

A l'exception des AMM récentes, postérieures à la dernière mise à jour, tous les principes actifs commercialisés ont fait l'objet d'une évaluation par le groupe de travail « Interactions Médicamenteuses ».

L'absence de mention d'interactions pour un principe actif donné dans le Thesaurus peut s'expliquer ainsi :

- pas de données évocatrices d'une interaction malgré une commercialisation ancienne
 - données insuffisamment documentées pour un risque potentiel mineur
 - études cliniques négatives avec un niveau de preuve satisfaisant
 - interactions jugées non cliniquement significatives

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 liste des excipients à effet notoire (2^{ème} révision du 3 mars 2009).

Les voies locales ne sont pas concernées, sauf dans les cas suivants :

- bêta-bloquants en collyre,
 - miconazole gingival,
 - spermicides vaginaux,
- antiseptiques iodés et mercuriels
 - éconazole toutes formes

1/ Nouvelles contre-indications

alfuzosine + tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4

cobicistat + « principaux » médicaments métabolisés par le CYP3A4, cf infra

voriconazole + millepertuis

2/ Nouvelles interactions

DABIGATRAN

+ TICAGRELOR

Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.

A prendre en compte

LENALIDOMIDE

+ STATINES

Risque majoré de survenue de rhabdomyolyses

Précaution d'emploi

Renforcer le contrôle clinique et biologique, notamment durant les premières semaines de traitement.

PRISTINAMYCINE

+ ANTIVITAMINES K

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

Précaution d'emploi

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

ROXITHROMYCINE

+ SIMVASTATINE, ATORVASTATINE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse

Précaution d'emploi

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant.

ORLISTAT

+ ANTIDEPRESSEURS (IMIPRAMINIQUES, INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE, MIXTES)

+ NEUROLEPTIQUES

+ LITHIUM

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

A prendre en compte

DOCETAXEL, CABAZITAXEL, BORTEZOMIB, IRINOTECAN

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution des concentrations du cytotoxique (ou de son métabolite actif, pour l'irinotécan) par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

A prendre en compte

DOCETAXEL, CABAZITAXEL

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel (ou du cabazitaxel) par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel (ou du cabazitaxel) pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.

INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES

+ ANTISECRETOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

+ ANTIHISTAMINIQUES H2

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.

A prendre en compte

ABIRATERONE

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

+ RIFAMPICINE

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de baisse de son efficacité.

Association DECONSEILLEE

ANDROGENES

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et biologique pendant l'association et une à deux semaines après l'arrêt de l'inducteur.

ULIPRISTAL

+ RIFAMPICINE

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Association DECONSEILLEE

Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

ULIPRISTAL

+ PROGESTATIFS, CONTRACEPTIFS OU NON

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Association DECONSEILLEE

Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

ELVITEGRAVIR

+ RIFABUTINE

Diminution des concentrations minimales d'elvitégravir.

A prendre en compte

ELVITEGRAVIR

+ ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS

Diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif.

Précaution d'emploi

Utiliser un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 µg d'éthinylestradiol.

COBICISTAT

+ RIFABUTINE

Augmentation très importante du métabolite de la rifabutine, avec risque de majoration de sa toxicité (uvéites, neutropénies).

Par ailleurs, possible diminution des concentrations de cobicistat.

Précaution d'emploi

Adaptation de la posologie de la rifabutine (en principe, réduction des doses de moitié).

COBICISTAT

+ SUBSTRATS A RISQUE DU CYP3A4

+ ALFUZOSINE, AMIODARONE, QUINIDINE

Risque de majoration des effets indésirables de ces molécules par diminution de leur métabolisme par le cobicistat.

CONTRE-INDICATION

COBICISTAT

+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES, RIFAMPICINE, MILLEPERTUIS

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

CONTRE-INDICATION

ATOVAQUONE

+ EFAVIRENZ, RIFAMPICINE

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

Association DECONSEILLEE

ATOVAQUONE

RIFABUTINE

Diminution modérée des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

A prendre en compte

HYDROXYZINE

+ MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

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

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

TIANEPTINE

+ IMAO IRREVERSIBLES

Risque de collapsus, hypertension paroxystique, hyperthermie, convulsions, décès.

