

15 septembre 2023

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 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 résultats in vitro sans investigations ultérieures in vivo,
- des interactions jugées non cliniquement significatives.

L'information exhaustive sur les interactions médicamenteuses d'un médicament repose sur la consultation du RCP de la spécialité correspondante, en sus de la consultation du Thesaurus.

- 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 (<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>).
- 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
  - eskétamine, desmopressine, éphédrine, dihydroergotamine, fentanyl, sumatriptan, vaccin anti-grippal par voie nasale
  - spermicides vaginaux
  - antiseptiques iodés et mercuriels

**ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUÉES****APOMORPHINE****+ SÉTRONS**

Des hypotensions sévères et des pertes de connaissance ont été rapportées lors de l'association d'un sétron avec l'apomorphine.

**CABOTÉGRAVIR,****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Diminution importante des concentrations de cabotégravir avec la rifampicine.

Contre-indication :

- avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital

A prendre en compte :

- avec les autres inducteurs

**FOSTEMSAVIR****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Diminution significative des concentrations de fostemsavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

Contre-indication :

- avec la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'enzalutamide

A prendre en compte :

- avec les autres inducteurs

**FOSTEMSAVIR****+ MITOTANE**

Diminution significative des concentrations de fostemsavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique. Éventualité non exclue avec le mitotane.

**FOSTEMSAVIR****+ MILLEPERTUIS**

Risque de diminution significative des concentrations de fostemsavir avec le millepertuis, avec réduction de la réponse virologique.

**LÉNACAPAVIR****+ RIFAMPICINE****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS****+ OXCARBAZÉPINE****+ MILLEPERTUIS**

Diminution, éventuellement considérable, des concentrations de lénacavir, avec risque de réduction de la réponse virologique.

**LOMITAPIDE****+ DILTIAZEM**

Augmentation des concentrations de lomitapide, avec risque d'hépatotoxicité.

**MARIBAVIR****+ GANCICLOVIR, VALGANCICLOVIR**

Antagonisme de la phosphorylation et donc de l'effet pharmacologique du ganciclovir ou du valganciclovir par le maribavir.

**ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES****FLUCLOXACILLINE****+ PARACETAMOL**

Risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, de sepsis, de facteurs prédisposant à la déplétion en glutathion (malnutrition, alcoolisme chronique...), ainsi qu'en cas d'utilisation de paracétamol aux doses quotidiennes maximales.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite avec mesure de la 5-oxoproline urinaire.

**FLUCLOXACILLINE****+ VORICONAZOLE**

Diminution des concentrations de voriconazole, avec risque d'inefficacité de l'antifongique azolé.

**LÉNACAPAVIR****+ ATAZANAVIR/COBICISTAT**

Lorsqu'il est associé au cobicistat, l'atazanavir provoque une augmentation très importante des concentrations de lénacapavir.

**LÉNACAPAVIR****+ EFAVIRENZ**

Diminution importante des concentrations de lénacapavir.

**MARIBAVIR****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Diminution possiblement importante des concentrations de maribavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

Si l'association ne peut être évitée, augmentation éventuelle de la posologie de maribavir.

**PONESIMOD****+ 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 continu pendant les 4 heures suivant la première dose, jusqu'au lendemain si nécessaire.

**SELPERCATINIB****+ REPAGLINIDE**

Augmentation importante des concentrations plasmatiques de répaglinide, avec risque d'hypoglycémie, par diminution du métabolisme du répaglinide par le selpercatinib.

**SOTORASIB****+ RIFAMPICINE****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS**

Diminution notable des concentrations plasmatiques du sotorasib, avec risque de moindre efficacité.

**TUCATINIB****+ GEMFIBROZIL**

Augmentation importante des concentrations de tucatinib par diminution de son métabolisme par le gemfibrozil.

VOXELOTOR  
+ RIFAMPICINE  
+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS

Diminution notable des concentrations plasmatiques du voxelotor, avec risque de moindre efficacité.

