

20 octobre 2020

## 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<sup>ème</sup> 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, éphédrine, dihydroergotamine, fentanyl, sumatriptan, vaccin anti-grippal par voie nasale
- spermicides vaginaux
- antiseptiques iodés et mercuriels

## ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES

CANNABIDIOL

+ MILLEPERTUIS

Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.

ESZOPICLONE

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Augmentation de l'effet sédatif de l'eszopiclone.

Contre-indication chez les patients âgés.

En cas d'association chez les sujets non âgés, une réduction de la dose d'eszopiclone peut être nécessaire.

GILTERITINIB

+ MILLEPERTUIS

Diminution des concentrations plasmatiques de gilteritinib avec risque de perte d'efficacité.

VENETOCLAX

+ MILLEPERTUIS

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

VENETOCLAX

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Augmentation très importante des concentrations de vénétoclax par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique. Contre-indication pendant la phase de titration et réduction de posologie de 75% en phase de stabilisation.

## ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES

ANAGRELIDE

+ OMEPRAZOLE

Risque de moindre efficacité de l'anagrélide par augmentation de son métabolisme par l'oméprazole. Préférer un autre inhibiteur de la pompe à protons.

CANNABIDIOL

+ RIFAMPICINE

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.

CODEINE / TRAMADOL

+ PAROXETINE / FLUOXETINE / QUINIDINE

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

CODEINE / TRAMADOL\*

+ DULOXETINE / TERBINAFINE / CINACALCET / BUPROPION\*

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

*\*L'interaction tramadol / bupropion, déjà présente, change de niveau de contrainte*

DAROLUTAMIDE

+ RIFAMPICINE

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations plasmatiques de dalorutamide avec risque de perte d'efficacité.

DAROLUTAMIDE

+ ROSUVASTATINE

Augmentation considérable (d'un facteur 5) des concentrations de rosuvastatine avec risque de rhabdomyolyse et/ou de néphrotoxicité, par augmentation de sa biodisponibilité.

ETELCALCETIDE

+ CINACALCET

Risque d'hypocalcémie sévère.

GLASDEGIB

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Risque de majoration des effets indésirables du glasdégib par diminution de son métabolisme.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

GLASDEGIB

+ RIFAMPICINE

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution importante des concentrations de glasdégib par augmentation de son métabolisme, avec risque d'inefficacité.

NETUPITANT

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

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

OZANIMOD

+ BRADYCARDISANTS

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénérgique.

Surveillance clinique et ECG pendant au moins 6 heures.

OZANIMOD

+ CICLOSPORINE

+ ELTROMBOPAG

Risque d'augmentation des effets indésirables de l'ozanimod.

OZANIMOD

+ RIFAMPICINE

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations des métabolites actifs de l'ozanimod d'environ 60%.

VENETOCLAX

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

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

VENETOCLAX

+ PAMPLEMOUSSE (JUS ET FRUIT)

Augmentation des concentrations de vénétoclax, avec risque de majoration des effets indésirables.

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

CANNABIDIOL  
+ TACROLIMUS

Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.

Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l'association et à l'arrêt du cannabidiol.

EDOXABAN  
+ CICLOSPORINE  
+ DRONEDARONE  
+ ERYTHROMYCINE  
+ ITRACONAZOLE

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'édoxaban, avec majoration du risque de saignement. Réduire la dose d'édoxaban de moitié.

CIPROFLOXACINE, NORFLOXACINE  
+ CALCIUM (SELS DE)

Diminution de l'absorption digestive de la ciprofloxacine ou de la norfloxacine.

Prendre les sels de calcium à distance de la fluoroquinolone (plus de 2 heures, si possible).

ESCITALOPRAM  
+ (ES)OMEPRAZOLE

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

ESZOPICLONE  
+ RIFAMPICINE

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'eszopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

FELBAMATE  
+ ESTRO-PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le felbamate, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt du felbamate.

FLUCONAZOLE  
+ SIMVASTATINE  
+ ATORVASTATINE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la statine).

Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine, ou utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

FOSTAMATINIB  
+ ROSUVASTATINE

Doublement moyen des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine.

Surveillance clinique et biologique, avec adaptation de la posologie de rosuvastatine si nécessaire.

#### GIVOSIRAN

##### + THEOPHYLLINE

Risque d'augmentation de la théophyllinémie avec signes de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

#### GLASDEGIB

##### + SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

#### GLASDEGIB

##### + INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations de glasdégib par augmentation de son métabolisme.

Si l'association ne peut être évitée, augmenter la dose de glasdégib.

