

# POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN COVID-19 DI SALAH SATU RUMAH SAKIT DI PROVINSI KALIMANTAN SELATAN

Aditya Maulana Perdana Putra<sup>1</sup>, Yusrinie Wasiaturrahmah<sup>2</sup>, Nahdiya Rahmah<sup>1</sup>, Nahdha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru

<sup>2</sup>Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

## ABSTRAK

Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona baru yang pertama kali diidentifikasi pada Desember 2019. Hingga saat penelitian ini dilakukan, belum ditemukan obat yang spesifik untuk penyakit COVID-19 sehingga pengobatan masih bersifat suportif dan simptomatik. Hal ini mengakibatkan pasien mendapatkan banyak obat/polifarmasi yang berpotensi berinteraksi. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis potensi interaksi obat pada pasien Covid-19. Jenis penelitian ini adalah observasional retrospektif dengan metode analisis secara deskriptif. Penelitian dilakukan dengan cara mengumpulkan data dari Pusat Data Elektronik dan Rekam Medis pasien Covid-19 periode maret-agustus 2020. Pemeriksaan interaksi obat dilakukan melalui website Micromedex. Berdasarkan data yang diperoleh dari 114 rekam medis pasien Covid-19 didapatkan sebanyak 231 potensi interaksi obat. Untuk Kategori keparahan interaksi obat Minor (17 kasus), Moderate (151 kasus), Mayor (765 kasus) dan Contraindicated (20 kasus). Sementara untuk kategori onset interaksi obat Delayed (85 kasus), Rapid (71 kasus) dan Not Specified (797 kasus). Lima interaksi obat terbesar yaitu Azitromisin – Hidroksikloroquin (80 kasus), Azitromisin – Levofloxacin (62 kasus), Hidroksikloroquin – Levofloxacin (56 kasus), Azitromisin – Lovinapir dan Ritonavir (26 kasus) dan Azitromisin Moxifloxacin (26 kasus).

## Kata Kunci :

Covid-19, Keparahan, Potensi Interaksi Obat

## PENDAHULUAN

Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona baru severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 atau SARS-COV-2. COVID-19 pertama kali diidentifikasi pada Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Penyakit ini sangat mudah menular dan menjadi ancaman yang relevan bagi kesehatan global sehingga pada tanggal 11 Maret 2020 WHO menetapkan sebagai pandemik (1-5).

Pengobatan yang efektif dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas dari pasien COVID-19 hingga saat ini belum ditemukan (6,7). Oleh karena itu, pengobatan yang merekomendasikan yaitu pengobatan yang bersifat simptomatik, multivitamin dan terapi oksigen (8). Beberapa obat yang disetujui untuk penyakit virus lain sedang diujikan terhadap COVID-19 (drug repurposing) (7).

Pasien usia lanjut dan pasien dengan penyakit penyerta cenderung mendapatkan polifarmasi. Polifarmasi menyebabkan peningkatan kemungkinan potensi interaksi obat-obat yang merugikan (9,10). Potensi interaksi obat-obat ini dapat berkontribusi terhadap outcome pasien yang jelek dan termasuk kematian (5,11-13). Penelitian di Rumah Sakit Universitas Careggi, Italia, seluruh pasien COVID-19 mengalami satu atau lebih Adverse Drug Reactions (ADRs) yang mana semua pasien mengalami setidaknya 1 kasus potensi interaksi obat. Dari 82 kejadian potensi interaksi obat pada terapi COVID-19, 53 interaksi tingkat keparahannya moderate (64,4%) dan 32 interaksi (39%) meningkatkan risiko prolansia QT (14). Penelitian lain di India, 200 rekam medis pasien

