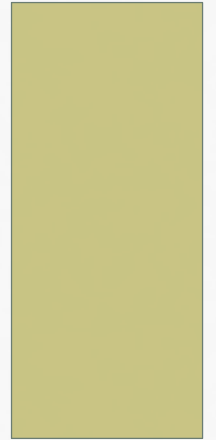


# ANTI-COVID-19 DRUGS

**DR FOROUZAN AHMADPOUR**  
**CLINICAL PHARMACIST**



# DRUGS LIST OF COVID-19

- Remdesivir
- Favipiravir
- Atazanavir
- Azitromycin
- Kaletra
- IVIG
- IFN- $\beta$
- Hydroxychloroquine

# ATAZANAVIR

- Reyataz, Atazor, Atavir®
- Cap: 100, 150, 200, 300
- Tab 300 mg Atazanavir+ 100 mg Ritonavir
- Tab 300 mg Atazanavir+100mg Cobicistat (Evotaz)
- Mechanism of action: Protease Inhibitor



### 1) TMPRSS2 Inhibition:

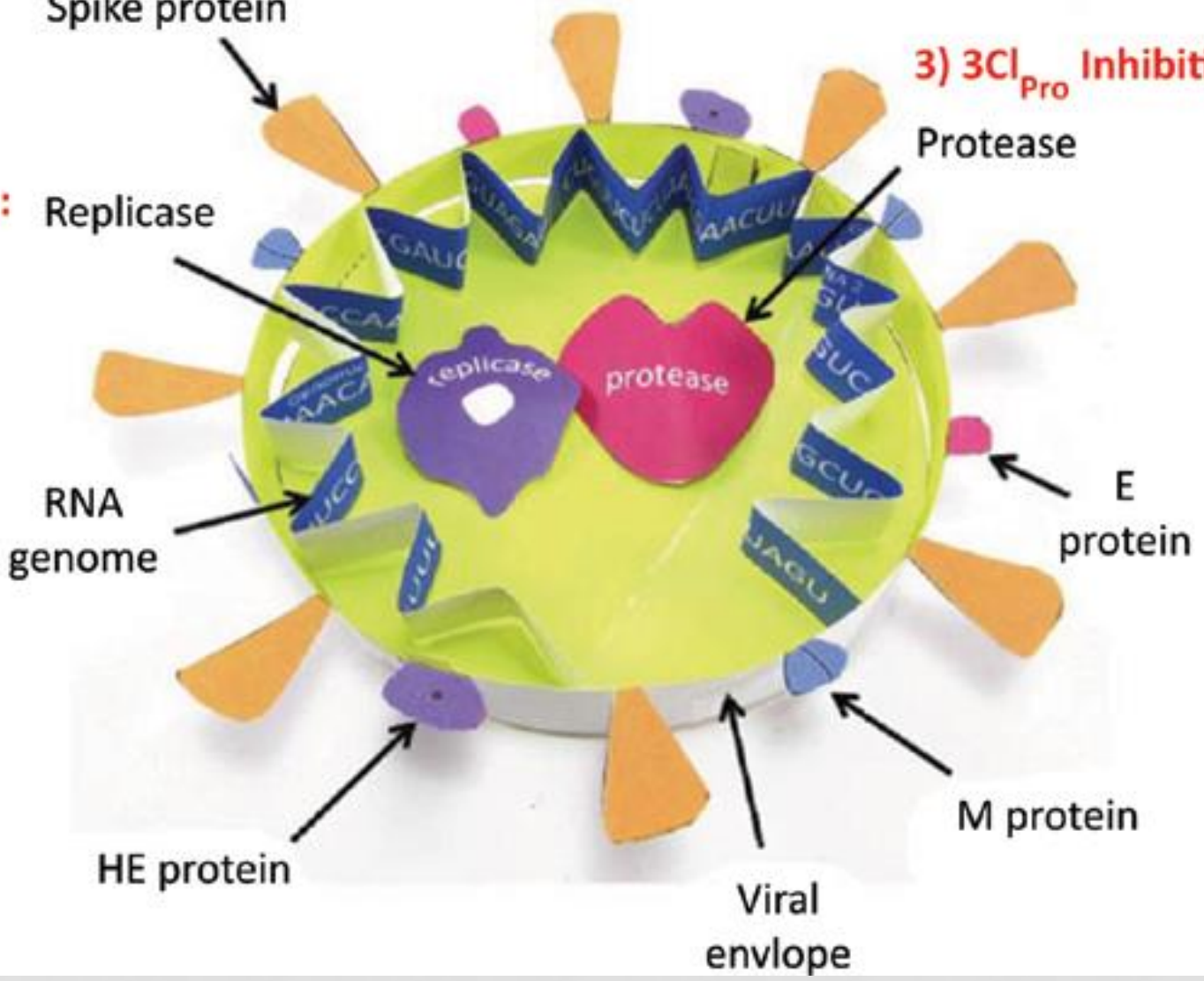
Spike protein

### 2) RdRp Inhibition:

Replicase

### 3) 3Cl<sub>pro</sub> Inhibition:

Protease



# MECHANISM OF ACTION

- ORF1 (Open Reading Frame 1)  (pp1b, pp1a)

3-chymotrypsin-like protease (3CL pro Mpro)

×



Atazanivir



Nsps

# DOSE AND DURATION

## **Adult:**

**One tab 300 mg Atazanavir+ 100 mg Ritonavir with food for 7-14 days. OR 400 mg Atazanavir with food for 7-14 days.**

## **Children:**

**≤14 kg=not recommended**

**15-34 kg= 200 mg Atazanavir+ 100 mg Ritonavir**

**≥35 kg= 300 mg Atazanavir+ 100 mg Ritonavir**

# DOSE ADJUSTMENT

- Not renal dose adjustment
- Tab 300 mg Atazanavir+ 100 mg Ritonavir not recommended in liver failure at any stage.
- Tab 300 mg Atazanavir not recommended in severe liver failure.

# مرور یافته های علمی

- Anand و همکاران در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ با استفاده مدل سازی های مولکولی انجام دادند، پیشنهاد کردند که مهارکننده های آنزیم پروتئاز 3CL ممکن است بتوانند در درمان SARS-CoV موثر باشند. با تکیه بر دلیل مذکور از داروهایی همچون آتازاناویر، ریتوناویر، نلفیناویر و لوپیناویر جهت درمان SARS-CoV استفاده شده است.
- در مطالعه ای که توسط Fintelman و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، داروی آتازاناویر هم به دلیل فراهمی زیستی بالاتر در ریه و هم به دلیل اتصال محکمتر به ناحیه ی فعال آنزیم پروتئاز SARS-CoV-2 نسبت به لوپیناویر، داروی مناسبتری جهت استفاده در بیماران مبتال به کووید-۱۹ بوده است. در این تحقیق مشاهده شد که داروی آتازاناویر در غلظت 10µM میتواند فعالیت آنزیم 3CL و در نتیجه تکثیر ویروس را در مصرف به تنهایی یا همراه با ریتوناویر مهار کند. سپس ارزیابی های دیگری نیز در شرایط *In vitro* با استفاده از مدل های تکثیر و عفونت زایی ویروسی، بر روی سه رده ی سلولی *vero cell* سلول های اپیتلیال ریوی انسانی و مونوسیت های اولیه ی انسانی انجام گردید و اثر مهارکنندگی داروی آتازاناویر بر فعالیت آنزیم تأیید شد. آتازاناویر از مرگ سلولی و تولید سایتوکاین های پیش التهابی در مونوسیت های آلوده به ویروس کرونا جلوگیری میکند. همچنین کاهش که در سطح 6-IL و α-TNF القا شده توسط ویروس ایجاد میشود، در مقایسه با دارویی مثل کلروکین که برای اثرات ضدویروسی و ضدالتهابی شناخته شده، بیشتر است و به همین دلیل این گروه تحقیقاتی استفاده از داروی آتازاناویر به تنهایی یا همراه با ریتوناویر را جهت مقابله به بیماری کووید-۱۹ پیشنهاد کرده اند.



