

Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)

- *Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) (Groupe de Travail Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements, Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance)*
- *Groupe Pharmacologie AC43 de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales - Maladies Infectieuses Emergentes (ANRS-MIE)*

Coordonnateurs : Florian Lemaitre, Elisabeth Polard (Rennes)

Rédacteurs : Stéphane Bouchet (Bordeaux), Matthieu Grégoire (Nantes), Florian Lemaitre (Rennes), Caroline Monchaud (Limoges), Elisabeth Polard (Rennes), Béatrice Saint-Salvi (St Denis)

Relecteurs : Sihem Benaboud (Paris), Laurent Chouchana (Paris), Jean-Luc Cracowski (Grenoble), Milou-Daniel Drici (Nice), Rodolphe Garraffo (Nice), Annie-Pierre Jonville-Bera (Tours), Mathieu Molimard (Bordeaux), Patrice Muret (Besançon), Gilles Peytavin (Paris), Vincent Richard (Rouen), Caroline Solas (Marseille)

Introduction :

Le ritonavir est un médicament à l'origine d'interactions médicamenteuses nombreuses et dont les effets peuvent être importants. Lors de l'instauration d'un traitement par Nirmatrelvir/Paxlovid, une attention particulière doit être portée à ce risque. Le respect des contre-indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit Paxlovid et des informations du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament est essentiel.

Pour autant, le risque d'interactions médicamenteuses ne doit pas constituer un frein à l'utilisation du Nirmatrelvir/Ritonavir chez le patient pouvant bénéficier de ce traitement antiviral. A l'exception de quelques situations particulières où la co-prescription est impossible, il est possible soit : de maintenir le traitement du patient, de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral, ou d'adapter les posologies des médicaments co-prescrits avec le Nirmatrelvir/Ritonavir.

La plupart des traitements prescrits de manière chronique chez le patient peuvent être, au besoin, suspendus sans risque pendant les cinq jours du traitement antiviral. Les cliniciens peuvent prendre l'attache du service de pharmacologie de leur Centre Hospitalo-Universitaire ou de leur Centre Régional de Pharmacovigilance (<https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv>) pour obtenir un avis sur les traitements pouvant être suspendus, maintenus ou adaptés. Seuls quelques médicaments dont la suspension peut mettre en péril la santé du patient doivent être impérativement maintenus durant les cinq jours de traitement par Nirmatrelvir/Ritonavir.

Les conduites à tenir dans le cadre de l'association de médicaments au Nirmatrelvir/Ritonavir sont présentées dans le tableau ci-dessous. L'absence de mention d'un médicament dans le tableau ne signifie pas l'absence d'interaction médicamenteuse. Ces conduites à tenir sont susceptibles d'évoluer avec la mise à disposition de nouvelles données et seront, le cas échéant, mises à jour.

Principales interactions médicamenteuses avec le Nirmatrelvir/Ritonavir

Medicaments cardiovasculaires

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
<i>Antiagrégants</i>			
Aspirine	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Prasugrel	Diminution AUC 45% mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Maintien de la posologie actuelle	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Clopidogrel	Diminution de l'activité antiagrégante mais vraisemblable conservation de l'effet clinique	Maintien de la posologie actuelle	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines : un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Ticagrélor	Augmentation de l'exposition avec risque de saignement	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
<i>Anticoagulants</i>			
Warfarine	Amplitude de l'effet faible	Maintien de la posologie actuelle	Surveillance de l'INR et adaptation éventuelle du traitement
Apixaban	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement	Une diminution de la posologie de 50% est indiquée. Le relais par HBPM durant le traitement peut également être discuté.	
Dabigatran	Pas de modifications significatives dans l'AUC ou la Cmax du dabigatran quand il est administré simultanément au ritonavir; pas de modification du temps de thrombine.	Maintien de la posologie avec prise simultanée du Nirmatrelvir/Ritonavir et du Dabigatran ; la prudence est conseillée chez les insuffisants rénaux légers ou modérés	
Rivaroxaban	Augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban par l'inhibiteur (augmentation AUC et Cmax de 153% et 53%) avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée. Envisager un relais par HBPM ou par Apixaban à posologie réduite de 50%.	
<i>Médicaments de l'angor et de l'insuffisance cardiaque</i>			
Ivabradine, Eplérénone	Risque de troubles du rythme cardiaque	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
<i>Antiarythmiques</i>			
Amiodarone, Flécaine, Dronédarone, Propafénone, Quinidine	Risque de troubles du rythme cardiaque	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Digoxine	Amplitude d'interaction de 30 à 80%	Une diminution de la posologie de 50% est indiquée.	Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et Suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine
<i>Antihypertenseurs</i>			
IEC/ARA2/Diurétiques	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Inhibiteurs calciques	Selon le substrat	Association déconseillée avec la lercanidipine. Si maintien du traitement, proposer amlodipine pour laquelle l'amplitude de l'interaction est moindre. Une diminution de la dose d'amlodipine d'un facteur 2 est suggérée.	
Béta-bloquants	Selon le substrat : l'amplitude attendue faible (Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol) est faible, tout comme pour l'Aténolol (élimination rénale majoritaire)	Dans la plupart des cas le traitement peut être maintenu, en particulier pour Aténolol, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol. Une augmentation plus importante de l'exposition peut être rencontrée pour le bisoprolol.	

