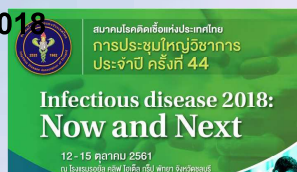


Antimicrobial drug interactions: Good and bad in clinical practice

2018 Infectious Diseases Association of Thailand
Annual Meeting

Sunday, October 14th, 2018

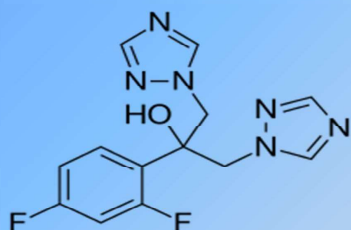


Speakers

- รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร. ปรีชา มณฑานติกุล
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
- รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนา ขอเจริญพร
หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



Antifungal drug interaction



Important systemic antifungals

- **Polyenes**
 - Amphotericin B
- **Azoles**
 - Imidazoles (ketoconazole)
 - Triazoles (fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole)
- **Echinocandins**
 - Caspofungin, micafungin and anidulafungin)
- **Allylamines**
 - Terbinafine
- **Others**
 - Flucytosine, Griseofluvin



Antifungals with no significant drug interactions

- Amphotericin B
- Flucytosine

Caution!

- Concomitant drugs with similar adverse effects
 - Amphotericin B – nephrotoxic drugs
 - Flucytosine – bone marrow suppression



สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44

Infectious disease 2018:
Now and Next

12 - 15 ตุลาคม 2561
ณ โรงแรมรอยัล โกลด์ เอ็ม (อิม) พัทยา จังหวัดชลบุรี

Antifungals with few drug interactions

Echinocandins

Caspofungin

Co-administered drug	Effect	Recommendation
Cyclosporine	Increase in caspofungin level (leading to elevated AST, ALT)	Co-administering is not recommended.
Tacrolimus	Decrease in tacrolimus level by 20%	Dose adjustment for tacrolimus
Rifampicin Efavirenz Nevirapine Phenytoin Dexamethasone Carbamazepine	Decrease in caspofungin level by 30%	Dose adjustment for caspofungin (50 → 70 mg daily)

12 - 15 ตุลาคม 2561
ณ โรงแรมรอยัล โกลด์ เอ็ม (อิม) พัทยา จังหวัดชลบุรี

Antifungals with few drug interactions

Echinocandins

Micafungin

Co-administered drug	Effect	Recommendation
Itraconazole Nifedipine Sirolimus	Increase in the level of these drugs by 20% (based on AUC data)	<ul style="list-style-type: none"> • Dose adjustment is not routinely recommended. • Close monitoring for toxicity

Anidulafungin

No significant drug interactions



สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44

Infectious disease 2018:
Now and Next

12 - 15 ตุลาคม 2561
ณ โรงแรมรอยัล โกลด์ เอ็ม (อิม) พัทยา จังหวัดชลบุรี

Antifungals with significant drug interactions

Azoles

- Inhibition of cytochrome P-450
- The principal interactions are via CYP3A4 (all azoles) plus CYP2C9 (fluconazole, voriconazole) and CYP2C19 (fluconazole, voriconazole).
- Fluconazole and posaconazole have the fewest significant interactions.
- Itraconazole and voriconazole has many more significant interactions.



สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44

Infectious disease 2018:
Now and Next

12 - 15 ตุลาคม 2561
ณ โรงแรมรอยัล โกลด์ เอ็ม (อิม) พัทยา จังหวัดชลบุรี

Antifungals with significant drug interactions

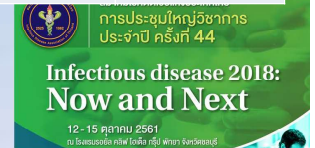
Azoles increase level of the other drugs

