

# Interactions médicamenteuses

Mise à jour 2008

Décembre 2008

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France  
F - 93285 Saint-Denis Cedex

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

## 1/ Nouvelles interactions

### **CLOPIDOGREL**

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

Risque de diminution de l'efficacité du clopidogrel par inhibition de la formation de son métabolite actif par l'IPP.

**A PRENDRE EN COMPTE**

### **OMEPRAZOLE**

#### **+ DIGOXINE**

Augmentation modérée de la digoxinémie par majoration de son absorption par l'oméprazole.

#### **PRECAUTION D'EMPLOI**

Surveillance clinique, ECG et de la digoxinémie, particulièrement chez le sujet âgé.

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

#### **ANTISECRETOIRES ANTIHISTAMINIQUES H2**

#### **+ VITAMINE B12**

Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

**A PRENDRE EN COMPTE**

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

#### **+ MILLEPERTUIS**

Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis.

**A PRENDRE EN COMPTE**

### **FELBAMATE**

#### **+ PHENYTOÏNE**

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le felbamate.

#### **PRECAUTION D'EMPLOI**

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et si besoin, adaptation de sa posologie pendant le traitement par le felbamate.

### **ANTICOAGULANTS ORAUX**

#### **+ DISULFIRAME**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

#### **PRECAUTION D'EMPLOI**

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

### **ANTICOAGULANTS ORAUX**

#### **+ DANAZOL**

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

#### **PRECAUTION D'EMPLOI**

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

### **ANTICOAGULANTS ORAUX**

#### **+ FLUOROURACILE (ET, PAR EXTRAPOLATION, TEGAFUR ET CAPECITABINE)**

Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

#### **ASSOCIATION DECONSEILLÉE**

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

**ALISKIREN****+ CICLOSPORINE****+ QUINIDINE****+ VERAPAMIL**

Augmentation (de près de 5 fois avec la ciclosporine) des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.

**CONTRE-INDICATION****ATAZANAVIR****+ NEVIRAPINE****+ EFAVIRENZ**

Risque de baisse de l'efficacité de l'atazanavir par augmentation de son métabolisme hépatique.

**ASSOCIATION DECONSEILLEE**

Si l'association s'avère nécessaire, adaptation posologique de l'atazanavir avec surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

**BOSENTAN****+ RIFAMPICINE****+ ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Risque de diminution (importante pour la rifampicine) des concentrations plasmatiques de bosentan.

**ASSOCIATION DECONSEILLEE****MIDAZOLAM****+ MILLEPERTUIS**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis.

**A PRENDRE EN COMPTE****IRINOTECAN****+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4**

(*KETOCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE, TELITHROMYCINE, RITONAVIR, NELFINAVIR*)

Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

**ASSOCIATION DECONSEILLEE****IMMUNOSUPPRESSEURS**

(*CICLOSOPRINE, TACROLIMUS, SIROLIMUS, EVEROLIMUS*)

**+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4**

(*KETOCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE, TELITHROMYCINE, RITONAVIR, NELFINAVIR*)

Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.

**ASSOCIATION DECONSEILLEE**

En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines d'évérolimus et adaptation éventuelle de la posologie.

**QUETIAPINE****+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4**

(*KETOCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE, TELITHROMYCINE, RITONAVIR, NELFINAVIR*)

Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

**ASSOCIATION DECONSEILLEE**

## **DOCETAXEL**

### **+ INHIBITEURS DE PROTEASE**

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur de protéase.

### **A PRENDRE EN COMPTE**

## **GLIBENCLAMIDE, GLIMIPERIDE**

### **+ CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE**

Risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.

### **PRECAUTION D'EMPLOI**

Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine (ou l'érythromycine).

## **2/ Nouveaux chapeaux**

### **HYPONATREMIANTS**

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

### **MEDICAMENTS INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4**

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole),
- les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir,
- certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine).

Parmi les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite et pour lesquels un risque de surdosage est plus particulièrement à redouter en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, on peut citer :

- les alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (ergotamine, surtout, mais aussi dihydroergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque d'ergotisme ;
- les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...) : risque néphrotoxique ;
- certaines statines (simvastatine, et dans une moindre mesure, atorvastatine) : risque musculaire, notamment rhabdomyolyse ;
- certains médicaments donnant des torsades de pointes : cisapride, pimozide, halofantrine, luméfántrine ;
- des médicaments déprimeurs du centre respiratoire : triazolam, midazolam
- certains cytotoxiques : vinca-alcaloïdes, inhibiteurs des tyrosine kinases.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chacun de ces substrats, il convient de se reporter aux interactions spécifiques avec chaque inhibiteur.

### **3/ Modification des classes thérapeutiques concernées par une interaction (extrapolation ou restriction)**

L'interaction entre les analogues de la somatostatine et l'insuline est extrapolée à tous les médicaments hypoglycémisants (sulfamides, glitazones, gliptines).

L'interaction entre les diurétiques et la metformine est limitée aux seuls diurétiques de l'anse.

Les trois interactions de la warfarine sont extrapolées à tous les anticoagulants oraux.

### **4/ Modification de l'appellation de classes thérapeutiques**

La classe thérapeutique qui s'intitule « dopaminergiques non antiparkinsoniens » est renommée « **dopaminergiques, hors Parkinson** ».

### **5/ Modification de la composition des classes thérapeutiques**

Le **sultopride** rejoint les classes thérapeutiques des médicaments et des neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes, avec les niveaux de contrainte correspondants. Il n'a donc plus d'interactions en propre.

Le **zuclopenthixol** intègre les classes thérapeutiques des médicaments et des neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes, avec les niveaux de contrainte correspondants.

Le **nilotinib** intègre la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinases.

Le **danazol** sort de la classe « antiandrogènes ».

La **doxazosine** sort de la classe thérapeutique « alpha-bloquants à visée urologique ».

Le **miconazole** sort de la classe thérapeutique « antifongiques azolés »

Ces trois molécules ont désormais des interactions en propre.

### **6/ Modification du libellé d'interactions existantes**

L'interaction entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la spironolactone indique désormais que des doses **faibles** d'IEC doivent être utilisées, mais sans évoquer des équivalents captopril ou énalapril/lisinopril.

L'interaction du midazolam avec les inhibiteurs de protéase et les azolés antifongiques est à **double niveau** selon que le midazolam est administré par voie injectable (précaution d'emploi) ou orale (association déconseillée).

Dans l'interaction entre la ciclosporine et l'atorvastatine, il est désormais précisé que la dose de l'hypocholestérolémiant ne doit pas dépasser **10 mg**.

Le niveau de contrainte de l'interaction « atazanavir + inhibiteurs de la pompe à protons » passe de « contre-indication » à « association déconseillée »

L'interaction « danazol + warfarine » est extrapolée à tous les anticoagulants oraux, d'une part, et le libellé correspondant est celui de l'interaction « antiandrogènes + anticoagulants oraux », d'autre part.

Le niveau de contrainte de l'interaction « doxazosine + inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 » passe de « précaution d'emploi » à « association déconseillée ».

L'interaction entre le bupropion et le tramadol est une association « à prendre en compte » et non « déconseillée ».

### **7/ Suppression d'interactions**

L'interaction entre le midazolam et la cimétidine est supprimée.

L'interaction entre la lamotrigine et les progestatifs contraceptifs est supprimée.

### **8/ Suppression de molécules**

Le diflunisal n'est plus disponible et a été retiré du Thesaurus