#### HORMONES THYROIDIENNES

##### + ANTISECRETOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

Diminution probable de l'absorption des hormones thyroïdiennes, par augmentation du pH intra-gastrique par l'antisécrétoire.

Contrôle clinique et biologique régulier, avec augmentation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.

#### MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UN HYPOGONADISME MASCULIN

##### + SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

#### METHADONE

##### + VORICONAZOLE

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée ; si besoin, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par le voriconazole et après son arrêt.

#### TALAZOPARIB

##### + QUINIDINE

##### + AMIODARONE

##### + CLARITHROMYCINE

##### + CICLOSPORINE

##### + INHIBITEURS DE PROTEASE

##### + VERAPAMIL

##### + ITRACONAZOLE

##### + ERYTHROMYCINE

##### + DRONEDARONE

Augmentation des concentrations de talazoparib avec risque de majoration de la toxicité.

Réduire la dose de talazoparib.

TIGECYCLINE  
+ CICLOSPORINE  
+ TACROLIMUS

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, avec risque d'effets néphrotoxiques.

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement par la tigécycline.

TRETINOÏNE (ACIDE TOUT-TRANS RETINOÏQUE – ATRA)  
+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

*Décrit pour les antifongiques azolés*

Augmentation des concentrations de trétinoïne par diminution de son métabolisme, avec risque de majoration de sa toxicité (pseudo-tumor cerebrii, hypercalcémie...)

Adaptation de la posologie de la trétinoïne pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt.

TRIENTINE  
+ FER

Diminution des concentrations de fer sérique.

Prendre la trientine à distance des sels de fer.

VENETOCLAX  
+ VERAPAMIL  
+ DILTIAZEM  
+ AMIODARONE

Risque d'augmentation des effets indésirables du vénétoclax par diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment hématologique, et adaptation de la posologie du vénétoclax.

VERAPAMIL  
+ CARBAMAZEPINE

Augmentation des concentrations de carbamazépine et de sa neurotoxicité par inhibition de son métabolisme par le vérapamil. De plus, diminution des concentrations du vérapamil par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle des posologies des deux médicaments.

## ASSOCIATIONS À PRENDRE EN COMPTE

OZANIMOD  
+ GEMFIBROZIL

Augmentation des concentrations des métabolites actifs de l'onazimod.

OZANIMOD  
+ CLOPIDOGREL

Risque d'augmentation des concentrations des métabolites actifs de l'onazimod.

## SUBSTANCES QUI FONT LEUR ENTRÉE DANS LE THESAURUS

cannabidiol darolutamide dégarelix délafloxacine  
édoxaban entrectinib eszopiclone ételcalcétide étoricoxib  
fostamatinib giltéritinib givosiran glasdegib guselkumab  
larotrectinib magnésium étupitant ozanimod ribociclib  
talazoparib trientine upadacitinib vénétoclax

## MOLECULES QUI N'APPARAISSENT PLUS DANS LE THESAURUS

pergolide

## CRÉATION OU MODIFICATIONS (COMPOSITION, INTITULÉ) DE CLASSES THERAPEUTIQUES

Les classes « bêta-bloquants » sont renommées en y ajoutant « y compris collyres » (sauf dans l'insuffisance cardiaque).

Les vinca-alcaloïdes cytotoxiques sont inclus dans la classe des médicaments ototoxiques.

Création d'une classe thérapeutique « inhibiteurs d'intégrase » avec les molécules suivantes : raltégravir, bictégravir, dolutégravir.

Création d'une classe thérapeutique « médicaments à l'origine d'un hypogonadisme masculin » avec les molécules suivantes : abiratérone, apalutamide, bicalutamide, cyprotérone, dégarelix, dutastéride, enzalutamide, finastéride, flutamide, goséréline, leuproréline, nilutamide, triptoréline.

La classe thérapeutique « ivacaftor (seul ou associé) » remplace l'ivacaftor et comprend l'exelacaftor, le lumacaftor et le tézacaftor.

Le larotrectinib, le giltéritinib, l'upadacitinib, le fostamatinib, le ribociclib, l'entrectinib rejoignent la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase.

L'édoxaban rejoint la classe des anticoagulants oraux.

La délafloxacine rejoint la classe des fluoroquinolones.

L'étoricoxib rejoint la classe des AINS.

L'eszopiclone rejoint les classes suivantes : benzodiazépines et apparentés - hypnotiques - médicaments sédatifs.

La chloroquine sort de la classe des substances à absorption réduite par les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants.

Le dolutégravir rejoint les deux autres inhibiteurs d'intégrase déjà déconseillés avec les topiques gastro-intestinaux.