COVID-19 dianalisis dan didapatkan hasil 77,14% kejadian potensi interaksi obat tingkat moderate, 20% pada tingkat keparahan minor dan 3% pada tingkat keparahan mayor (15). Selain itu, penelitian lain di Rumah Sakit Luigi Sacco, Italia, menyebutkan terjadi peningkatan potensi interaksi obat pada pasien COVID-19 tahap admisi yang awalnya sebanyak 131 kasus (46%) menjadi 312 kasus (85%) selama tahap rawat inap. Hal ini disebabkan pada rawat inap terjadi peningkatan signifikan dalam penggunaan obat-obatan yang meningkatkan potensi interaksi obat (16). Apabila tidak ditangani, interaksi obat dapat menyebabkan kejadian obat yang merugikan atau Adverse Drug Event (ADE) hingga peningkatan morbiditas dan mortalitas (17). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi interaksi obat pada pasien Covid-19 di salah satu Rumah Sakit di Provinsi Kalimantan Selatan.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah observasional retrospektif dengan metode analisis secara deskriptif. Sampel pada penelitian ini adalah data pengobatan pasien Covid-19 periode Maret - Agustus 2020 yang diperoleh dari Pusat Data Elektronik dan Instalasi Rekam Medis di salah satu rumah sakit di Provinsi Kalimantan Selatan. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien yang terdiagnosa Covid-19 yang berumur 18-60 tahun. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dengan nomor 588/KEPK-FK ULM/EC/IV/2021. Pemeriksaan potensi interaksi obat dilakukan melalui website Micromedex. Potensi interaksi obat disajikan dalam bentuk distribusi kasus

Masuk 03-10-2021

Revisi 17-11-2021

Diterima 02-12-2021

DOI: 10.20956/mff.v25i3.18238

## Korespondensi

**Aditya Maulana Perdana Putra**

Aditya.putra@ulm.ac.id

## Copyright

© 2021 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Desember 2021

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>

otensi interaksi antar obat. Selain itu potensi interaksi obat juga dikategorikan berdasarkan signifikansi dan onset respon.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengumpulan data pasien Covid-19 periode Maret – Agustus 2020 diperoleh 114 rekam medis pasien covid dengan potensi interaksi sebanyak 231 potensi interaksi obat. Dari 231 potensi interaksi tersebut kemudian dikategorikan berdasarkan tingkat signifikansi/keparahan yaitu minor, moderate, mayor dan contraindicated. Kategori minor dan moderate menunjukkan interaksi obat menimbulkan efek berakut yang tidak signifikan atau kecil secara klinis. Kategori mayor memerlukan pemantauan ketat selama terapi atau modifikasi terapi lain. Sedangkan kategori contraindicated menunjukkan bahwa kedua obat tersebut tidak boleh diberikan secara kombinasi karena resiko lebih besar daripada manfaatnya (12). Kategori keparahan minor sebanyak 17 (1,78%) potensi interaksi obat, moderate 151 (15,84%) potensi interaksi obat, mayor 765 (80,27%) potensi interaksi obat, dan contraindicated 20 (2,10%).

Selain itu, potensi interaksi obat juga dikategorikan berdasarkan onset. Onset menunjukkan seberapa cepat interaksi dapat terjadi. Manifestasi klinis dari interaksi dengan onset rapid dapat terjadi dalam waktu 24 jam setelah pasien menerima kombinasi obat. Interaksi dengan onset delayed membutuhkan lebih dari 24 jam dari waktu pemberian untuk memberikan manifestasi klinis secara jelas. Sedangkan not specified tidak dapat ditentukan karena kurangnya data dari literatur (18). Potensi interaksi dengan onset delayed sebanyak 85 (8,92%), onset rapid 71 (7,45%), dan onset not specified 797 (83,63%). Sepuluh kasus potensi interaksi obat tertinggi dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1.** Kasus Potensi Interaksi Obat Tertinggi

No	Potensi Interaksi Obat	Jumlah Kasus Potensi Interaksi Obat	Kategori Interaksi	Onset	Manajemen interaksi obat yang disarankan
1	Azitromisin - hidrosikloroquin	80	Major	Not Specified	Jika penggunaan bersamaan diperlukan, pertimbangkan pemantauan EKG yang ketat pada awal dan selama terapi
2	Azitromisin - levofloxacin	62	Major	Not Specified	Penggunaan levofloxacin bersamaan dengan agen lain yang diketahui menyebabkan perpanjangan interval QT harus dihindari. Ganti salah satu obat.
3	Hidrosikloroquin - levofloxacin	56	Major	Not Specified	Jika penggunaan bersamaan diperlukan, pertimbangkan pemantauan EKG yang ketat pada awal dan selama terapi
4	Azitromisin - lopinavir/ritonavir	26	Major	Not Specified	Jika terapi bersamaan diperlukan, pantau dengan hati-hati perpanjangan interval QT.
5	Azitromisin - moxifloxacin	26	Major	Not Specified	Jika penggunaan bersamaan tidak dapat dihindari, jangan melebihi dosis yang direkomendasikan dan pantau perubahan interval QT.
6	Azitromisin - ondansetron	25	Major	Not Specified	Jika terapi bersamaan diperlukan, pemantauan EKG dianjurkan
7	Lopinavir/Ritonavir - omeprazol	23	Major	Not Specified	Pantau penurunan efikasi omeprazol dan pertimbangkan peningkatan dosis jika pemberian bersama diperlukan,
8	Levofloxacin - ondansetron	22	Major	Not Specified	

