

octobre 2019

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Informations générales

■ Le présent document recense les interactions nouvellement intégrées dans cette version du Thesaurus, ainsi que les modifications intervenues depuis l'édition précédente.

Si un principe actif n'a pas d'interactions dans le Thesaurus, cela peut s'expliquer par :

- l'absence de données évocatrices (y compris pour une commercialisation ancienne),
- des données insuffisamment documentées pour un risque potentiel mineur,
- des études cliniques négatives avec un niveau de preuve satisfaisant,
- des interactions jugées non cliniquement significatives.

Compte tenu d'une mise à jour annuelle du Thesaurus, l'information exhaustive sur les interactions médicamenteuses d'une spécialité pharmaceutique donnée repose sur la consultation de ce référentiel ainsi que sur le RCP de cette spécialité.

■ Pour les excipients pouvant aussi être qualifiés de substance active, le risque d'interaction n'est à prendre en compte que si l'apport dépasse une dose-seuil justifiant d'une mention spéciale dans le résumé des caractéristiques du produit, telle que prévue dans la classe des excipients à effet notoire (2^{ème} révision du 3 mars 2009).

■ Les voies locales ne sont pas concernées par les interactions des voies systémiques, sauf dans les cas suivants :

- miconazole et éconazole, toutes formes et voies
- bêta-bloquants, pilocarpine en collyre
- desmopressine, dihydroergotamine, fentanyl, sumatriptan, vaccin anti-grippal par voie nasale
- spermicides vaginaux
- antiseptiques iodés et mercuriels
- éphédrine par voie nasale

ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES

BICTEGRAVIR

+ RIFAMPICINE

+ MILLEPERTUIS

Diminution très importante des concentrations de bictégravir, avec risque de perte d'efficacité.

FLUOXETINE

+ PIMOZIDE

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

LETERMOVIR

+ PIMOZIDE

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

LETERMOVIR

+ ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE VASOCONSTRICTEURS

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

TAMOXIFENE

+ MILLEPERTUIS

Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

TETRABENAZINE

+ FLUOXETINE, PAROXETINE

+ QUINIDINE

+ BUPROPION

+ TERBINAFINE

+ DULOXETINE

+ CINACALCET

Augmentation, possiblement très importante, de l'exposition des métabolites actifs de la tétrabénazine.

ROLAPITANT

+ MILLEPERTUIS

Diminution très importante des concentrations de rolapitant avec risque de perte d'efficacité.

ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES

APALUTAMIDE

+ ANTIVITAMINES K

+ OMEPRAZOLE

+ IMMUNOSUPPRESSEURS

+ INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES METABOLISES

+ DOCETAXEL, CABAZITAXEL

+ IRINOTECAN

+ VINCA-ALCALOÏDES

+ OLAPARIB

+ METHADONE

+ PIMOZIDE

+ TICAGRELOR

+ SIMVASTATINE, ATORVASTATINE

Risque de diminution très importante des concentrations de ces médicaments, et perte d'efficacité, par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'apalutamide.

BICTEGRAVIR

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Risque de perte d'efficacité par diminution, éventuellement importante, des concentrations de bictégravir.

BICTEGRAVIR

+ ATAZANAVIR

Quadruplement des concentrations de bictégravir.

LETERMOVIR

+ VORICONAZOLE

Diminution de plus de la moitié de l'exposition du voriconazole.

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite, notamment les deux premières semaines après l'instauration ou l'arrêt du traitement par létermovir.

LETERMOVIR

+ INHIBITEURS DE L'HMGCO-A REDUCTASE (simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine)

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la statine et de ses effets indésirables à type de rhabdomyolyse.

RIFAMPICINE

+ ZIDOVUDINE

Diminution de moitié des concentrations de la zidovudine par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et biologique renforcée.

ROLAPITANT

+ TAMOXIFENE

Risque de baisse de l'efficacité du tamoxifène par inhibition de la formation de son métabolite actif par le rolapitant.

ROLAPITANT

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution très importante des concentrations de rolapitant avec risque de perte d'efficacité.

TOLVAPTAN

+ PAMPLEMOUSSE (JUS ET FRUIT)

Augmentation importante (entre 2 à 5 fois en moyenne) des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables, notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.

VANCOMYCINE

+ PIPERACILLINE/TAZOBACTAM

Majoration de la néphrotoxicité par comparaison à la vancomycine seule.

ASSOCIATIONS FAISANT L'OBJET D'UNE PRÉCAUTION D'EMPLOI

BICTEGRAVIR

+ FER (sels de)

Diminution de près des deux tiers de l'absorption du bictégravir en cas d'ingestion simultanée ou à jeun. Prendre le bictégravir au moins 2 heures avant les sels de fer, ou en même temps qu'un repas.

CASPOFUNGINE

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations plasmatiques de caspofungine.

En cas de traitement par inducteur, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2e jour.

CEFAZOLINE

+ ANTIVITAMINES K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

LETERMOVIR

+ INHIBITEURS DE L'HMGCO-A REDUCTASE (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine)

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la statine et de ses effets indésirables à type de rhabdomyolyse.