## مرور یافته های علمی

- همچنین در مطالعاتی که توسط Squires و همکاران Murphy و همکاران و Cahn و همکاران انجام شد. مشخص گردید که داروی آتازاناویر نسبت به سایر داروهای مهارکننده آنزیم پروتئاز، عوارض جانبی کمتری دارد و دیس-لیپیدمی نیز ایجاد نمیکند و از همین روی استفاده از آن در بین داروهای این دسته ارجحیت دارد.
- در مطالعه ای که توسط رحمانی و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، اثربخشی و ایمنی داروی هیدروکسی کلروکین به علاوه ی آتازاناویر/ریتوناویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط و شدید، مورد ارزیابی قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که این ترکیب درمانی برای بیمارانی که درصد اشباع اکسیژن خون (SpO2) آنها بالاتر از ۹۰ درصد است میتواند کمک کننده باشد. ولی برای بیماران با درصد اشباع اکسیژن خون کمتر از ۹۰ درصد، کارایی چندانی ندارد.

# PHARMACOKINETIC

- Oral absorption of Atazanavir is dependent on the **acidic environment**
- Administered with food increase oral absorption.
- It is **also contraindicated** in combination with **proton pump inhibitors**.
- **Interval for at least 10** hours with neutralizing and reducing drugs Gastric acid secretion is recommended.
- Atazanavir has a **hepatic metabolism (CYP3A4)**
- Inhibitor of liver enzymes **CYP2C9, CYP3A4, UGT1A1 (DRUGS INTERACTION)**

# ADVERS EFFECT

- Incidence  $\geq 10\%$
  - Increased CPK
  - Increased Total bilirubin
  - Fever
  - Rash
  - Hypercholesterolemia
  - Nausea
  - Diarrhea
  - Cough
- Incidence 1-10%
  - Decreased neutrophils
  - Jaundice
  - Headache
  - Peripheral neuropathy
  - Vomiting
  - Dizziness
  - Myalgia
  - Abdominal pain
  - Depression

# ADVERS EFFECT

- Incidence <1
- New onset of diabetes
- Exacerbation of previous diabetes and hyperglycemia
- Prolongation of PR
- Pancreatitis
- Gallbladder disorders
- Gallstone and kidney stones formation

# USE IN PREGNANCY AND LACTATION

- Atazanavir has been evaluated in a limited number of women during pregnancy; Animal and human information available Atazanavir has not been shown to increase the risk of major birth defects. Also in pregnant women, Atazanavir should be taken with ritonavir.
- Atazanavir is excreted in human milk; However, there is no information on the effect of this drug on milk production
- It is recommended that the baby not be breastfed.

# DRUG INTERACTIONS

- Concomitant use with inducers CYP3A4 decreased effectiveness
  - Rifampin
  - Barbiturates
  - Phenytoin
  - Pioglitazone
  - Carbamazepine
  - Corticosteroids
- Atazanavir may increase the serum levels of the following drugs, lead to serious and even life-threatening complications (Concomitant use with CYP3A4 substrates:)
  - Irinotecan
  - Triazolam
  - Oral midazolam
  - Ergo products intrauterine
  - Lovastatin
  - Simvastatin
  - Ranolazine
  - Pimozide
  - Colchicine
  - Sildenafil

# CONTRAINDICATIONS:

- History of severe allergic reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme,
- In people with advanced kidney disease requiring hemodialysis, severe liver failure

# نکات قابل توصیه به بیمار

- پزشک، داروساز، پرستار و دندانپزشک خود را از مصرف این دارو آگاه سازید.
- با توجه به پتانسیل بالای تداخلات دارویی و احتمال عوارض جدی و مهم با آتازاناویر، با پزشک و یا داروساز خود در خصوص مصرف همزمان سایر داروهای خود (اعم از داروهای نسخه ای مکمل ها و ویتامین ها) حتماً مشورت کنید.
- قند خون خود را بر اساس توصیه پزشکتان پایش کنید. این دارو می تواند افزایش قند خون ایجاد کند.
- احتمال تغییر در فعالیت و اثربخشی فرآورده های هورمونی کنترل بارداری (مانند قرص های ضد بارداری خوراکی) وجود دارد. از روش های مطمئن تر برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید.
- اگر در طی دوران بارداری این دارو را مصرف کرده اید و نوزاد شما بعد از تولد دچار زردی چشم و پوست شده است، پزشک خود را آگاه سازید.
- دارو را همراه با غذا میل کنید.
- ۱ ساعت قبل یا ۲ ساعت پس از مصرف آتازاناویر، از فرآورده های آنتی اسید استفاده نکنید.
- در صورتی که داروهایی مانند اومپرازول، لانسوپرازول، پنتوپرازول، فاموتیدین، سایمتیدین و هم خانواده های آنها را مصرف می کنید، حتماً پزشک یا داروساز خود را در خصوص آگاهی از نحوه صحیح مصرف همزمان این داروها مطلع نمایید..



# AZITROMYCIN

- Tab and Cap 250, 500 mg
- Susp: 100, 200 mg
- Vial: 500 mg
  
- DOSE IN ADULT FOR COVID:
- 500 mg daily for 7-10 days.
  
- USE IN PREGNANCY AND LACTATION
- B category

## مکانیسم آنتی وایرالی آزیترومایسین:

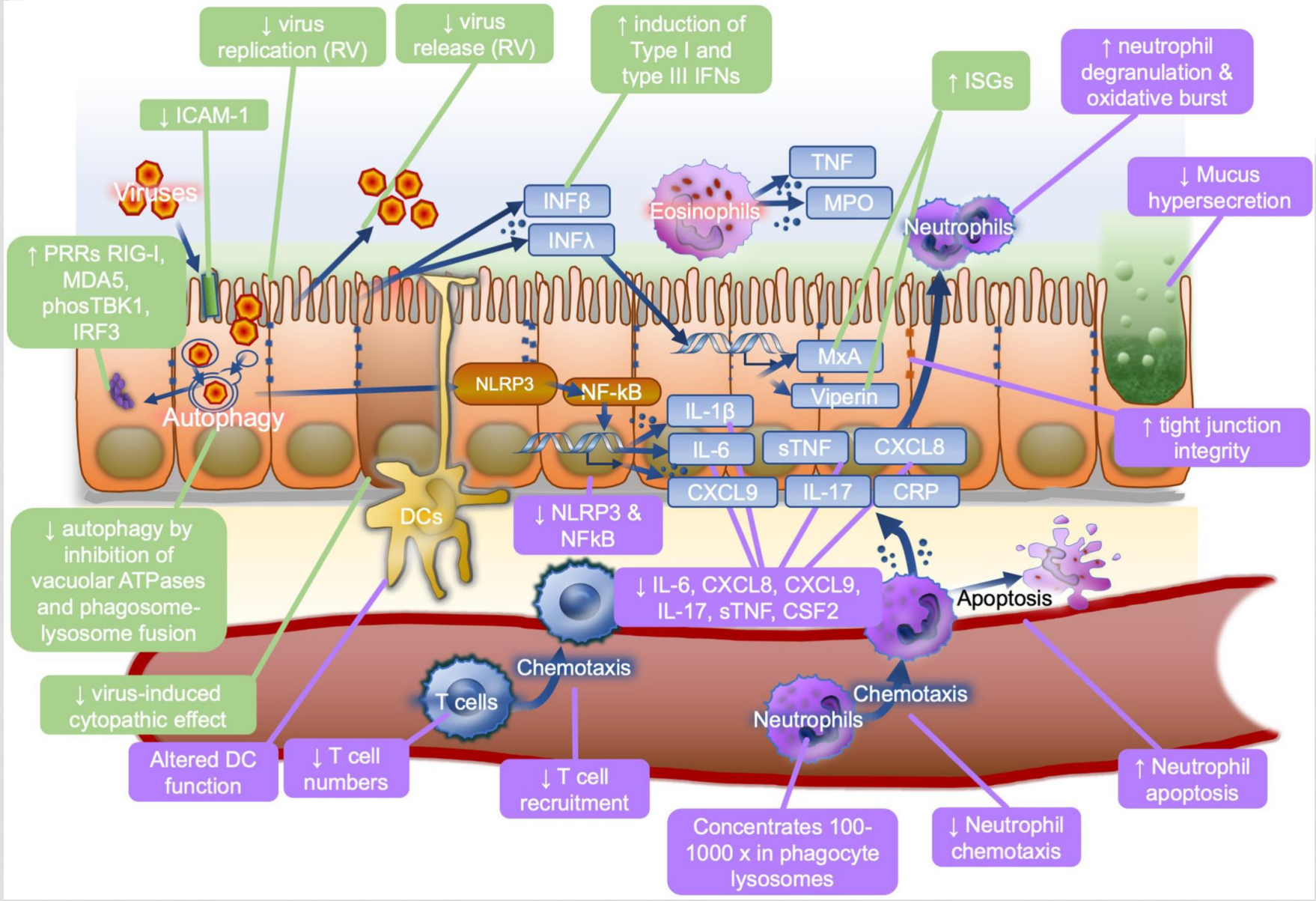
- ساختار فضایی آزیترومایسین به گونه ای است که قادر است به عنوان رسپتوری جهت اتصال یون های منیزیم، آهن و کلسیم با شارژ مثبت باشد. قبل از اتصال و اثر به RNA ویروس کوید ۱۹ ابتدا لازم است که دارو آزیترومایسین با عناصریونی مانند منیزیم باند شوند و کمپلکس اولیه آزیترومایسین-منیزیم شکل گیرد. سپس داروی هیدروکسی کلروکین به این کمپلکس اولیه باند شده و کمپلکس آزیترومایسین-کلسیم-هیدروکسی کلروکین آماده انتقال جهت اتصال به ادنین-اوراسیل رشته های RNA ویروس می باشد و استفاده از داروی آزیترومایسین سبب عملکرد بهتر داروی هیدروکسی کلروکین میگردد.