<i>Hypolipémiants</i>			
Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase	Très important pour la simvastatine	Quel que soit le traitement par statine, il doit être interrompu et repris à J8 une fois l'inhibition du CYP3A4 levée	Contre-indication de l'utilisation de la lovastatine et de la simvastatine avec le Nirmatrelvir/Ritonavir

Médicaments neuropsychiatriques

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
<i>Antipsychotiques</i>			
Clozapine	Risque d'allongement du QTc	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Quétiapine	Augmentation de l'exposition d'un facteur 6,5	Si le traitement doit être maintenue, une adaptation de la posologie avec diminution de la posologie d'un facteur 5 à 6 est indiquée	100 mg pour une posologie d'entretien avant traitement antiviral de 600 mg; 150 mg pour une posologie avant traitement antiviral de 800 mg
<i>Antidépresseurs</i>			
ISRS/IRSNa/Tricycliques /IMAO/Antagonistes alpha-2	Variation de l'exposition de 10 à 50% selon les molécules non cliniquement signifiante	Maintien de la posologie actuelle et surveillance des effets thérapeutiques et indésirables	
<i>Anxiolytiques et apparentés</i>			
Midazolam oral, Triazolam	Augmentation de l'exposition d'un facteur 10 à 25, risque de dépression respiratoire	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Zolpidem, Zopiclone	Faible amplitude attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Alprazolam	Augmentation de l'exposition de l'alprazolam d'un facteur 2,5	Risque de dépression respiratoire : au besoin diminution de la posologie d'un facteur 2 à 3 durant la durée du traitement.	

Médicaments anticonvulsivants

Carbamazépine	Risque d'échec du traitement antiviral	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Phénobarbital	Risque d'échec du traitement antiviral	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Phénytoïne	Risque d'échec du traitement antiviral	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Valproate	Faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Maintien de la posologie actuelle	
Lamotrigine	Risque de diminution des concentrations de lamotrigine mais faible amplitude attendue sur la durée du traitement antiviral	Maintien de la posologie actuelle	Eviter l'initiation du traitement par nirmatrelvir/ritonavir pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine
Levetiracétam	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	

Médicaments immunosuppresseurs

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Tacrolimus	Augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40	Avis spécialisé à prendre : 1/8ème de la dose journalière (DJ) en tacrolimus le 1er jour du traitement par Nirmatrelvir/Ritonavir et reprise 1/2 dose le matin à J6 puis 3/4 de dose à J7 puis reprise à la posologie préalable au traitement. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.	Alternative pour les patients à faible risque immunologique : Initiation du Nirmatrelvir/Ritonavir 12h après la dernière prise de tacrolimus et reprise 24h après la dernière dose du traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Ciclosporine	Augmentation de l'exposition à la ciclosporine en moyenne d'un facteur 8	Avis spécialisé à prendre : Administrer 1/5 de la dose journalière (DJ) le matin les jours de traitements par Nirmatrelvir. La reprise se fera à 1/2 DJ à J6 puis 3/4 de la DJ à J7 puis reprise à la posologie préalable au traitement	Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible

Everolimus	Augmentation de l'exposition à l'everolimus en moyenne d'un facteur 15	Avis spécialisé à prendre : Administrer 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.	Alternative pour les patients à faible risque immunologique : Initiation du Nirmatrelvir/Ritonavir 12h après la dernière prise d'everolimus et reprise le lendemain de la fin du traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Sirolimus	Augmentation de l'exposition au sirolimus en moyenne d'un facteur 11	Avis spécialisé à prendre : Administrer 1/8 de la dose journalière (DJ) à J1, J3 et J5 puis reprise à la posologie préalable au traitement à J7. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible.	Alternative pour les patients à faible risque immunologique : Initiation du Nirmatrelvir/Ritonavir 12h après la dernière prise de sirolimus et reprise le lendemain de la fin du traitement antiviral. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Acide Mycophénolique (sel sodique ou mycophénolate)	Diminution de l'exposition en acide mycophénolique: Amplitude d'effet faible	Avis spécialisé à prendre : pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur : le maintien de la posologie est possible	Dans la mesure du possible le traitement devrait être suspendu durant l'infection. Si le traitement est maintenu, la posologie initiale du traitement peut être maintenue.
Prednisone	Augmentation de l'exposition à la prednisone : faible amplitude d'effet attendue	Avis spécialisé à prendre : pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur : le maintien de la posologie est possible	Maintien de la posologie. Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'un tiers de la DJ peut être proposée.

Médicaments anticancéreux

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Médicaments cytotoxiques	Selon la voie métabolique : potentiellement important pour certains substrats forts : Vincristine, Vinblastine : risque de neutropénie et de neurotoxicité	Les cures de chimiothérapies devraient être décalées à l'issue du traitement antiviral a fortiori dans le cadre d'un épisode infectieux en cours	
Médicaments de thérapies ciblées orales (en particulier Abemaciclib, Axitinib, Bosutinib, Crizotinib, Encorafenib, Erlotinib, Gefitinib, Ibrutinib, Nilotinib, Olaparib, Palbociclib, Pazopanib, Sinitinib, Venetoclax...) sauf situations particulières ci-dessous.	Augmentation de l'exposition qui peut être importante selon le caractère substrat des médicaments	La suspension du traitement doit être discutée. Si nécessité de maintien du traitement, un avis spécialisé devrait être pris afin de proposer une adaptation de la posologie. La reprise du traitement à posologie usuelle pourra être considérée dès J7/8	Des attitudes thérapeutiques sont proposées pour plusieurs thérapies ciblées dans les RCP. A nouveau, la prise d'un avis spécialisé peut permettre une adaptation du traitement de manière sûre durant la période de traitement antiviral.
Afatinib, Alectinib, Binimétinib, Cabozantinib, Imatinib, Osimertinib, Sorafenib, Trametinib	Augmentation de l'exposition de 26 à 40%	Maintien de la posologie actuelle	
Cobimetinib	Augmentation exposition d'un facteur 7 : risque hémorragique important	Suspension du traitement par cobimetinib	Suspension 7 jours prévue dans l'AMM avec les inhibiteurs puissants
Tamoxifène	Faible amplitude attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Apalutamide, Enzalutamide	Risque de perte de réponse antivirale	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	

Médicaments de pneumologie

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Béta-2 mimétique inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Maintien de la posologie actuelle	
Corticoïdes inhalés	Augmentation d'exposition attendue mais effet clinique modeste	Maintien de la posologie actuelle	
Sildénafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil	Augmentation de l'exposition	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Bosentan	Augmentation de l'exposition d'un facteur 5 à l'équilibre	Maintien de la posologie actuelle assorti d'un contrôle biologique rapproché des transaminases	

Médicaments antalgiques

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
<i>Antalgiques et anti-inflammatoires non opiacés</i>			
Aspirine, Paracétamol, Ibuprofène, Diclofenac, Naproxène, Ketoprofène	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Colchicine	Risque toxique en cas d'accumulation	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
<i>Antalgiques opiacés</i>			
Codéine, Tramadol, Buprénorphine	Interactions de faible amplitude attendues	Maintien de la posologie actuelle	
Fentanyl	Possible augmentation de l'exposition en quelques jours avec signes de surexposition chez les patients et risque de dépression respiratoire	Une diminution de la posologie peut être discutée	Prudence dans le contexte d'une infection respiratoire avec un médicament dont la toxicité s'exerce également à ce niveau.
Méthadone	Possible diminution de l'exposition en méthadone	Maintien de la posologie actuelle assortie d'une surveillance de la réponse clinique	
Morphine	Augmentation possible de l'exposition au M6G et M3G (induction de leur formation)	Maintenir la posologie actuelle mais surveillance rapprochée des effets indésirables (sommolence, dépression respiratoire).	
Oxycodone	Augmentation de l'exposition de l'ordre de 90%	Association déconseillée. Surveillance et réduction de la posologie d'oxycodone d'un facteur 2 le temps du traitement pour limiter les risques d'effet indésirable.	Une alternative peut également être recherchée. Dans ce cas, l'outil d'équivalence opioconvert (https://opioconvert.fr) peut être utilisé