En cas d'utilisation du létermovir seul:

- ne pas dépasser 20 mg/ jour d'atorvastatine

- adaptation éventuelle de la posologie de fluvastatine et de pravastatine,

LETERMOVIR

+ IMMUNOSUPPRESSEURS

Augmentation, éventuellement très importante, des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme et de la créatininémie.

Surveillance clinique et biologique renforcée.

RIFAMPICINE

+ DIGOXINE

Diminution modeste des concentrations de digoxine.

Surveillance clinique et ECG.

ROLAPITANT

+ METOPROLOL

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par le rolapitant.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le rolapitant.

ROLAPITANT

+ PROPAFENONE

Augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le rolapitant.

Surveillance clinique et réduction de la posologie de la propafénone pendant le traitement par le rolapitant et après son arrêt.

ROLAPITANT

+ ROSUVASTATINE

Risque d'augmentation des concentrations de rosuvastatine.

Utiliser la rosuvastatine à dose minimale.

ROLAPITANT

+ COLCHICINE

Risque d'augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Surveillance clinique et biologique étroite pendant l'association.

ROLAPITANT

+ DIGOXINE

Augmentation de la digoxinémie par majoration de son absorption.

Surveillance clinique et ECG pendant le traitement par le rolapitant et après son arrêt.

ROLAPITANT

+ DABIGATRAN

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran par augmentation de son absorption intestinale par le rolapitant.

Surveillance clinique et biologique étroite pendant l'association.

TOLVAPTAN

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Augmentation importante (entre 2 à 5 fois en moyenne) des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables, notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.

Réduire la posologie des deux tiers aux trois quarts, selon la dose prescrite.

TOLVAPTAN

+ AMIODARONE

+ DILTIAZEM

+ VERAPAMIL

+ FLUCONAZOLE

Augmentation importante des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables, notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.

En cas d'association, la posologie de tolvapatan doit être réduite de moitié.

ASSOCIATIONS À PRENDRE EN COMPTE

METHADONE

+ QUETIAPINE

Possible augmentation des concentrations de méthadone, avec signes de surdosage.

TAMOXIFENE

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par l'inducteur

SUBSTANCES QUI FONT LEUR ENTRÉE DANS LE THESAURUS

abémaclilib apalutamide argipressine bictégravir

brigatinib caplacizumab caspofungine céfazoline durvalumab inotuzumab

ixékizumab létermovir lorlatinib ocrélizumab phénelzine rolapitant tolvaptan

CRÉATION OU MODIFICATIONS (COMPOSITION, INTITULÉ) DE CLASSES THERAPEUTIQUES

Les cationrésines sulfosodique et sulfocalcique sont respectivement renommées polystyrène sulfonate de sodium et polystyrène sulfonate de calcium, en conformité avec la dénomination utilisée dans l'AMM.

Les héparines « de bas poids moléculaire et apparentés » sont regroupées avec les héparines « non fractionnées » sous l'appellation « héparines », avec maintien du distinguo « curatif et/ou sujet âgé » vs. « préventif ». Les IAM des « héparines » (sans plus de précision) s'appliquent toutes doses et situations confondues.

Le polystyrène sulfonate de calcium intègre la classe « résines chélatrices ».

L'oxoméazine n'est pas un neuroleptique et sort de la classe correspondante.

Le bupropion rejoint la classe des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique.

Le durvalumab, l'inotuzumab, l'ixékizumab et l'ocrézilumab intègrent la classe des anticorps monoclonaux (interaction avec les vaccins vivants atténués).

L'abémaciclib, le brigatinib et le lorlatinib rejoignent la classe des inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés.

L'apalutamide, le lorlatinib et le létermovir intègrent la classe des inducteurs enzymatiques.

L'uméclidinium rejoint la classe des médicaments atropiniques.

L'argipressine intègre la classe des hyponatrémiants.

Le caplacizumab rejoint la classe des antiagrégants plaquettaires.

La phénelzine (en ATU, alternative à l'iproniazide) intègre la classe des IMAO non sélectifs.

Le bictégravir intègre la classe des substances à absorption réduite par les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants.

Le docétaxel et le paclitaxel intègrent la classe des substrats à risque du CYP3A4.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase suivants intègrent la classe des substrats à risque du CYP3A4 : abémaciclib, axitinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, ibrutinib, lorlatinib, osimertinib, palbociclib, ponatinib, ruxolitinib, vandétanib.

Les principales molécules ou classes concernées sont précisées en « chapeau » introductif, pour une vision plus globale.

Le libellé de la classe « antabuse (réaction) » devient « médicaments à l'origine d'une réaction antabuse ».

MODIFICATION DU LIBELLE OU DU NIVEAU DE CONTRAINTE D'INTERACTIONS EXISTANTES

Le libellé de la CAT héparines + anticoagulants oraux est modifié, et s'applique à toutes les héparines, en faisant la distinction AVK / AOD.

L'interaction lamotrigine + estroprogestatifs contraceptifs retrouve le libellé antérieur (avec un mécanisme unidirectionnel).

Le libellé de l'IAM morphiniques + BZD, morphiniques + barbituriques et BZD + barbituriques fait écho à celui du PRAC.