# شواهد استفاده از آزیترومايسين در کووید:

- آزیترومايسين در درمان ترکیبی با هیدروکسی کلروکین، در بیماران مبتلا به کرونا ویروس استفاده می‌گردد و مکانیسم آنها مهار همانندسازی RNA ویروس کووید ۱۹ است.
- آزیترومايسين جهت درمان عفونت ویروسی انتخابی و تایید شده نیست. اما در برخی مقالات گزارشی از تعدادی از بیمارستانها جهت درمان ترکیبی هیدروکسی کلروکین یا کلروکین با آزیترومايسين جهت درمان کووید ۱۹ وجود دارد. آزیترومايسين، سبب جلوگیری از عفونت شدید باکتریایی در بیماران می‌گردد و در طی مطالعه انجام شده بر روی تعدادی از بیماران کووید ۱۹ بیمارانی که به طور ترکیبی با هیدروکسی کلروکین و آزیترومايسين درمان شده اند یک هفته بعد از درمان در هیچ کدام از بیماران اثرات حاد تنفسی دیده نشده است.
- آزیترومايسين یک باز ضعیف میباشد و در داخل وزیکول های اندوزوم و لیزوزوم تجمع می یابد که میتواند افزایش دهنده ی PH باشد و همانندسازی ویروس را نیز محدود میکند. همچنین آزیترومايسين سبب القا بیان ژنهای رسپتورهای اینترفرونی می‌گردد که این اثر همانندسازی ویروسها را کاهش میدهد. به علاوه آزیترومايسين به طور مستقیم در سلول های اپیتلیال برونشیا ل جهت حفظ عملکرد و کاهش ترشح موکوز و تسهیل عملکرد ریوی عمل میکند.

## شواهد استفاده از آزیترومایسین در کووید:

- با توجه به این شواهد و شواهد بالینی دیده شده آزیترومایسین در ترکیب هیدروکسی کلروکین از طریق کاهش حجم ویروس در بدن، عمل می کند. اتصال ویروس کووید به CD 147 یا ACE موجود در سلول میزبان سبب تهاجم ویروسی می گردد. CD 147 رسپتور روی سلول های میزبان است که داروهایی که با آن باند می گردد و یا تکثیر آن را مهار می کند، میتوانند مهارکننده تهاجم ویروس در بین سلول های دیگر باشند. مطالعات پیشنهادکننده تاثیرات سودمند آزیترومایسین در کاهش لود ویروسی در بیماران بستری میباشد. که ممکن است آزیترومایسین در اتصال ویروس با رسپتور آن تداخل ایجاد می کند. همچنین آزیترومایسین کاهش دهنده بیان بعضی از متالوپروتئین ها (کاهش CD147) القاکننده پاسخ انتی وایرال در اپیتلیال برونش در عفونت با راینو ویروسها میباشد.



# PHARMACOKINETICS

- Creates high concentrations in the lungs, Leukocytes of polymorphonuclears, human skin fibroblasts and macrophages
- Half life 72h
- Food reduces the maximum plasma level and amount of drug absorption.
- ADVERS EFFECT:
- Diarrhea (main), increased LFT, Headache, Decreased hearing

# تداخلات دارویی:

- تداخلات دارویی بر اساس اهمیت:
- آلومینیوم و منیزیم موجود در داروهای آنتی اسید کاهش دهنده ی پیک پلاسمایی آزیترومایسین هستند حتما این دارو ها را حداقل با فاصله ی ۲ ساعت از داروی آزیترومایسین باید مصرف نمود.
- آزیترومایسین بدلیل مهار آنزیم های CYP می تواند با بسیاری از داروها تداخل و متابولیسم آنها را مهار و سطح پلاسمایی آنها را افزایش دهد و با توجه به نیمه عمر بالای آزیترومایسین و نفوذ داخل سلولی آن این تداخل می تواند طولانی مدت باشد. اگرچه میزان مهار آنزیمی آن کمتر از کلاریترومایسین و اریترومایسین می باشد با این وجود در برخی مواد این تداخلات اهمیت دارد. از جمله داروی دیگوکسین که افزایش دهنده سطح پلاسمایی دیگوکسین است و حتما باید با فاصله ی نزدیک مانیتور گردد.
- همچنین از مصرف همزمان آزیترومایسین با ارگوتامین ها باید خودداری شود.
- آزیترومایسین افزایش دهنده ی تاثیر فارماکولوژیک تریازولام است. و با احتیاط باید مصرف گردد.
- مصرف همزمان وارفارین با دیگر ماکرولیدها سبب افزایش PT میگردد اما با آزیترومایسین شواهدی دیده نشده است.
- غذا بر جذب ان تاثیرگذار است و جذب دارو را به نصف کاهش میدهد. دارو های آنتی اسید کاهش دهنده سطح پیک سرمی میباشدند
- در خصوص مصرف همزمان هیدروکسی کلروکین با آزیترومایسین برخی تداخلات فارماکوکینتیک مشاهده شده طوریکه ازیترومایسین باعث مهار متابولیسم هیدروکسی کلروکین و افزایش آثار آریتموژنیک هیدروکسی کلروکین و افزایش فاصله موج QT در الکتروکاردیوگرام می گردد و توصیه شده که بخصوص در بیماران قلبی این موضوع مورد توجه قرار گیرد.

# IVIG

- VIAL 5, 20 g

- دسته دارویی و مکانیسم اثر دارو

- از دسته ایمونوگلوبولین ها بوده و از نظر مکانیسم اثر به شرح زیر عمل می کند:

- حفاظت در برابر عفونت ها: ایمونوگلوبولین داخل رگی از طریق مکانیسم های نوترالیزاسیون، تحریک فاگوسیتوز و سایتوتوکسیسیتی وابسته به آنتی بادی در برابر طیف وسیعی از پاتوژن های میکروبی دارای نقش حفاظتی است. از این مکانیسم می توان در جهت کنترل عفونت های فرصت طلب در بیماران کووید- ۱۹ استفاده کرد.