Drug	Fluconazole	Voriconazole	Itraconazole	Posaconazole
Alprazolam		Yes	Yes	
Carbamazepine	Yes		Yes	
Calcium channel blockers		Yes		
Coumadin	Yes	Yes	Yes	
Cyclosporine	Yes	Yes	Yes	Yes
HMG-CoA reductase inh.		Yes	Yes	
Midazolam	Yes	Yes	Yes	Yes
Omeprazole		Yes		
Phenytoin	Yes	Yes	Yes	Yes
Protease inhibitors		Yes	Yes	Yes
Sirolimus/Tacrolimus	Yes	Yes	Yes	Yes

Antifungals with significant drug interactions

The level of azoles are decreased by the other drugs

Drug	Fluconazole	Voriconazole	Itraconazole	Posaconazole
Carbamazepine	Yes	Yes	Yes	Yes
Efavirenz		Yes	Yes	Yes
Isoniazid			Yes	
Nevirapine		Yes	Yes	
Phenytoin		Yes	Yes	Yes
PPI and H2B			Yes	Yes for cimetidine only
Rifampicin	Yes	Yes	Yes	Yes
Ritonavir		Yes		



Other antifungals with significant drug interactions

- Terbinafine
 - CYP1A2 substrate
 - CYP2C9 substrate
 - CYP3A4 substrate
 - CYP2D6 inhibitor, moderate
- Griseofluvin
 - Cytochrome P450 inducer



Case study: Antifungal drug interaction

- A 35-year-old male presented with prolonged fever, weight loss, multiple umbilicated papules, hepatosplenomegaly, palate ulcers and pancytopenia.
- His anti-HIV was reactive with CD4 cell count of 21 cells/ μ L.
- He was subsequently diagnosed with disseminated histoplasmosis by skin and bone marrow findings.
- He was treated with conventional amphotericin B for 2 weeks followed by oral itraconazole.



Case study: Antifungal drug interaction

- After 2 weeks of itraconazole therapy, the patient was ready for antiretroviral therapy initiation.
- What regimen can be given to him safely while he was on itraconazole?

- TDF/FTC/EFV
- TDF/FTC/NVP
- TDF/FTC/RPV
- TDF/FTC/PI/r
- TDF/FTC/RAL
- TDF/FTC/EVG/c
- TDF/FTC/DTG

Itraconazole and antiretroviral drug interaction

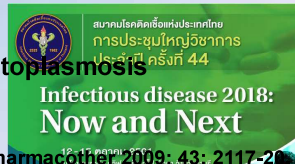
Antiretroviral drug	Effect	Recommendation
TDF, FTC	No interaction	-
EFV, NVP	Decreases itraconazole level and efficacy	Avoid/use alternatives
RPV	Decreases itraconazole level RPV level is increased	Monitor adverse effects
PI/r	Increases itraconazole level	Dose adjustment (Max itra dose 200 mg/day)
RAL, DTG	No interaction	-
EVG/c	Increases itraconazole level Increases EVG and cobiscistat level	Monitor adverse effects Dose adjustment (Max itra dose 200 mg/day)

Now and Next
Epocrates drug interaction database

Data from case reports

Case 1

- A patient previously on EFV-based ART presented with disseminated histoplasmosis.
- After 14 days of liposomal amphotericin B therapy, itraconazole solution was initiated at 150 mg twice daily for 3 days, followed by 200 mg daily.
- EFV was changed to LPV/r (400/100 twice daily).
- Lopinavir trough concentrations were not significantly changed and were above the minimum target of 1 mg/L in treatment-naïve patients.
- The patient subsequently had successful histoplasmosis treatment and virologic suppression.



Hills-Nieminen C, et al. Ann Pharmacother. 2009; 43: 2117-21

Data from case reports

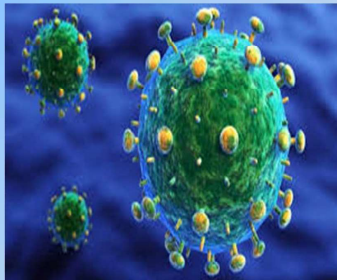
Case 2

- A patient previously on d4T/3TC/EFV presented with disseminated histoplasmosis.
- After 14 days of liposomal amphotericin B therapy, itraconazole solution was started at the dose of 200 mg daily.
- The patient had clinical improvement but with persistent level of urine histoplasma antigen and undetectable itraconazole level.
- ART was switched to TDF/FTC/ATV/r.
- The itraconazole level then reached therapeutic level with subsequent undetectable urine histoplasma antigen.