Association DECONSEILLEE

VORICONAZOLE

+ MILLEPERTUIS

Réduction importante des concentrations de voriconazole, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

CONTRE-INDICATION

ENZALUTAMIDE

+ GEMFIBROZIL

Augmentation de la fraction active de l'enzalutamide.

Précaution d'emploi

Réduire la dose d'enzalutamide par deux en cas d'association au gemfibrozil

3/ Molécules ou substances qui font leur entrée dans le Thesaurus

acéprométazine, avanafil, bosutinib, ciclésonide, cobicistat, elvitégravir, enzalutamide, loflazépate, tianeptine

4/ Molécules n'apparaissant plus dans le Thesaurus

bépridil, cisapride, nialamide, polymyxine B, sertindole, toloxatone, triazolam

5/ Création / Modification (composition, intitulé) de classes thérapeutiques

Les IMAO, jusque là distingués selon leur caractère sélectif ou non, sont désormais qualifiés de réversibles ou d'irréversibles.

La classe thérapeutique « antihypertenseurs » n'apparaît plus puisqu'elle a été éclatée entre « médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique » et « médicaments abaissant la pression artérielle ».

La silodosine et la doxazosine intègrent la classe des médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

La rotigotine a l'indication Parkinson et est repositionnée dans la classe des dopaminergiques antiparkinsoniens.

Le bosutinib et le dabrafénib rejoignent la classe des inhibiteurs de tyrosine kinases.

Le dabrafénib et l'enzalutamide intègrent la classe thérapeutique des inducteurs enzymatiques.

Le vardénafil, l'avanafil, l'irinotécan et le cabazitaxel intègrent la classe thérapeutique des substrats à risque du CYP3A4.

Le loflazépate rejoint la classe des benzodiazépines et apparentés et des médicaments sédatifs.

Le ciclésonide rejoint la classe thérapeutique des autres corticoïdes, notamment inhalés.

Le bortézomib rejoint la classe thérapeutique des cytotoxiques.

Le cobicistat rejoint la classe thérapeutique des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

La classe thérapeutique des barbituriques s'est enrichie de 3 molécules : hexo-, vin- et sécobarbital

6/ Modification du niveau de contrainte d'interactions existantes

L'alfuzosine est désormais contre-indiquée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Avec le bosutinib, l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée.

7/ Modification du libellé d'interactions existantes

Le libellé de l'interaction entre l'anagrélide et l'acide acétylsalicylique est simplifié.

La conduite à tenir de l'interaction entre la simvastatine et le diltiazem préconise de ne pas dépasser, pour l'hypocholestérolémiant, la posologie de 20 mg/j.

Le libellé de l'interaction voriconazole + éfavirenz indique la nécessité d'adapter les posologies.

8/ Suppression d'interactions

L'interaction rizatriptan + propranolol sort du Thesaurus.

L'interaction entre le tramadol et la carbamazépine disparaît du Thesaurus.

9/ Création ou modification de chapeaux

Dans le chapeau « substrats à risque du CYP3A4 », il est précisé de se référer au niveau de contrainte spécifique à chaque couple d'interaction.

L'elvitégravir est cité dans le chapeau des topiques gastro-intestinaux.

Suppression de la phrase avec la succinylcholine dans le chapeau des curares.

10/ Rectificatifs

Les interactions des inhibiteurs de tyrosine kinases et de l'irinotécan avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, auparavant individualisées, ont été regroupées.

L'interaction neuroleptiques + bêta-bloquants est supprimée (doublon).

Les interactions des antidépresseurs imipraminiques avec les antihypertenseurs et les neuroleptiques sont supprimées (doublon).

L'interaction bocéprévir + substrats à risque du CYP3A4 est supprimée (doublon).

L'interaction de l'alfuzosine avec le télaprevir est supprimée (doublon).