# مهار فرایندهای التهابی و اتوایمیون

- مهار رسپتورهای FC بر روی فاگوسیت‌های کبد و طحال و کاهش تخریب وابسته به اتوآنتی بادی ها
- مهار تمایز و تکامل سلول های دندریتیک و کاهش پاسخ های ایمنی در جهت کنترل التهاب و واکنش های اتوایمیون
- کاهش زیرگروه های التهابی منوسیت ها CD14, CD16 و مهار تولید سایتوکاین های التهابی از این سلول ها
- مهار و نوترالیزاسیون سایتوکاین های التهابی
- مهار مولکول های چسپندگی لکوسیت ها و جلوگیری از اتصال آنها به اندوتلیال عروق
- مهار آپوپتوز وابسته به Fac و جلوگیری از تخریب بافتی
- القای رسپتورهای Fc-gamma-RIIB بر روی ماکروفاژها و کاهش تولید سایتوکاین های التهابی
- تدارک آنتی بادی های آنتی آدیوتایپ در جهت کلیرانس اتوآنتی بادی ها
- نوترالیزاسیون توکسین های التهابی میکروبی
- افزایش انحلال و کلیرانس رسوبات کمپلکس ایمنی و مهار اتصال اجزای فعال کمپلمان و جلوگیری از تشکیل کمپلکس حمله به غشا
- مهار و نوترالیزاسیون آنافیلاتوکسین ها به خصوص C3a و C5a از طریق بخش  $F(ab)_2$  آنتی بادی
- افزایش کلیرانس اتوآنتی بادی های IgG

## شواهد استفاده در کووید ۱۹

- در یک مطالعه گذشته نگر در چین در بیماران فاز شدید و بحرانی کووید ۱۹ بیمار بعد از بستری ۲۰ گرم در روز تجویز گردید. گروهی که در طی ۴۸ ساعت آغازین بستری در ICU مرگ و میر کمتر و طول مدت بستری کمتری داشتند.
- در مطالعه ای دیگر، درمان ترکیبی IVIG ۲۰ گرم در روز و ۱۶۰ میلی گرم کورتیکواستروئید دریافت کردند و با بهبودی همراه بود.

# DOSE

- DOSE:
- 25 g/day for 5 days.
  
- Use in pregnancy:
- Category C

# احتیاطات

- در بیماران دارای درجات مختلف نارسایی کلیه دفع پروتئین و هیپوناترمی ممکن است در اثر دریافت ایمونوگلوبولین ها افزایش یابد که باید توجه شود. همچنین در این بیماران دریافت مایعات وریدی و هیدراسیون کافی پیش از انفوزیون آن مانع از افزایش ویسکوزیتی دارو می شود.
- بیماران دارای عفونت باکتریایی باید قبل از دریافت دارو آنتی بیوتیک دریافت نمایند تا ریسک التهاب کاهش یابد..

# ADVERS EFFECT

- Incidence  $\geq 10\%$
  - Headache
  - Fatigue
  - Nausea
  - Fever and chills
  - Pain
  - Vomiting
- Incidence 1-10%
  - Diarrhea
  - Cough
  - Increase LDH
  - Decreased hematocrit
  - Increased total blood bilirubin

# PRECAUTIONS

Patients prone to acute renal dysfunction and renal failure

- Patients with varying degrees of renal failure
- Patients taking nephrotoxic drugs
- Diabetes mellitus
- Age over 65
- Sepsis

# KALETRA

- Tab LOPINAVIR/RITONAVIR  
200mg/50mg
- Tab LOPINAVIR/RITONAVIR  
133mg/33mg
- Ritonavir Boosting agent
- Mechanism of action: Protease Inhibitor (Type 1 aspartate protease)
- Reduce pathogenicity and infectivity



# DOSE, PHARMACOKINETIC

- Adult:
- Tab 400/100 lopinavir/ritonavir  
BD for 10-14 DAYS
- With or without food
- Has a hepatic metabolism  
(CYP3A4)
- DOSE adjustment in hepatic  
failure
- Not need in kidney failure
- **ADVERS EFFECT:**
- **Common side effects:**
- Diarrhea, nausea, vomiting,  
abdominal pain and anorexia
- Upper respiratory tract infection  
(fever, chills, cough, swollen  
lymph nodes)



# UNCOMMON SIDE EFFECTS

- Allergic reactions: hives and itching
- Pancreatitis: Importance in people with a history of pancreatitis
- Temporary increase in hepatic transaminases included
- Hepatitis
- Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia
- Insulin resistance and diabetes
- Prolongation of QT interval
- Bleeding (cutaneous hematoma and intra-articular bleeding)

# یافته های علمی در کووید

- برخی مطالعات مشاهده ای و invitro اثرات مثبت این دارو را در کاهش فعالیت ویروس و بهبود یافته های رادیولوژیک و پاتولوژیک بیماری نشان داده است. ولی این اثرات مفید، در دو کارآزمایی بالینی که در خصوص این دارو و مقایسه آن با درمان های رایج انجام شده است، دیده نشد.
- در مطالعه‌ای که توسط CAO و همکاران در سال ۲۰۰۰ بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ انجام شد. تجویز لوپیناویر+ریتوناویر در مقایسه با درمان استاندارد، در کاهش مرگ و میر، مدت زمان بستری و لود ویروس اثر مشخصی نداشت. همچنین در کارآزمایی بالینی که نتایج آن اخیراً به چاپ رسیده است مشاهده شد که اضافه کردن این دارو با دوز ۴۰۰ میلی گرم به درمان استاندارد تاثیر معناداری بر کاهش مرگ و میر، مدت زمان بستری و کم کردن شانس استفاده از تنفس مصنوعی نداشته است. در این مطالعه، بیش از ۱۶۰۰ بیمار بیمار در گروه دریافت کننده لوپیناویر+ریتوناویر بعلاوه درمان استاندارد و بیش از ۳۴۰۰ بیمار در گروه دریافت کننده رژیم استاندارد قرار گرفتند. طول درمان نیز ۱۰ روز بوده است.

# تداخلات دارویی:

- کلاریترومایسین: نیاز به کاهش دوز این دارو در نارسائی کلیه
- مسدود کننده انتخابی آلفا (مانند آلفوزوسین): نیاز به کاهش دوز این دارو (سرگیجه و سنکوپ)
- در صورت مصرف با برخی داروهای استنشاقی برای درمان مشکلات تنفسی (مانند سالمترو): سبب تورم صورت، تب، گلودرد
- سیزاپراید، پیموزاید، پروپانفون، فلکائینید: ممنوع (آریتمیهای قلبی)
- آمیودارون، لیدوکائین، کینیدین، هیدروکسی کلروکین، فلوروکینولونها: افزایش فاصله QT
- در صورت مصرف با پروپرانولول، سوتالول، وراپامیل، اسمولول: افزایش فاصله PR
- در صورت مصرف با مهارکنندههای فسفودیاستراز (سیلدنافیل، واردنافیل): هیپوتانسیون، سینکوپ، پریاپیسم و تغییرات بینایی
- در صورت مصرف با وارفارین: نیاز به کنترل مکرر INR
- در صورت مصرف با مشتقات ارگوت (مانند ارگوتامین، ارگونوین، ...): ممنوع (سمیت حاد ارگوت شامل وازواسپاسم و ایسکمی اندامها)
- در صورت مصرف با آزولها (کتوکونازول،...): نیاز به کاهش دوز

# تداخلات دارویی

- کلشیسین: نیاز به کاهش دوز این دارو در صورت داشتن مشکلات کلیوی و کبدی
- ریواروکسابان: ممنوع (افزایش ریسک خونریزی)
- بنزودیازپینها (مانند میدازولام، دیازپام، تریازولام): ممنوع (آرامبخشی طولانی و تضعیف تنفس)
- در صورت مصرف با برخی از داروهای استاتین (لوواستاتین، سیمواستاتین): افزایش پتانسیل میوپاتی همچون رابدومیولیز

# CONTRAINDICATIONS

- Sensitivity to any of the components of the drug (lupinavir, ...)
- Severe liver failure
- Concomitant use with drugs such as flecainide, propafenone, dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methyl ergonovine, Pimozide, midazolam, cisapride, triazolam, alfuzosin, rifampin, lorazepam, simvastatin, lovastatin, sildenafil

# MONITORING

- Cr
- ALT
- AST
- QT
- PR
- Mg
- K

# HYDROXYCHLOROQUINE

- Tab 200 mg

- کلروکین/هیدروکسی کلروکین داروهای بازی ضعیفی هستند که باعث افزایش PH اندوزومال و مهار ادغام ویروس و سلول میزبان می شود. همچنین باعث مهار گلیکوزیلاسیون گیرنده ACE2 سلولی می شوند که میتواند در اتصال ویروس به گیرنده نقش داشته باشد.