Médicaments anti-infectieux*Antibactériens*

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Aminosides	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Bêta-lactamines	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Fluoroquinolones	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Fosfomycine	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Glycopeptides	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Oxazolidinones	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Polymyxines	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Sulfamides	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Tétracyclines	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Macrolides	Augmentation des concentrations de certains macrolides (erythromycine, clarithromycine) attendue	Le switch vers un macrolide non interactogène comme l'azithromycine est à considérer si possible	Chez les patients à risque d'allongement du QTc, un monitoring de l'ECG est recommandé

Antituberculeux

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Rifampicine	Forte diminution des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	Paxlovid ne peut pas être immédiatement initié à l'arrêt de la rifampicine à cause de la rémanence de l'effet inducteur (>15 jours)
Rifabutine	Possible baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir. Augmentation de l'exposition en rifabutine en moyenne d'un facteur 4	Réduire la posologie de la Rifabutine à 150 mg à J1 et J4. Reprise possible de la rifabutine à posologie initiale à J7. Suivi thérapeutique de la rifabutine si disponible.	

Antifongiques

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Echinocandines	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	

Fluconazole, Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole	Augmentation modérée de l'exposition au Nirmatrelvir/Ritonavir (39% avec l'itraconazole)	Maintien de la posologie actuelle
Voriconazole	Diminution de l'exposition au voriconazole de 39%. Légère augmentation des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir attendue.	Une augmentation de 50% de la posologie de voriconazole doit être discutée. Individualisation du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique si possible

Antirétroviraux

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Inhibiteurs de protéases boostées (Darunavir/r, Atazanavir/r, Lopinavir/r)	Augmentation de l'exposition des inhibiteurs de protéase	Maintien de la posologie actuelle	Monitoring des événements indésirables (gastrointestinaux pour le ritonavir), Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéase si possible
Inhibiteurs d'intégrase (Raltégravir, Dolutégravir, Bictégravir, Cabotégravir)	Faible amplitude d'interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Névirapine	Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique de la névirapine n'est pas attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Efavirenz	Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique de l'efavirenz n'est pas attendue	Maintien de la posologie actuelle	Monitoring des événements indésirables de l'efavirenz (neuropsychiatriques en particulier). Suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Doravirine	Augmentation de l'exposition à la doravirine en moyenne d'un facteur 3,5	Maintien de la posologie actuelle	Monitoring des effets indésirables. Suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Rilpivirine	Impact vraisemblablement modéré mais risque possible d'allongement du Qtc	Maintien de la posologie actuelle	Chez les patients à risque d'allongement du QTC, un monitoring de l'ECG est recommandé, Suivi thérapeutique pharmacologique si possible
Etravirine	Baisse des concentrations de Nirmatrelvir/ritonavir possible. Une modification de la pharmacocinétique de l'étravirine n'est pas attendue	Maintien de la posologie actuelle	
Maraviroc	Augmentation de l'exposition du maraviroc	Adaptation de la posologie du maraviroc 150 mg deux fois par jour	
Tenofovir	Augmentation de l'exposition au tenofovir attendue	Maintien de la posologie actuelle. Du fait de la courte durée du traitement, il est probable que l'impact clinique ne soit pas significatif.	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine)	Aucune interaction attendue	Maintien de la posologie actuelle	

Anti-VHC

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Sofosbuvir/ Velpatasvir		Maintien de la posologie actuelle	
Glécaprévir/Pibrentasvir	Forte augmentation de l'exposition à au glécaprévir/pibrentasvir attendue. élévation des enzymes hépatiques associée au surdosage de glécaprévir	Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir	
Voxaliprevir	Augmentation de l'exposition du voxaliprevir attendue, possible élévation des enzymes hépatiques	Utilisation possible à évaluer selon le bénéfice et le risque	

Anti-herpes; Anti-CMV

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Aciclovir/valaciclovir	Aucune interaction attendue		Maintien de la posologie actuelle
Ganciclovir/valganciclovir	Aucune interaction attendue		Maintien de la posologie actuelle

Autres médicaments

Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaire
Hormones thyroïdiennes	Diminution de l'exposition aux hormones thyroïdiennes si traitement de l'antiviral supérieur à 5 jours		Maintien de la posologie actuelle
Contraceptifs hormonaux, quelle que soit la voie d'administration	Diminution de l'exposition aux estroprogestatifs	Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de l'antiviral	
Dérivés de l'ergot de seigle	Risque d'ergotisme		Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir
Domperidone	Augmentation importante de l'exposition du domperidone. Risque de trouble du rythme.		Contre-indication du Nirmatrelvir/Ritonavir