii kazyrywymabem i imdewymabem zostały odroczone do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie [4].

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z lekami, jednak lek nie jest wydalany przez nerki i nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, dlatego interakcje lekowe przyjmuje się za mało prawdopodobne [17].

Sotrowimab

Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, które wiąże się z wysoce konserwatywnym epitopem domeny wiążącej receptor białka kolca wirusa SARS-CoV-2. Lek ten oddziałuje na białko kolca, które wirus wykorzystuje, aby przyłączać się do komórek i w ten sposób uniemożliwia mu wnikanie do komórek oraz namnażanie się, zapobiegając ciężkiemu przebiegowi choroby. Jest to nowy lek zarejestrowany jedynie do leczenia COVID-19. Dawkowanie to 500mg w pojedynczej infuzji dożylniej [18].

Sotrowimab może przynosić korzyści u pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale jego przydatność ogranicza konieczność podania we wlewie dożylnym. Zalecenia dla sotrowimabu zostały odroczone do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie [4].

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji jednak sotrowimab nie jest wydalany przez nerki ani metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, dlatego wystąpienie interakcji z lekami, które są wydalane przez nerki lub są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450, jest mało prawdopodobne [18].

Wnioski

Farmakoterapia pacjentów hospitalizowanych, u których doszło do zakażenia wirusem SARS-CoV-2, wymaga szczególnej uwagi nie tylko ze względu na ryzyko powikłań COVID-19, ale także możliwych działań niepożądanych terapii. Na ciężki przebieg zakażenia, wymagający hospitalizacji, narażeni są pacjenci z wielochorobowością, którzy z powodu innych chorób towarzyszących przyjmują na stałe inne leki, co w połączeniu z terapią przeciw COVID-19, zwiększa ryzyko interakcji i wystąpienia działań niepożądanych. Farmakoterapia pacjentów z COVID-19 wymaga indywidualnego podejścia, uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz ze względu na pojawienie się nowych, jeszcze nie do końca przebadanych leków – dużej czujności podczas prowadzonej terapii.

Bibliografia:

- [1] <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/koronawirus/koronawirus-wartowiedziec/225676,koronawirus-najnowsze-informacje>
- [2] https://naukaprzeciwpandemii.pl/app/uploads/2021/04/biala-ksiega_charakterystyka-choroby-covid-19_kwiecien-2021.pdf
- [3] <https://www.medicover.pl/koronawirus>
- [4] Farmakoterapia COVID-19 -Aktualizacja. Wersja3.0 28 lutego 2022r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Trafikacji
- [5] Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Pod redakcją Krystyny Orzechowskiej-Juzwenko, Wydawnictwo Górnicki, Wrocław, 2021.
- [6] Disease-drug and drug-drug interaction in COVID-19: Risk and assessment Devendra Kumar, Neerja Trivedi
- [7] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexaven 4mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Podmiot odpowiedzialny: PharmaSwiss Ceska republika s.r.o, Czechy, Praga.
- [8] Charakterystyka Produktu Leczniczego Neoparin. Podmiot odpowiedzialny: SciencePharma Sp. z o.o. s.k., Polska, Warszawa.
- [9] Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant tabletki powlekane. Podmiot odpowiedzialny Eli Lilly Nederland B.V, Holandia, Utrecht.
- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH, Niemcy, Grenzach-Wyhlen.
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego Veklury 100mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences Ireland UC, Irlandia, Cork.
- [12] Lagevrio 200 mg, ulotka dołączona do opakowania: informacje dla pacjenta. Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dolme (UK) Limited, Londyn.
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxlovid 150 mg + 100 mg tabletki powlekane, Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia, Bruxelles
- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fevarin, 100 mg, tabletki powlekane, Podmiot odpowiedzialny: Mylan Healthcare Sp. z o.o., Polska, Warszawa.

- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, Podmiot odpowiedzialny: Swedish Orphan Biovitrum AB, Stockholm, Szwecja.
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Regkirona 60mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft, Budapeszt.
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH, Grenzach, Niemcy.
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xevudy 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Dublin, Irlandia.
- [19] Interakcje leków immunosupresyjnych — dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej? Jarosław Woroń, Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 2, 106–113, Via Medica, ISSN 1899–3338.
- [20] Marcin Siwek, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. Interakcje leków przeciwdepresyjnych w praktyce POZ.
- [21] Reis, Gilmar, et al. "Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial." *The Lancet Global Health* 10.1 (2022): e42-e51.