L'éribuline sort de la classe des antiagrégants plaquettaires.

Le trastuzumab et le bévacizumab sont retirés de la classe des anticorps monoclonaux car ils n'ont pas d'interaction avec les vaccins vivants.

Le guselkumab et l'atezolizumab rejoignent la classe des anticorps monoclonaux, en association déconseillée avec les vaccins vivants atténués.

L'amifostine rejoint la classe des médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

L'oxyde et le phosphate d'aluminium rejoignent la classe des sels d'aluminium.

La phényléphrine, alpha agoniste, sort de la classe des sympathomimétiques indirects (elle est présente dans la classe des sympathomimétiques alpha, voie orale et nasale).

### **MODIFICATION DU LIBELLÉ OU DU NIVEAU DE CONTRAINTE D'INTERACTIONS EXISTANTES**

Le libellé de la conduite à tenir (CAT) est renforcé en cas d'association du sofosbuvir avec l'amiodarone (suivi hospitalier de 48 heures chez tous les patients).

Le libellé de l'interaction « inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés + inhibiteurs puissants du CYP3A4 » est agrémenté de l'ajout des nouveaux ITK, cf. supra, et simplifié pour la CAT avec l'ibrutinib.

Les libellés des interactions de l'ivabradine avec le vérapamil et l'azithromycine ont été légèrement modifiés sur le mécanisme d'action.

La recommandation de contrôler les concentrations sériques de T3 et de T4 en cas de traitement par hormones thyroïdiennes est remplacé par le libellé généraliste « surveillance clinique et biologique ».

L'association déconseillée entre les anesthésiques volatils halogénés et les sympathomimétiques alpha et bêta par voie parentérale devient une association à prendre en compte.

La CAT de l'interaction « torsadogènes sauf (...) + substances susceptibles de donner des torsades de pointes » a été précisée.

Le libellé de l'interaction « sulfaméthoxazole/triméthoprimine + substances susceptibles de donner des torsades de pointes » fait l'objet d'un double niveau CI/AssDec, comme l'hydroxychloroquine, la méthadone, l'arsénieux, etc. Le libellé de ces interactions à double niveau a été harmonisé.

Le libellé de l'interaction entre le maraviroc et les inducteurs enzymatiques précise que la névirapine n'est pas concernée par cette précaution d'emploi.

Les interactions de la digoxine avec la clarithromycine, l'azithromycine, l'érythromycine sont regroupées en une seule avec les macrolides, suite à la retenue de l'interaction digoxine + josamycine.

Les libellés des interactions suivantes ont été harmonisés au niveau de la conduite à tenir :  
- acide acétylsalicylique ou AINS + diurétiques ou IEC ou ARA2

L'interaction entre le tramadol et le bupropion, déjà retenue, change de niveau de contrainte (à prendre en compte -> association déconseillée).

Le libellé de l'interaction entre le dolutégravir et la metformine a été légèrement modifié.

## SUPPRESSIONS D'INTERACTIONS

L'interaction entre l'hydroxychloroquine et le métoprolol est supprimée.

L'interaction entre l'hydroxychloroquine et la rifampicine est supprimée.

Les interactions du flécaïnide avec les inhibiteurs du CYP2D6 (abiratérone, bupropion, cinacalcet, darifénacine, duloxétine, mirabégron, terbinafine) sont supprimées.

Les interactions de la pentoxifylline avec les AINS et les antiagrégants plaquettaires (y compris l'acide acétylsalicylique) sont supprimées.

## RECTIFICATIONS

Le doublon évérolimus + inhibiteurs de l'enzyme de conversion est supprimé cf. chapeau « Médicaments, bradykinine et angio-œdème ». Le niveau « à prendre en compte » est devenu une association déconseillée pour les médicaments composant le chapeau.

Les doublons glimépiride / glibenclamide + clarithromycine sont supprimés.

L'adaptation posologique de l'ibrutinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 est de 280 mg et non de 140 mg.

Les interactions de l'acide acétylsalicylique avec l'anagrélide, le cobimétinib, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, les médicaments mixtes adrénérgiques/sérotoninergiques et les thrombolytiques sont supprimées (doublons avec les antiagrégants plaquettaires).

L'association déconseillée entre les médicaments sédatifs et l'oxybate de sodium a été modifiée, en ajoutant la contre-indication avec le phénobarbital ou les opiacés.

L'interaction entre le bictégravir et les inducteurs enzymatiques est à double niveau (CI/AssDec) dans la mesure où la rifampicine est contre-indiquée avec le bictégravir.