Le niveau de contrainte des IAM PK quinidine + stiripentol, + triclabendazole, + itraconazole (AMM nationales) est dégradé au niveau "précaution d'emploi".

Le libellé de l'interaction sofosbuvir + amiodarone a été modifié (interaction liée au seul sofosbuvir).

Les IAM de l'amiodarone avec le velpatasvir ou le lédirasvir sont supprimées.

Le voxilaprévir n'apparaît plus dans le Thesaurus car ses IAM sont identiques à celles du velpastavir auquel il est associé.

Le libellé de l'interaction entre les cyclines et le fer est modifié (interaction bidirectionnelle).

Dans le chapeau « médicaments, bradykinine et angio-œdème », la conduite à tenir de l'interaction correspondante a été supprimée, les antécédents d'angio-œdème ne relevant pas d'une IAM. La CI sacubitril + IEC est rappelée.

Le chapeau « anti-infectieux et INR », qui initiait les IAM des AVK, s'agrémente d'informations nouvelles et est dédoublé en :

ANTI-INFECTIEUX ET HEMOSTASE
AVK ET INR.

Le libellé des IAM AVK + amiodarone, + allopurinol, + antipurines est modifié (prise en compte de la longue demi-vie de l'amiodarone, pas de mécanisme d'action clairement identifié pour allopurinol et antipurines).

Le niveau de contrainte des IAM AVK + aprépitant, AVK + cimétidine devient "à prendre compte".

Le niveau de contrainte des IAM anticoagulants oraux + tramadol, + ISRS, + médicaments mixtes adrénérgiques/sérotoninergiques devient "à prendre compte" (adaptation posologique non réaliste).

La CAT des IAM selexipag + clopidogrel, déférasirox, tériflunomide, triméthoprime est modifiée (diminution de la posologie de moitié).

La CI alfuzosine + inhibiteurs puissants du CYP3A4 est dégradée en association déconseillée.

Le libellé de l'IAM miconazole + sulfamides hypoglycémifiants est corrigé (l'IAM s'applique à toutes les voies d'administration).

La CAT de l'IAM fibrates + statines est reformulée, pour rappeler que cette association est au minimum déconseillée, quelle que soit la molécule.

La contre-indication sulprostone + méthylergométrine réintègre le Thesaurus, assortie d'une CAT.

Les CAT des IAM « topiques gastro-intestinaux + substances à absorption réduite par les topiques gastro-intestinaux » et « topiques gastro-intestinaux + médicaments absorbés par voie orale » sont interverties : classe réelle pour la première (études PK), classe virtuelle pour la seconde.

Le libellé de l'interaction « topiques gastro-intestinaux + substances à absorption réduite par les topiques gastro-intestinaux » est modifié (mention de l'utilisation déconseillée avec le bictégravir).

Le libellé de l'interaction AVK + cyclines est complété par une information sur la tigécycline.

L'alcool (boisson ou excipient) constitue désormais une entrée dans le Thesaurus : les IAM concernées deviennent réciproques.

SUPPRESSIONS D'INTERACTIONS

Les interactions de la metformine qui suivent, extrapolées à partir d'études in vitro, sont supprimées : crizotinib, isavuconazole, olaparib, ranolazine, triméthoprim, sulfafurazole, vandétanib

L'interaction hormones thyroïdiennes + sunitinib ou imatinib est supprimée (effet propre des ITK),

Les IAM des AVK ont fait l'objet d'une réévaluation. Ont notamment été supprimées les IAM suivantes : alcool, alpha-tocophérol, bicalutamide, cobicistat, dronédarone, griséofulvine, itraconazole, propafénone, sucralfate, sulfafurazol, sulfaméthizol

MOLECULES QUI N'APPARAISSENT PLUS DANS LE THESAURUS

acétylsulfafurazol aliskiren aminogluthétimide bocéprévir

céfotétan céfopérazone daclastavir étoricoxib indinavir siméprévir sulfafurazol

sulfaguanidine télaprévir valdécoxib voxilaprévir

RECTIFICATIONS

La contre-indication entre le velpatasvir et la rifabutine s'applique aussi au lédirasvir.

Les interactions IEC + gliptines et IEC + racécadotril sont supprimées (doublons avec le chapeau « médicaments, bradykinine et angio-œdème »).

Les interactions de l'ébastine auraient dû être supprimées à la précédente actualisation.

L'IAM AVK + apixaban n'apparaît plus, car incluse dans "anticoagulants oraux + autres anticoagulants oraux".

L'IAM AVK + HNF (doses curatives et/ou sujet âgé) n'apparaît plus, car incluse dans l'IAM héparines + anticoagulants oraux.

Les IAM AVK + thrombolytiques et AVK + tramadol n'apparaissent plus, car étendues aux anticoagulants oraux.

Le libellé de la colonne des effets pour l'interaction AINS + diurétiques est aligné sur celui des interactions AINS + IEC et AINS + ARA2.

Les IAM héparines + glucocorticoïdes et héparines + anticoagulants oraux ont le même libellé en curatif/sujet âgé ou en préventif.