Koo HL, et al. Clin Infect Dis. 2007; 45: e77-8

Antiretroviral drug interaction



Good antiretroviral drug interaction

Boosters (ritonavir, cobicistat) and PIs or INSTIs

- Increase in efficacy of virologic suppression
- Minimizing risk for drug resistance development
- Dosage reduction leading to less adverse effects

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

Concomitant drug	PI	Effect	Recommendation
Antacid	ATV, ATV/c, ATV/r	↓ ATV	• Give ATV at least 2 hours before or 1 to 2 hours after antacids
H2 Receptor Antagonists	ATV/c, ATV/r	↓ ATV	• Give ATV 300 mg + COBI 150 mg or RTV 100 mg simultaneously with and/or ≥10 hours after the dose of H2 receptor antagonist
PPIs	ATV/c, ATV/r	↓ ATV	<ul style="list-style-type: none"> • PPIs should not exceed a dose equivalent to omeprazole 20 mg daily in PI-naïve patients. • PPIs should be administered at least 12 hours before ATV/c or ATV/r. • PPIs are not recommended in PI-experienced patients.

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

Concomitant drug	PI	Effect	Recommendation
Warfarin	PI/r	↓ warfarin possible	• Monitor INR closely
Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital	ATV/c, DRV/c	↓ cobicistat expected ↓ PI levels expected	• Contraindicated
	PI/r	May ↓ PI levels substantially	• Consider alternative anticonvulsant or monitor levels of both drugs
Valproic acid	PI/c, PI/r	↓ or ↔ VPA possible LPV AUC ↑ 75%	• Monitor VPA level and LPV-related toxicities
Levetiracetam	PI/c, PI/r	None	• Can use concomitantly

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

Concomitant drug	PI	Effect	Recommendation
Rifampicin	All PIs	↓ PI concentration by >75%	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated. Additional RTV does not overcome this interaction. Additional COBI is not recommended. Consider rifabutin if a rifamycin is indicated.
Budesonide, Fluticasone, Mometasone (Inhaled or Intranasal)	All PIs	↑ glucocorticoids possible ↓ PI possible	<ul style="list-style-type: none"> Coadministration can result in adrenal insufficiency and Cushing's syndrome. Do not coadminister unless potential benefits outweigh the risks
Dexamethasone, Prednisolone (systemic)			
Beclomethasone (inhaled or intranasal)	All PIs	No significant drug interaction	<ul style="list-style-type: none"> Can use concomitantly

12-15 ตุลาคม 2561
by Bangkok DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

Concomitant drug	PI	Effect	Recommendation
Lovastatin, Simvastatin	All PIs	Significant ↑ statins	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated
Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin	ATV/c, ATV/r, DRV/r, DRV/c, LPV/r	↑ statins	<ul style="list-style-type: none"> Titrate dose of statins carefully
Pitavastatin	All PIs	No significant interaction	<ul style="list-style-type: none"> Can use concomitantly
Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Zolpidem	All PIs	↑ BDZ	<ul style="list-style-type: none"> Consider alternative benzodiazepines such as lorazepam, oxazepam, or temazepam
Triazolam, Midazolam	All PIs	↑ BDZ	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated

Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

Concomitant drug	PI	Effect	Recommendation
Ergot derivatives	All PIs	Significant ↑ ergots	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated

Topics in Antiviral Medicine

Ergotism and Antiretrovirals Volume 21 Issue 5 December 2013/January 2014

Cases From the Field

Ergotism in Thailand Caused by Increased Access to Antiretroviral Drugs: A Global Warning