- در محیط آزمایشگاهی این دارو انتقال ویروس آندوزوم های تازه تشکیل شده به اندولیزوزوم ها که برای آزادسازی ژنوم ویروس لازم است را بلوک می کنند.

# DOSE

- 400 mg bd at first day then 200 mg bd for 5-10 days

- مصرف کلروکین و هیدروکسی کلروکین در کودکان و زنان باردار نسبتاً ایمن است و در شیردهی هم قابل استفاده می باشد.
- تغییری در دوز کلروکین یا هیدروکسی کلروکین در دوران بارداری لازم نیست.
- مصرف کوتاه مدت دارو در نارسایی کلیوی نیازی به تعدیل دوز ندارد.
- مصرف کوتاه مدت دارو در نارسایی کبدی نیازی به تعدیل دوز ندارد.



## عوارض جانبی:

- طولانی شدن QT (شایعترین) تورساده پوینت، آریتمی بطنی، اختلالات هدایتی و ایست قلبی. در صورت مصرف کلروکین یا هیدروکسی کلروکین، کلینیسین ها باید بیمار را از نظر عوارض جانبی و بخصوص طولانی شدن فاصله مانیتور بکنند.
- مصرف همزمان داروهایی که دارای ریسک متوسط تا بالای طولانی شدن QT تنها در صورتی باید مصرف شوند که استفاده اش ضروری باشد.
- ترکیب هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین با طولانی شدن QT همراه است و تنها با مانیتور کردن بیماران مصرف همزمان صورت گیرد.
- الکتروکاردیوگرام پایه و پیگیری درمان، زمانیکه تداخلات دارویی بالقوه با داروهای مورد مصرف همزمان (مانند آزیترومایسین) یا بیماری قلبی زمینه ای دارند توصیه میشود.

## عوارض جانبی

- نسبت ریسک/سودمندی بایستی برای بیماران با بیماری قلبی، سابقه آریتمی بطنی، برادی کاردی (کمتر از ۵۰ ضربه)، هیپوکالمی اصلاح نشده و یا هیپومنیزیمی مورد ارزیابی قرار بگیرد.

جدول تخمین ریسک بروز QTc prolongation ناشی از دارو که میتوان جهت تجویز کلروکین/هیدروکسی کلروکین از آن

استفاده کرد:

مشخصات	نمره
سن بیشتر/مساوی 68 سال	1
جنس مونث	1
مصرف همزمان دیورتیک لوپ	1
سطح سرمی پتاسیم کمتر/ مساوی 3.5 mEq/L	2
QTc ابتدایی بیشتر/مساوی 450 میلی ثانیه	2
انفاکتوس حاد میوکارد (30 روز اخیر)	2
سپسیس	3
نارسایی قلبی با کسر تخلیه کمتر از 40 درصد	3
مصرف یک یا بیشتر از یک دارو که می تواند منجر به طولانی شدن QTc شود	3

✓ بر اساس جدول فوق امتیاز مساوی/کمتر از 6 بعنوان کم خطر (احتمال وقوع 15٪) - بین 7-10 بعنوان خطر متوسط

(احتمال وقوع 37٪) - مساوی/بالای 11 بعنوان خطر بالا (احتمال وقوع 73٪) در نظر گرفته می شود

✓ اگر امتیاز مساوی/بالای 11 باشد **نباید** کلروکین/هیدروکسی کلروکین را تجویز کرد

✓ اگر QTc ابتدایی/پایه بیشتر/مساوی 500 میلی ثانیه باشد کلروکین/هیدروکسی کلروکین را **نباید** تجویز کرد

# سایر عوارض جانبی

- تهوع، استفراغ، درد شکم، سردرد، بی اشتها، اسهال
- کهیر، حساسیت به نور، خارش (در افراد با پوست تیره شایع است)
- ناپایداری عاطفی، وزوز گوش، سرگیجه
- هیپوگلیسمی
- واکنش های نادر شامل همولیز در افراد با کمبود G6PD نقص شنوایی، کنفوزیون، سایکوز، تشنج،
- آگرانولوسیتوز ، درماتیت پوسته دهنده، ریزش مو، سفیدی مو، هیپوتانسیون و تغییرات الکتروکاردیوگرام
- تغییر رنگ بستر ناخن و غشاهای مخاطی
- هپاتیت/افزایش آنزیم های کبدی/هیپر بیلیروبینمی
- مت هموگلوبینمی
- اتوتوکسیسیته و رتینوپاتی غیر قابل برگشت میتواند ناشی از دوز های روزانه بالا (بیش از ۲۵۰ میلی گرم) کلروکین یا هیدروکسی کلروکین، که منجر به توتال دوز تجمعی بیش از ۱ گرم بر کیلوگرم بشود، ایجاد شود.
- رتینوپاتی، با تجمع دارو در بافتهای حاوی ملانین مرتبط بوده و با دوز های ۲۵۰ میلی گرم یا کمتر قابل اجتناب است.
- به ندرت اختلالات روان شناختی شامل خودکشی میتواند مرتبط با مصرف بیش از حد دارو باشد.

## موارد احتیاط / منع مصرف

- در صورت وجود بیماری پیشرفته کبدی، گوارشی، نورولوژیکی، اختلالات خونی، الکلیسم و کمبود G6PD ممنوع است.
- برای درمان افراد با تشنج، میاستنی گراویس، پسوریازیس، پورفیریا، اختلالات بینایی، سابقه حساسیت به دارو و میوپاتی توصیه نمی شود.

تداخلات دارویی:

اثرات	داروهایی که باعث طولانی شدن QT می شوند
<p>دارای اثرات سینرژیست/تجمعی بر طولانی شدن QT- افزایش احتمال آریتمی و مرگ</p>	<p>ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین، آزیترومایسین)</p>
	<p>کیتولون ها (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین)</p>
	<p>ضد آریتمی ها (آمیودارون، سوتالول)</p>
	<p>ضد قارچ ها (کتوکونازول، فلوکونازول، وریکونازول)</p>
	<p>ضد افسردگی ها (آمی تریپلین، کلومیپرامین، ایمی پرامین، سیتالوپرام، دوکسپین، فلوکستین)</p>
	<p>ضد تهوع واستفراغ ها (اوندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون)</p> <p>هیدروکسی زین، متادون، سولیفتاسین، تولترودین، ترفتادین، هالوپریدول، کلروپرومازین، کوئیتیاپین، ریسپریدون، دونیزیل، بوپرنورفین، فلوفتازین، ایوابرادین</p>
<p>هیدروکسی زین، متادون، سولیفتاسین، تولترودین، ترفتادین، هالوپریدول، کلروپرومازین، کوئیتیاپین، ریسپریدون، دونیزیل، بوپرنورفین، فلوفتازین، ایوابرادین</p>	