9	Hidrosikloroquin - ondansetron	20	Major	Not Specified	pemantauan EKG dianjurkan Jika penggunaan bersamaan diperlukan, pertimbangkan pemantauan EKG yang ketat pada awal dan selama terapi
10	Piperacilin/Tazobaktam - vankomisin	20	Major	Not Specified	Pantau fungsi ginjal saat agen ini digunakan bersama

Pada tabel 2 menunjukkan beberapa obat yang berpotensi berinteraksi dengan tingkat signifikansi Mayor dan disertai dengan efek dari interaksinya. Beberapa obat yang diberikan pada pasien Covid-19 merupakan obat-obat dihubungkan dengan QT prolongation. Obat-obat ini yaitu antibiotik golongan quinolone dan makrolida, antimalaria, metronidazole, antijamur (azole grup), antivirus dan antiaritmia (19–21). Penggunaan obat-obat ini secara bersamaan akan meningkatkan potensi interaksi obat yang berefek pada QT prolongation.

**Tabel 2.** Efek Interaksi Obat Covid-19 dengan Obat Lain

Obat Covid-19	Obat yang berpotensi Berinteraksi	Efek Interaksi
Azitromisin	Amiodaron, Flukonazol, kloroquin, Hidrosikloroquin, levofloxacin, lovinapir/ritonavir, metronidazole, moxifloxacin, ondansetron	QT prolongation
	Atorvastatin, simvastatin	Peningkatan resiko rhabdomyolisis
Hidrosikloroquin	Fenitoin, morfin, teofilin	Peningkatan konsentrasi dalam darah
	Amiodaron, Flukonazol, kloroquin, levofloxacin, lovinapir/ritonavir, moxifloxacin, ondansetron	QT prolongation
Lopinavir/Ritonavir	Glimepirid, insulin aspart, insulin detemir, metformin	Peningkatan resiko hipoglikemik
	Amiodaron, Flukonazol, kloroquin, levofloxacin, moxifloxacin, ondansetron	QT prolongation
	Amlodipin, candesartan, nifedipine, dexametason, kodein, digoxin, midazolam, morfin,	Peningkatan konsentrasi plasma

Azitromisin adalah antibiotik golongan makrolida yang mempunyai 15 cincin dari kelas azalide yang diindikasikan untuk pneumonia. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya hubungan antara azitromisin dan QT prolongation (22–24). Mekanisme yang tepat di mana makrolida dan fluoroquinolones memperpanjang interval QT adalah melalui blokade komponen cepat yaitu IKr, yang dikodekan oleh gen hERG1. IKr mengatur aliran keluar ion kalium dari miosit ventrikel ke cairan ekstraseluler dan merangsang repolarisasi ventrikel. Inhabitasi hERG dapat menghalangi aliran keluar kalium, yang menyebabkan akumulasi intraseluler kalium dan repolarisasi ventrikel dan menghasilkan perpanjangan QT dan TdP (25). Interaksi obat-obat juga dapat menjadi penjelasan untuk interval QT yang berkepanjangan. Ketika azitromisin digunakan dengan obat pemanjang QT lainnya, mereka dapat menghambat enzim CYP dan mengurangi metabolisme obat lain dengan membentuk kompleks CYP yang tidak aktif. Obat pemanjang QT, seperti antihistamin dan agen antiaritmia, dapat dipotensiasi, menyebabkan pemanjangan QT (26).