Anchalee Avihingsanon, MD, PhD; Reshmie A. Ramautarsing, MD, PhD; Gompol Suwanpimolkul, MD; Ploenchai Chetchotisakd, MD; Chureeratana Bowonwatanuwong, MD; Supunnee Jirajariyavej, MD; Patcharee Kantipong, MD; Hutsaya Tantipong, MD; June Pirapon Ohata, BSc; Chusana Suankratay, MD, PhD; Kiat Ruxrungtham, MD, PhD; and David M. Burger, PharmD, PhD



สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44

Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

คำเตือนในการใช้ยาในกลุ่ม โปรทีเอส อินฮิบิเตอร์ (Protease inhibitors)

ท่านกำลังได้รับยาคำนำไวรัสกลุ่มโปรทีเอส อินฮิบิเตอร์ ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส HIV ในร่างกาย การรับประทานยาเหล่านี้ร่วมกับยาอื่นอาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ โดยยาที่อาจมีการใช้ร่วมกับยาเหล่านี้จะต้องระวังอย่างใกล้ชิด มีดังนี้

กลุ่มยาที่ห้ามรับประทาน	ผลข้างเคียง
ยาแก้ปวดหัวไมเกรน เช่น ergot, coargot ยาช่วยในการนอนหลับของมดลูก เช่น methergine	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก หัวใจเต้นเร็ว ชีพจรผิดปกติ ที่รุนแรง เนื่องจากเพิ่มขนาดยาจากการเลือก
ยานอนหลับ เช่น midazolam	มีแรง ร่วงนอนมากเกินไป สับสน หายสติ
ยาลดไขมันในเลือดชนิดอื่น เช่น atorvastatin, pravastatin	หัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจล้มเหลว เลือดอุดตัน
ยาลดไขมันในเลือด เช่น ยากลุ่ม statins (simvastatin)	กล้ามเนื้ออักเสบรุนแรง คับคั่ง
ยาเพิ่มระดับฮอร์โมน เช่น ยาสเตียรอยด์แบบสั้น (budesonide, fluticasone)	บวม น้ำหนักขึ้นผิดปกติ ต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ
ยาลดความดันโลหิต เช่น amlodipine, metoprolol	หน้ามืด เป็นลม หายสติ ความดันโลหิตต่ำผิดปกติ
ยาคุมกำเนิด เช่น estrogen, progesterone	ประสิทธิภาพการคุมกำเนิดลดลง
ยากันชัก เช่น carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	ประสิทธิภาพของยากันชัก และขนาดยาไวรัสลดลง
ยาฆ่าเชื้อรา เช่น fluconazole, itraconazole, voriconazole	ผลข้างเคียงของยาเหล่านี้จะทวีคูณ หัวใจเต้นผิดปกติ
ยาลดไขมันในเลือด เช่น rifampicin	ประสิทธิภาพของยาคำนำไวรัสลดลง

หากท่านมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มโปรทีเอส อินฮิบิเตอร์ร่วมกับยาอื่น ควรแจ้งแพทย์และเภสัชกรทุกครั้ง
ว่าท่านรับประทานยาในกลุ่มโปรทีเอส อินฮิบิเตอร์อยู่ เพื่อให้แพทย์และเภสัชกรจะได้ปรับขนาดยาและขนาด
ของยาที่ต้องใช้ร่วมกันได้อย่างเหมาะสม ป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ

สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย
ประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44

Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

NNRTIs

Concomitant drug	NNRTI	Effect	Recommendation
Rifampicin	EFV	↓ EFV	• Maintain EFV dose at 600 mg once daily and monitor
	NVP, ETR, RPV	↓ NNRTIs substantially	• Contraindicated
Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital	EFV, NVP	↓ anticonvulsant and NNRTIs	• Monitor both drug level
	ETR, RPV	↓ anticonvulsant and NNRTIs substantially	• Contraindicated
Dexamethasone	EFV, NVP, ETR	↓ NNRTIs	• Consider alternative corticosteroid for long-term use
	RPV	↓ RPV substantially	• Contraindicated with more than a single dose of dexamethasone

Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

NRTIs

Concomitant drug	NRTI	Effect	Recommendation
Rifampicin, rifabutin, rifapentine	TAF	↓ TAF	• Contraindicated
PI/r, PI/c	TDF	↑ TDF	• Monitor TDF-associated toxicities