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

GLUCOCORTICOÏDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE ET MÉTABOLISÉS

+ RITONAVIR  
+ COBICISTAT

Décrit chez des patients HIV. Risque d'insuffisance surrénale aiguë, même en cas d'injection unique. L'articulation peut constituer un réservoir relarguant de façon continue le corticoïde CYP3A4-dépendant dans la circulation générale, avec augmentation possiblement très importante des concentrations du corticoïde, à l'origine d'une freination de la réponse hypothalamo-hypophysaire.

Préférer un corticoïde non CYP3A4-dépendant (hydrocortisone).

GLIPTINES

+ STATINES

Possibilité de survenue d'effets indésirables musculaires à l'introduction d'une gliptine, malgré le traitement antérieur par statine bien toléré.

Le contrôle régulier de la fonction rénale et le strict respect des doses sont impératifs.

HORMONES THYROÏDIENNES

+ SELPERCATINIB

Risque de moindre efficacité de la supplémentation en lévothyroxine par baisse de la conversion de T4 en T3 en cas de traitement par selpercatinib.

Surveillance clinique et biologique, et adjonction éventuelle de liothyronine au traitement par lévothyroxine.

HORMONES THYROÏDIENNES

+ EFAVIRENZ

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance clinique et biologique. Adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

INHIBITEURS D'INTÉGRASE

+ ZINC (SELS DE)

Risque de diminution de l'absorption des inhibiteurs d'intégrase, par chélation par le cation divalent.

Prendre les sels de zinc à distance de l'antirétroviral (plus de 2 heures, si possible).

ABROCITINIB

+ FLUVOXAMINE

+ FLUCONAZOLE

Risque de majoration des effets indésirables de l'abrocitinib par diminution de son métabolisme.

Réduire la posologie de l'abrocitinib de moitié en cas de traitement par la fluvoxamine ou le fluconazole.

FOSTEMSAVIR

+ ROSUVASTATINE

Augmentation modérée des concentrations de rosuvastatine.

Débuter par la dose minimale de rosuvastatine. Surveillance clinique régulière.

**MARIBAVIR****+ IMMUNOSUPPRESSEURS**

Possible augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur.

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation éventuelle de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

**ROXADUSTAT****+ RÉSINES CHÉLATRICES****+ SELS DE FER, CALCIUM, MAGNÉSIUM**

La prise de résines chélatrices (ou cations divalents, ou topiques gastro-intestinaux) peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité du roxadustat pris simultanément.

Prendre le roxadustat à distance de ces médicaments (plus de 1 heure, si possible).

**ROXADUSTAT****+ GEMFIBROZIL**

Augmentation de l'exposition du roxadustat, par diminution de son métabolisme par le gemfibrozil.

Surveillance clinique et biologique (hémoglobine).

**ROXADUSTAT****+ STATINES**

Augmentation d'un facteur 2 à 3 de l'exposition de la statine par diminution de son métabolisme par le roxadustat.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la statine pendant le traitement par roxadustat.

**ASSOCIATIONS À PRENDRE EN COMPTE****DOXYCYCLINE****+ RIFAMPICINE**

Risque de diminution importante des concentrations de doxycycline.

**SACITUZUMAB GOVITÉCAN****+ RIFAMPICINE****+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS**

Pour le métabolite SN38 lié au govitécan : risque de diminution de son exposition par augmentation de son métabolisme.

**SOTORASIB****+ ANTISECRÉTOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS****+ ANTISECRÉTOIRES ANTIHISTAMINIQUES H2**

Risque de diminution de l'effet du sotorasib, par diminution de son absorption.

**TENOFOVIR****+ ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE SODIQUE**

Diminution des deux tiers de l'exposition du ténofovir avec une formulation de PAS calcique.

**MOLECULES QUI N'APPARAISSENT PLUS DANS LE THESAURUS**

méprobamate pioglitazone

**SUBSTANCES QUI FONT LEUR ENTRÉE DANS LE THESAURUS**

abrocitinib acalabrutinib amivantamab anifrolumab bimékizumab cabotégravir  
cénobamate eskétamine estétrol fédératinib flucloxacilline fostemsavir granisétron  
inébilizumab lénacapavir maribavir nirmaltrevir ofatumumab palonosétron pémgatinib  
pralsétinib ponésimod riprétinib roxadustat sacituzumab satralizumab selpercatinib  
spésolimab sotorasib tézépelumab tralokinumab tucatinib voxelotor zanubrutinib

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

Création du chapeau « médicaments à l'origine d'atteintes musculaires ».