Mekanisme interaksi rhabdomyolisis pada interaksi azitromisin dan obat-obat golongan statin melalui 2 cara. Azitromisin akan meningkatkan konsentrasi serum dari statin dengan cara menghambat metabolismenya melalui enzim hati CYP3A4. Sedangkan mekanisme kedua yaitu menurunnya penyerapan hepatic statin pada polimorfisme SLCO1B1. Gabungan dari mekanisme ini dapat meningkatkan paparan statin hingga 9x lipat yang berakibat peningkatan resiko rhabdomyolisis (27,28). Mekanisme interaksi dari peningkatan serum fenitoin, morfin dan teofilin yaitu melalui penghambatan metabolismenya melalui enzim hati CYP3A4(29).

Hidroksikloroquin telah digunakan sejak 1952 sebagai pengobatan malaria. Saat ini penggunaannya sebagai antimalaria telah sangat jauh menurun diakibatkan peningkatan resistensi plasmodium. Saat ini, hidroksikloroquin lebih banyak digunakan sebagai pengobatan rheumatoid arthritis dan lupus eritematosus karena efek anti inflamasinya dan imunomodulatornya (30).

Mekanisme interaksi hidroksikloroquin dan azitromisin dalam memicu proaritmia melalui penyumbatan Ikr (31,32). Interaksi obat hidroksikloroquin dengan obat amiodaron, flukonazol, kloroquin, levofloxacin, lopinavir/ritonavir, moxifloxacin mengakibatkan QT prolongation. Obat-obat ini mempunyai efek samping QT prolongation sehingga jika digunakan secara bersamaan akan meningkatkan efek sampingnya (19). Selain itu amiodaron, fluconazole, lopinavir/ritonavir merupakan inhibitor enzim CYP3A4, enzim ini merupakan enzim pemetabolisme dari hidroksikloroquin sehingga berakibat dalam penurunan metabolisme hidroksikloroquin dan secara tidak langsung meningkatkan resiko efek samping QT prolongation dari hidroksikloroquin (33–35).

Lopinavir/ritonavir sebagai inhibitor protease lopinavir/ritonavir mempunyai penghambatan terhadap enzim CYP3A yang berakibat terhadap penurunan metabolisme dari amiodaron. Hal ini berakibat terhadap peningkatan konsentrasi serum dari amiodaron dan meningkatkan potensi efek sampingnya (36).

Penggunaan amlodipine, nifedipine, dexametason, kodein, midazolam, dan morfin bersamaan dengan lopinavir akan meningkatkan konsentrasi plasma darah dari amlodipine, nifedipine, dexametason, midazolam, dan morfin melalui mekanisme penghambatan enzim CYP3A4(35,37,38). Lopinavir dan ritonavir juga merupakan inhibitor enzim CYP2C9 sehingga jika digunakan bersamaan dengan candesartan akan meningkatkan konsentrasi plasma dari candesartan (39). Selain itu Ritonavir merupakan inhibitor P-glikoprotein, dimana digoxin merupakan substrate dari P-glikoprotein. Penggunaan yang bersamaan bisa menyebabkan penurunan ekresi dari digoxin yang berakibat peningkatan resiko toksisitas dari digoxin (40).

## KESIMPULAN

Potensi interaksi obat yang ditemukan sebanyak 231, dengan lima interaksi obat terbesar yaitu Azitromisin – Hidroksikloroquin (80 kasus), Azitromisin – Levofloxacin (62 kasus), Hidroksikloroquin – Levofloxacin (56 kasus), Azitromisin – Lopinavir dan Ritonavir (26 kasus), dan Azitromisin Moxifloxacin (26 kasus).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin atas bantuan dana penelitian DIPA tahun 2021 dengan nomor kontrak penelitian 008.47/UN8.2/PL/2021.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. New York; 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview#a1>
2. Sciacaluga C, Cameli M, Menci D, Mandoli GE, Sisti N, Cameli P, et al. COVID-19 and the burning issue of drug interaction: Never forget the ECG. *Postgrad Med J*. 2021;97(1145):180–4.
3. WHO. Coronavirus [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
4. Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 [Internet]. Atlanta; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>

5. Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, Guar E, Picón R, García B, Gil R. Potential drug-drug interactions in COVID 19 patients in treatment with lopinavir/ritonavir. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(7):281–7.
6. Rezaee H, Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Entezari-Maleki T, Asvadi-Kermani T, Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):1–18.
7. Mahboobipour AA, Baniasadi S. Clinically important drug–drug interactions in patients admitted to hospital with COVID-19: Drug pairs, risk factors, and management. *Drug Metab Pers Ther*. 2021;36(1):9–16.
8. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Raccalbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8).
9. Fauziah H, Mulyana R, Martini RD. Polifarmasi Pada Pasien Geriatri. *Hum Care J*. 2020;5(3):804.
10. Dasopang ES, Harahap U, Lindarto D. Polipharmacy and Drug Interactions in Elderly Patients with Metabolic Diseases. *Indones J Clin Pharm*. 2015;4(4):235–41.
11. Preskorn SH, Quadri S. Why Are Patients With COVID-19 at Risk for Drug-Drug Interactions? [Internet]. 2020. Available from: <https://www.psychiatrytimes.com/view/why-patients-with-covid19-risk-drug-drug-interactions>
12. Faizah AK, Nurrahman NWD, Putra ON. A Mini Review: Clinically Significant Potential Drug-Drug Interactions In COVID-19 and Comorbid Therapy. *Pharm Sci Res*. 2020;7(4):23–8.
13. Kumar D, Trivedi N. Disease-drug and drug-drug interaction in COVID-19: Risk and assessment. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;139:111642. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111642>
14. Crescioli G, Brilli V, Lanzi C, Burgalassi A, Ieri A, Bonaiuti R, et al. Adverse drug reactions in SARS-CoV-2 hospitalised patients: a case-series with a focus on drug–drug interactions. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021;16(3):697–710. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02586-8>
15. Manjhi PK, Kumar R, Priya A. Drug-Drug Interactions in Patients with COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India. 2021;16(2):163–9.
16. Cattaneo D, Pasina L, Maggioni A Pietro, Giacomelli A, Oreni L, Covizzi A, et al. Drug–Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy. *Drugs and Aging* [Internet]. 2020;37(12):925–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00812-8>
17. Yeh ML, Chang YJ, Wang PY, Li YC, Hsu CY. Physicians' responses to computerized drug-drug interaction alerts for outpatients. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2013;111(1):17–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.02.006>
18. Lexicomp. Drug interactions [Internet]. Hudson; 2020. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/resources/facts-comparisons-user-academy/drug-interactions>
19. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241–53.
20. Jayasinghe R, Kovoor P. Drugs and the QTc interval. *Aust Prescr*. 2002;25(3):63–5.
21. Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R, Karande V V., Gatne MM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *J Appl Toxicol*. 2015;35(7):799–805.
22. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*. 2013 May;368(18):1665–8.
23. Yu T, Niu T. Giant inverted T waves and substantial QT interval prolongation induced by azithromycin in an elderly woman with renal insufficiency. *Can Fam Physician*. 2014 Nov;60(11):1012–5.
24. Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, Yamazaki Y, Izumi-Nakaseko H, et al. Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Jul;15(3):232–40.
25. Owens RCJ, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec;43(12):1603–11.
26. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010 Sep;65(9):631–40.
27. Burns H, Russell L, Cox ZL. Statin-induced rhabdomyolysis from azithromycin interaction in a patient with heterozygous SLCO1B1 polymorphism. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(3):853–5.
28. Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drugdrug interaction risk during drug development: It's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(5):584–98.
29. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: An overview. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37(SUPPL. C):133–42.
30. Hache G, Rolain JM, Gautret P, Deharo JC, Brouqui P, Raoult D, et al. Combination of Hydroxychloroquine plus Azithromycin As Potential Treatment for COVID-19 Patients: Safety Profile, Drug Interactions, and Management of Toxicity. *Microb Drug Resist*. 2021;27(3):281–90.
31. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(4):434–40.

32. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Hear Rhythm* [Internet]. 2015;12(10):2186–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.027>
33. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(3):244–53.
34. Elsherbiny ME, El-Kadi AOS, Brocks DR. The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(1):147–59.
35. Zhou S-F. Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2008;9(4):310–22.
36. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *J Med Toxicol*. 2015;11(3):326–41.
37. University of California. Database of Antiretroviral Drug Interactions. [Internet]. HIV InSite. San Francisco: UCSF Center for HIV Information. San Francisco: University of California; 2021. Available from: <http://arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02&post=10&param=18>
38. Flockhart DA. Drug Interactions Flockhart Table [Internet]. Indiana University. Indiana; 2020. Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
39. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev*. 2002;34(1-2):83–448.
40. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(1):73–84.