	داورهایی که آنزیم سیتوکروم P450 را مهار میکنند
افزایش غلظت کلروکین/هیدروکسی کلروکین و احتمال سمیت	سایمتیدین
	دیلتiazم و وراپامیل
	فلوکستین، پاروکستین
	مترونیدازول
	داورهایی که از طریق Pgp حذف می شوند (کلروکین/هیدروکسی کلروکین Pgp را مهار میکنند)
افزایش سطح سرمی دیگلوکسین و سیکلوسپورین- نیازمند مانیتورینگ دقیق	دیگلوکسین
	سیکلوسپورین
	داورهایی که با متابولیسم کلروکین/هیدروکسی کلروکین رقابت می کنند
فراهمی زیستی متوپرولول را افزایش می دهد	متوپرولول
احتمال رتیتوپاتی و آریتمی را افزایش می دهد	تاموکسیفن
جذب متوترکسات را کاهش میدهد- سمیت کبدی متوترکسات را کاهش میدهد	متوترکسات

<p>جذب کلروکین/هیدروکسی کلروکین را کاهش میدهد- بین مصرف این داروها با کلروکین/هیدروکسی کلروکین 4 ساعت فاصله باشد</p>	<p>داروهایی که جذب کلروکین/هیدروکسی کلروکین را کاهش میدهند</p> <p>آنتی اسیدهای حاوی کلسیم و منیزیم، کاتولین</p>
<p>انسولین و داروهای ضد دیابت (کاهش دوز این داروها لازم است)</p>	<p>داروهایی که کلروکین اثرات آنها را افزایش میدهد</p>
<p>اثرات ضد تشنج ها کاهش می یابد.</p> <p>فراهمی زیستی آمپی سیلین را کاهش می دهد (2 ساعت بین مصرف این داروها فاصله باشد).</p>	<p>کاهش اثر/فراهمی زیستی داروها توسط کلروکین</p>

کلروکین و هیدروکسی کلروکین فعالیت ضد ویروسی remdesivir را کاهش می دهد. تجویز همزمان این داروها

توصیه نمی شود.



# نکات پرستاری/مراقبتی

- مانیتور الکتروکاردیوگرام علایم و نشانه های کاردیومیوپاتی، گلوکز خون (اگر علایم هیپوگلیسمی اتفاق بیفتد)
- CBC (با شمارش تفریقی) در ابتدای درمان و نیز بصورت دوره ای
- در بیماران با خطر تورساده دیوئنت، مانیتور ECG در ابتدای درمان و نیز بصورت دوره ای جهت ارزیابی طولانی شدن QT
- ارزیابی دوره ای عملکرد عصبی-عضلانی در صورت مصرف طولانی مدت
- پیش از شروع مصرف دارو معاینه چشمی و اطمینان از صحت عملکرد شبکیه و مانیتور تغییرات بینایی
- ارزیابی پایه ای عملکرد کبدی و کلیوی
- مصرف دارو همراه غذا موجب کاهش عوارض گوارشی می شود.
- امکان تغییر رنگ ادرار به زرد تیره یا قهوه ای و تغییر رنگ بستر ناخن و مخاطات وجود دارد.
- دوز فراموش شده در اولین فرصت باید مصرف شود و اگر برنامه مصرف دارو بیش از یک بار در روز است، در صورتی که یک ساعت از زمان مصرف اصلی سپری نشده باشد باید دارو مصرف گردد.

# FAVIPIRAVIR

- Tab 200 mg
- Pyrazine analog
- Virostatic
- RNA polymerase inhibitor

# مقدار مصرف

## مقدار مصرف :

براساس شواهد موجود دوز بهینه و مدت درمان مشخص نیست. اما اطلاعات محدود دوز ذیل را پیشنهاد می کنند:

دوزدارو در بزرگسالان 1600 میلی گرم دو بار در روز برای روز اول و سپس 600 میلی گرم دو بار در روز به مدت 7 تا 14 روز است.

البته مطالعات کارآزمایی بالینی متعدد انجام گرفته هر یک دوزاژ خاصی را برای تجویز فابوپیراویر در نظر گرفته و پیشنهاد کرده اند که در بخش " شواهد استفاده در کووید " به آن ها اشاره گردیده است.

# موارد احتیاطات

## مصرف در دوران بارداری و شیردهی :

شواهدی وجود دارد که فلوپیراویل دارای پتانسیل تراژونیک و سمیت رویانی است. روش های موثر پیشگیری از بارداری در طی 7 روز پس از پایان درمان، باید به مردانی که این روش درمانی را دریافت کرده اند، آموزش داده شود. قبل از اینکه فلوپیراویل به زنان در ستین باروری تجویز شود ، ضروری است که بارداری را با آزمایش بارداری منفی در ادرار متغی کنید.

## مصرف در بیماری های خاص :

با توجه به شواهد موجود توصیه می گردد که در افراد مبتلا به نارسایی های کلیوی و نقرس با احتیاطات لازم تجویز گردد. در نارسایی شدید کلیوی و کبدی متع مصرف دارد.

# عوارض جانبی

## عوارض جانبی با درصد شیوع و اهمیت

واکنش‌های جانبی در حدود 20٪ از بیمارانی که فاویپیراویر با دوز کمتر از میزان مجاز COVID-19 دریافت کرده اند، مشاهده شده است. این عوارض نسبتاً جزئی بوده و در 5٪ از شرکت کنندگان شامل افزایش اسید اوریک بدون تظاهر بالینی و اسهال و در 2٪ از شرکت کنندگان تعداد نوتروفیل ها و ترانس آمیناز را کاهش داده است. یک مطالعه نشان داده که علائم روانپزشکی همراه با فاویپیراویر است. شواهد متناقضی از اثر فاویپیراویر در طولانی شدن QTc گزارش شده است. جدول زیر برخی عوارض جانبی ناشی از داروی فاویپیراویر را نشان می دهد.

# تداخلات

مصرف همزمان با واکسن زنده ضعیف شده آنفلوآنزا توصیه نمی شود. بایستی 48 ساعت قبل از تجویز واکسن زنده قطع و تا 2 هفته بعد از آن شروع نشود.

پیرازیتامید: مصرف همزمان پیرازیتامید با فاویپیراویر باعث افزایش سطح اسید اوریک می شود. نظارت منظم بر سطح اسید اوریک هنگامی که این داروها با هم استفاده می شوند اجباری است.

رپاگلیتاید: فاویپیراویر متابولیسم رپاگلیتاید را از طریق مسیر CYP2C8 مهار می کند ، بنابراین پتانسیل آن را برای ایجاد سمیت (هیپوگلیسمی، سردرد، افزایش بروز عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی و غیره) افزایش می دهد. استفاده همزمان با احتیاط توصیه می شود.

تثوفیلین: تثوفیلین سطح خون فاویپیراویر را افزایش می دهد و ممکن است واکنش های جانبی به فاویپیراویر رخ دهد.

آسیکلوویر: آسیکلوویر ممکن است تبدیل فاویپیراویر به قسمت فعال را به تأخیر بیندازد ، بنابراین اثر ضد ویروسی آن کاهش می یابد.

# نکات کاربردی

## اثر بر آزمایشات تشخیصی

شواهدی وجود ندارد

## موارد احتیاط مصرف :

در بیماران مبتلا به نقرس و سابقه اختلال متابولیسم اسیداوریک احتیاط شود.

## موارد منع مصرف :

در بارداری و شیردهی، نارسایی شدید کلیوی و کبدی، آلرژی به هرکدام از ترکیبات فرآورده منع دارد.