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44
Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

INSTIs

Concomitant drug	INSTI	Effect	Recommendation
Al, Mg containing antacid	RAL	↓ RAL significantly	• Contraindicated
Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	All INSTIs	↓ INSTIs	• Co-administration is not recommended
Metformin	DTG	↑ Metformin	• Start metformin at lowest dose and monitor for metformin adverse effects
Rifampicin	DTG, RAL	↓ INSTIs	• Use DTG 50 mg bid and RAL 800 mg bid instead • Consider rifabutin use
	EVG/c	↓ EVG/c Significantly	• Contraindicated

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
การประชุมใหญ่วิชาการ
ประจำปี ครั้งที่ 44
Infectious disease 2018:
Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Antiretroviral drug interaction

Protease inhibitors

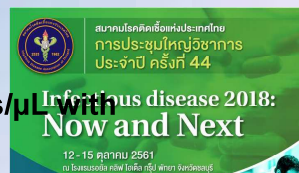
NNRTIs

NNRTI	PI	Effect	Recommendation
EFV	ATV/r	↓ ATV	• ATV/r 400/100 mg for ART-naïve patients • Contraindicated in ATR-experienced patients
NVP	ATV/r	↓ ATV	• Contraindicated
ETR, RPV	ATV/r	No significant interaction	• Can use concomitantly
All NNRTIs	DRV/r	No significant interaction	• Can use concomitantly
EFV, NVP	LPV/r	↓ LPV	• LPV/r 500/125 mg bid
ETR, RPV	LPV/r	No significant interaction	• Can use concomitantly

Now and Next
DHHS Guidelines 2018

Case study: Antiretroviral drug interaction

- A 55-year-old woman with asymptomatic HIV infection was started on TDF/FTC/EFV (initial CD4 of 356 cells/ μ L and HIV RNA of 89,000 copies/mL).
- One month after treatment, she still complained of dizziness that disturbed her daily life a lot.
- The ARV regimen was then switched to TDF/FTC/RPV.
- She tolerated the new regimen well and had been compliant to the regimen.
- 6 months later, her CD4 was 588 cells/ μ L with virological suppression.



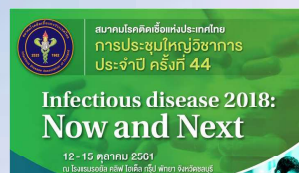
Case study: Antiretroviral drug interaction

- Recently, she had had low back pain which was relieved by over-the-counter ibuprofen.
- She had intermittent dyspepsia for the past 6 months.
- On the current admission, she presented with hematemesis and intravenous omeprazole was about to prescribe.



Case study: Antiretroviral drug interaction

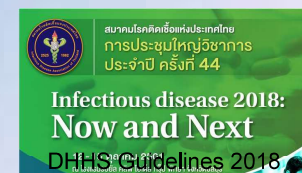
- What should be done with her antiretroviral regimen? (She had national healthcare medical coverage)
- Nothing
 - Double the dose of RPV
 - Take RPV at least 6 hours after IV omeprazole
 - Switch RPV to EFV
 - Switch RPV to LPV/r
 - Switch RPV to ATV/r
 - Others



Antiretroviral drug interaction

RPV

Concomitant drug	Effect	Recommendation
Antacids	↓ RPV when given simultaneously	• Give antacids at least 2 hours before or at least 4 hours after RPV
H2 Receptor Antagonists	↓ RPV	• Give H2 receptor antagonists at least 12 hours before or at least 4 hours after RPV
PPIs	↓ RPV significantly	• Contraindicated



Case study: Antiretroviral drug interaction

- What should be done with her antiretroviral regimen?
(She had national healthcare medical coverage)

- A. Nothing
- B. Double the dose of RPV
- C. Take RPV at least 6 hours after IV omeprazole
- D. Switch RPV to EFV
- ☒ E. Switch RPV to LPV/r
- F. Switch RPV to ATV/r
- G. Others