Création de la classe des « glucocorticoïdes par voie intra-articulaire et métabolisés »

Création de la classe des « sétrons ».

La classe « anticonvulsivants inducteurs enzymatiques » est renommée « inducteurs enzymatiques puissants ».

L'apalutamide et l'enzalutamide rejoignent la classe des inducteurs enzymatiques puissants.

Le cabotégravir rejoint la classe des inhibiteurs d'intégrase.

La flucloxacilline rejoint la classe des pénicillines.

Le tucatinib rejoint la classe des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

L'acalabrutinib, le fédératinib, le pémgatinib, le pralsétinib, le riprétinib, le selpercatinib, le tucatinib, le zanubrutinib rejoignent la classe des inhibiteurs de tyrosine kinases.

Le cénobamate rejoint la classe des médicaments sédatifs et celle des inducteurs enzymatiques.

Le trastuzumab et le bévacizumab sont retirés de la liste des anticorps monoclonaux interagissant avec les vaccins vivant atténués.

Le diénogest sort des estroprogestatifs contraceptifs et reste dans les progestatifs contraceptifs.

L'estétrol rejoint la classe des estrogènes non contraceptifs.

Le roxadustat rejoint la classe des « substances à absorption réduite par les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants ».

Le sotorasib rejoint la classe des inducteurs enzymatiques.

Le nirmaltrevir rejoint la classe des inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir.

L'eskétamine rejoint la classe des médicaments sédatifs.

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

La contre-indication entre le méthotrexate et le triméthoprime devient une association déconseillée pour l'utilisation du méthotrexate à doses médicales (non oncologiques).

L'association déconseillée entre gliptines et IEC devient une association à prendre en compte. Cette interaction est isolée du chapeau, qui est reformulé à ce sujet.

La précaution d'emploi entre anticoagulants oraux et héparines acquiert un double niveau CI/PE. afin de prévenir d'un mésusage (non indication des héparines avec les AOD).

La contre-indication entre l'apomorphine et l'ondansétron est étendue à tous les sétrons.

La précaution d'emploi entre l'ibrutinib et les anticoagulants oraux devient une association déconseillée.

La CAT de l'interaction « tramadol + anticoagulants oraux » est renforcée.

Le libellé de l'interaction « metformine + dolutégravir » est modifié.

Le libellé de l'interaction « doxycycline + anticonvulsivants inducteurs enzymatiques » n'a plus de CAT.

Le libellé de l'interaction « mitotane + spironolactone » est reformulé (colonne des effets).

Le libellé de l'interaction « metformine + produits de contraste iodés » est reformulé (colonne des effets).

Le libellé de l'interaction « fingolimod + bradycardisants » est reformulé en écho à celui du ponésimod.

Certains anticorps monoclonaux (-mab, hors anti-TNF) nouvellement inscrits font l'objet d'une mise en garde au niveau déconseillé ou à prendre en compte, cf. RCP, avec les vaccins vivants atténués.

## SUPPRESSIONS D'INTERACTIONS

L'interaction « anesthésiques volatils halogénés + sympathomimétiques alpha et bêta (voie IM et IV) » est supprimée.

L'interaction « metformine + rifampicine » est supprimée.

L'interaction « irinotécan + apalutamide » n'apparaît plus : doublon avec les inducteurs enzymatiques.

Les interactions de l'apalutamide avec les AVK, les ITK, le ticagrelor, les vinca-alcaloïdes cytotoxiques n'apparaissent plus : doublons avec les inducteurs enzymatiques ou inducteurs enzymatiques puissants. Les autres IAM « doublons », mais qui sont déconseillées et non en précaution d'emploi, restent isolées.

L'interaction des « inducteurs enzymatiques puissants » avec les « glucocorticoïdes sauf hydrocortisone » n'apparaît plus (doublon).

## RECTIFICATIONS

L'interaction « fluconazole + ivacaftor (seul ou associé) » est réintroduite.