## نکات قابل توصیه به بیمار :

شواهدی وجود ندارد

## نکات پرستاری :

شواهدی وجود ندارد

# اینترفرون

- اینترفرون-بتا سیتوکین های قوی هستند که دارای فعالیت های ضد ویروسی، تعدیل کننده سیستم ایمنی و ضد تکثیر هستند.
- سه کلاس عمده IFN های انسانی با فعالیت ضد ویروسی قابل توجه  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  هستند.
- $IFN\beta$  یک پلی پپتید است که به طور معمول توسط فیبروبلاست ها تولید می شود، هدف طبیعی آن احتمالاً به عنوان یک اثر پاسخ ضد ویروسی است. و اثرات ایمنی متعددی دارد، از جمله سرکوب تولید آنتی (مدولاسیون سیتوکین) به عنوان مثال افزایش اینترلوکین ۱۰ در حالی که عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱ را کاهش می دهد. مهار ارائه آنتی ژن، تکثیر سلول و تمایز و مهاجرت
- اینترفرون بتا طبیعی در پاسخ به تهاجم ویروسی و سایر القا کنندگان بیولوژیک تولید می شود. از دو نوع اینترفرون بتا به طور بالینی استفاده می شود: اینترفرون بتا یک-ا (آوونکس، ربیف) و اینترفرون بتا یک-ب (بتاسرون، اکستاویا).
- اینترفرون بتا یک-آ حاوی ۱۶۶ اسید آمینه به علاوه گلیکوپروتئین ها است و از نظر محتوای اسیدهای آمینه با اینترفرون بتا طبیعی انسان یکسان است



# دوز مصرف

- اینترفرون بتا-یک-آ

44 میکروگرم زیرجلدی 3بار در هفته برای مرس<sup>9</sup>

مدت زمان کووید-19 ناشناخته است

- اینترفرون بتا-یک-ب

8میلیون واحد یک روز در میان، تا 7 روز در کل برای کووید-19

- داده های کافی برای توصیه به استفاده یا عدم استفاده از اینترفرون بتا برای درمان زودرس (یعنی کمتر از 7 روز از شروع

علائم) کووید-19 خفیف و متوسط وجود ندارد.

# احتیاطات مصرف

## مصرف در افراد مسن

موردی گزارش نشده است

## مصرف در دوران بارداری و شیردهی

گروه C. تجزیه و تحلیل داده ها از چندین ثبت بزرگ بارداری ارتباط بین قرار گرفتن در معرض ایتترفرون بتا-یک-ب قبل از بارداری یا در دوران بارداری و افزایش خطر ابتلا به نتایج نامطلوب هنگام تولد (به عنوان مثال ، سقط خود به خودی ، ناهنجاری مادرزادی)<sup>13,14</sup> و وزن، قد یا دور سر وجود ندارد<sup>15</sup>.

## مصرف در بیماری های خاص

در بیمارانی که سو مصرف الککل دارند، در افرادی که بیماری کبدی فعال دارند یا سابقه بیماری کبدی دارند و در افرادی که داروهای مصرف می کنند که باعث آسیب کبدی یا سرکوب مغز استخوان می شود، با احتیاط مصرف شود.

# عوارض جانبی

## عوارض جانبی

اینترفرون بتا به طور کلی خوب تحمل می شود، اگرچه عوارض جانبی شایع است. آنها نسبتاً ایمن هستند. خستگی مهمترین عارضه جانبی آنهاست. در بعضی از بیماران علائم گل مزه، حالت تهوع، کمی اختلال در عملکرد کبد یا تیروئید، کاهش وزن، افزایش ترانس آمینازها، اختلال در خلق و خوی مشاهده می شود و تشنج نیز بندرت اتفاق می افتد.

# عوارض جانبی

- لکوپتی، نوتروپتی ، ترومبوسیتوپتی، لتفوپتی
- ناهنجاری های عملکرد کبد (ALT> AST)
- واکنش محل تزریق
- سردرد
- هایپرتونی
- درد
- راش
- بدتر شدن افسردگی
- القا خود ایمنی

## واکنش های شبیه آنفولانزا

- واکنش های شبیه آنفولانزا اغلب رخ می دهد. علائم شامل سردرد، تب، لرز، ضعف، درد عضلانی و سفتی است. خوشبختانه با وجود ادامه استفاده از اینترفرون بتا این موارد با گذشت زمان کاهش می یابد. علائم را می توان با (1) شروع با دوز کم و سپس کند کردن تیتراسیون تا دوز کامل و (2) دادن داروی ضد درد و تب بر (به عنوان مثال استامینوفن، ایبوپروفن یا داروی ضد التهاب غیر استروئیدی) به حداقل رساند.

# عوارض جانبی

## سمیت کبدی

ایتترفرون بتا می تواند به کبد آسیب برساند. به طور معمول باعث افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی در گردش خون می شود. به ندرت بیماران دچار هپاتیت یا حتی نارسایی کبدی می شوند. برای کنترل سمیت کبدی آزمایشات عملکرد کبد (LFT) باید در ابتدا، 1 ماه بعد، سپس هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن انجام شود. اگر LFT ها آسیب کبدی قابل توجهی را نشان دهند کاهش موقتی دوز یا قطع درمان توصیه می شود. هنگامی که عملکرد کبد به حالت عادی بازگشت درمان می تواند از سر گرفته شود اما نظارت دقیق لازم است. در بیماران با سو مصرف الکل، استفاده از داروهای هپاتوتوکسیک یا بیماری کبدی فعال یا سابقه بیماری کبد، باید با احتیاط از ایتترفرون بتا استفاده شود.

# عوارض دارویی

## واکنش محل تزریق

تزریق زیر جلدی **Rebif** یا **Betaseron** می تواند باعث درد، اریتم (قرمزی)، بثورات ماکولوپاپولار یا وزیکولار و خارش شود. اقدامات فیزیکی برای کاهش ناراحتی شامل چرخاندن محل تزریق، استفاده از یخ (به طور مختصر) قبل و بعد از تزریق و استفاده از کمپرس گرم و مرطوب پس از تزریق است. دیفن هیدرامین خوراکی یا هیدروکورتیزون موضعی می تواند خارش مداوم و اریتم را کاهش دهد. با این حال به دلیل خطر آسیب پوستی باید از استفاده مداوم از هیدروکورتیزون موضعی اجتناب شود. به ندرت تزریق زیرجلدی بتاسرون، اکستاویا یا **Rebif** باعث نکروز موضعی شده است. تزریق عضلانی **Avonex** می تواند باعث ناراحتی و کبودی شود.

## افسردگی

اینترفرون بتا ممکن است افسردگی را تقویت یا تشدید کند. برخی از بیماران ممکن است افکار خودکشی را تجربه کنند و حتی اقدام به خودکشی کنند.

## آنتی بادی های خنثی کننده

مانند سایر پروتئین های خارجی، اینترفرون بتا به خصوص فراورده های نوع یک-بی، ایمنی زا است و از این رو می تواند تولید آنتی بادی علیه خود را تحریک کند. این آنتی بادی های خنثی کننده در تیتراهای کافی بالا می توانند تقریباً در یک سوم بیماران اثربخشی بالینی را کاهش دهند.

# تداخلات دارویی

## تداخلات دارویی

به نظر می رسد عفونت های ویروسی شاید در نتیجه القای اینترفرون سیتوکروم های کبدی P-450 را مهار می کنند. بنابراین بیماری که بالاترین غلظت پلاسمایی محدوده درمانی دارویی را دریافت می کند می تواند به طور ناگهانی علائم مسمومیت دارویی را هنگام عفونت ویروسی نشان دهد.

هنگام ترکیب اینترفرون بتا با سایر داروهایی که می توانند مغز استخوان را سرکوب کرده یا باعث آسیب کبدی شوند احتیاط کنید.

جدی ترین تداخلات دارویی با اینترفرون ها عبارتند از: احتمال سمیت اضافی با استفاده همزمان از سایر تعدیل کننده های سیستم ایمنی و عوامل شیمی درمانی.

### اثر بر آزمایشات تشخیصی

این دارو باعث افزایش ALT و سطح بیلی روبین می شود. احتمال کاهش WBC و تعداد نوتروفیل ها نیز با مصرف این دارو وجود دارد.

### موارد احتیاط مصرف

در ستین باروری با احتیاط مصرف شود. با احتیاط با سایر عوامل کبدی سمی استفاده کنید. اگر  $ALT > 5$  برابر ALN بود دوز مصرفی را کاهش دهید.

### موارد منع مصرف

در بیماران با سابقه حساسیت به آلبومین انسانی و اینترفرون بتا و خانم های باردار



# نکات پرستاری

## نکات قابل توصیه به بیمار و نکات پرستاری

واکتش های شبیه آنفولانزا. واکتش های شبیه آنفولانزا (سردرد، تب، لرز، ضعف، درد عضلانی، سفتی) در اوایل درمان شایع است اما بعداً کاهش می یابد. برای به حداقل رساندن علائم، درمان را با دوزهای کم شروع کنید و سپس به آرامی و با دوزهای کامل تیترا کنید. به بیماران اطلاع دهید که با مصرف داروی ضد درد-تب بر (مثلاً استامینوفن، ایبوپروفن یا داروی ضد التهاب غیر استروئیدی) می توان علائم را کاهش داد.

سمیت کبدی. اینترفرون بتا می تواند باعث آسیب کبدی شود. برای کنترل سمیت کبدی، LFTها را در ابتدا، 1 ماه بعد، سپس هر 3 ماه به مدت 1 سال و هر 6 ماه پس از آن اندازه گیری کنید. اگر LFTها صدمه قابل توجهی را نشان دهند، باید اینترفرون با دوز کمتری مصرف شود یا قطع شود. وقتی عملکرد کبد به حالت عادی بازگشت، درمان می تواند با نظارت دقیق از سر گرفته شود.

# رمدسیویر

- Vial 100 mg

## دسته دارویی و مکانیسم اثر:

رمدسیویر یک آنالوگ آدنوزین است که دارای فعالیت ضد ویروسی گسترده ای علیه چندین ویروس مانند ویروس استسیشیال تنفسی، ویروس Nipah، ویروس ابولا (EBOV)، سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و سندرم حاد تنفسی Coronavirus-1 (SARS-CoV-1) می باشد. رمدسیویر یک پیش دارو است که پس از ورود به سلولها تبدیل به نوکلئوزید تری فسفات (فرم فعال) می شود و در زنجیره RNA توسط RNA Polymerase ویروس رقابت می کند و سبب تاخیر تکمیل RNA ویروس شده و در نتیجه مانع سنتز ویروس می شود.

# دوز مصرفی

مقدار مصرف:

دوز دارو در بزرگسالان و بچه‌های با وزن  $\leq 40\text{kg}$

1. برای بیماران نیازمند تهویه مکانیکی و یا ECMO:

لودینگ دوز 200 میلی‌گرم روز اول و سپس روزانه 100 میلی‌گرم برای 9 روز (جمعاً 10 روز درمان)

2. برای بیماران که نیاز به تهویه مکانیکی و یا اکمو ندارند: دوز 200 میلی‌گرم روز اول و سپس روزانه 100 میلی‌گرم

برای 4 روز (جمعاً 5 روز). در صورتی که بهبودی بالینی حاصل نشود درمان می‌توان 5 روز دیگر ادامه داد.

# تنظیم دوز کبدی و کلیوی

## بیماران کلیوی

بیماران با eGFR بزرگتر یا مساوی با 30 میلی لیتر در دقیقه رمدسیویر را برای درمان COVID-19 بدون تنظیم دوز دریافت کرده اند. ایمنی و اثربخشی رمدسیویر در بیماران با اختلال شدید کلیه یا ESRD ارزیابی نشده است. رمدسیویر در بیماران بزرگسال و اطفال (بیشتر از 28 روز) با eGFR کمتر از 30 میلی لیتر در دقیقه یا در نوزادان کامل (حداقل 7 تا کمتر از 28 روز) با کراتینین سرم بیشتر یا مساوی 1 میلی گرم در دسی لیتر است توصیه نمی شود مگر اینکه سود بالقوه بیشتر از خطر احتمالی باشد.

بیماران بزرگسال و اطفال (بیشتر از 28 روز سن) باید دارای eGFR تعیین شده و نوزادان (حداقل 7 روز تا کمتر از 28 روزگی) باید کراتینین سرم قبل از تعیین دوز و همچنین روزانه هنگام دریافت رمدسیویر تعیین شود.

## دوز دارو در نارسایی کبدی:

1. اینکه دارو در نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد یا نه هنوز مشخص نیست.
2. در بیمارانی که قبل از شروع دارو  $ALT \geq 5ULN$  دارند نباید دارو شروع شود.
3. در صورتی که حین درمان  $ALT \geq 5ULN$  و یا افزایش ALT با علائم و نشانه‌های التهاب کبد یا افزایش بیلی‌روبین کونژوگه، ALK یا INR همراه باشد، دارو باید قطع گردد.

# احتیاطات و عوارض جانبی

## زنان باردار

رمدسیویر فقط در صورت استفاده از مزایای بالقوه باید در دوران بارداری استفاده شود

امکات خطر بالقوه برای مادر و جنین وجود دارد.

## عوارض جانبی:

اطلاعات بالینی محدود است و در حال حاضر مشخص نیست که آیا **remdesivir** عوارض جانبی جدی ایجاد می کند. واکنش تزریق ممکن است همراه با علائمی مانند افت فشار خون، حالت تهوع، استفراغ، تعریق و لرز باشد. تزریق با زیر نظر متخصص مراقبت های ویژه باشد.

در صورت واکنش آلرژیک جدی، علائم ممکن است شامل: بثورات پوستی، خارش / تورم (به خصوص صورت / زبان / گلو)، سرگیجه شدید، مشکل تنفس باشد. متابولیک: افزایش قند خون

کبدی: افزایش سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز، افزایش سطح سرمی آسپاراتات آمینوترانسفراز)

کلیوی: نارسایی حاد کلیوی، کاهش **eGFR**، افزایش کراتینین سرم، کاهش کلیرانس کراتینین

این لزوما لیست کاملی از عوارض جانبی احتمالی نیست.

# احتیاطات

## موارد احتیاط / منع مصرف

- سابقه حساسیت به دارو یا بروز واکنش های حساسیتی حین تزریق (تعریق، تهوع، لرز، استفراغ و...)
- سطح آلانین آمینوترانسفراز  $\geq 5$  برابر حد طبیعی در ابتدای درمان یا افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز همراه با علائم التهاب کبدی یا افزایش بیلی روبین کنژوگه، آکالین فسفاتاز یا INR
- eGFR کمتر از 30 میلی لیتر/دقیقه
- محلول تزریقی رمدسیویر در کودکان (در کودکان بالای 40 کیلوگرم، پودر لیوفیلیزه رمدسیویر قابل تجویز است).

## احتیاط:

- سطح کراتینین بیش از 1 (در نوزادان غیرنارس و 7-28 روزه)

# تداخلات دارویی

**کاهش اثرات داروها توسط رمدسیویر:**

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

**کاهش اثرات رمدسیویر توسط داروها**

کلروکین، هیدروکسی کلروکین

**افزایش اثرات داروها توسط رمدسیویر:**

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

**افزایش اثرات رمدسیویر توسط داروها:**

تداخل قابل توجهی مشخص نشده است.

# مانیتورینگ و نکات پرستاری

## مانیتورینگ حین درمان:

تست‌های کبدی و کلیوی بایستی قبل شروع درمان و روزانه چک گردد.

## نکات پرستاری/مراقبتی:

- داروی تزریقی باید همانند سایر محصولات دارویی تزریقی از نظر ذرات معلق و تغییر رنگ آنها مورد بازرسی قرار گیرد.  
در صورت مشاهده ، محلول باید دور ریخته شود و محلول تازه تهیه شود.

محلول رقیق شده آماده نباید همزمان با داروهای دیگر تجویز شود. سازگاری تزریق رمدسیویر با محلول های IV و داروها به غیر از 0.9% کلرید سدیم مشخص نیست.

- عملکرد کبدی (سطح اسپاراتات آمیتوترانسفراز، آلانین آمیتوترانسفراز، آکالین فسفاتاز و بیلی روبین) ، عملکرد کلیوی (سطح کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین) ، ترکیبات شیمیایی خون و هماتولوژی بیمار در ابتدای درمان و سپس به صورت روزانه در طول دوره درمان پایش شود.

- بیمار از لحاظ بروز واکنش های ناشی از انفوزیون، در ابتدای درمان و سپس به صورت روزانه در طول دوره درمان پایش گردد.