

Traitement précoce pour la prévention d'évolution vers la maladie sévère

En première intention en cas de :

- Forme légère de COVID-19
- Dans les 5 jours depuis le début des symptômes (sauf immunosuppression)
- **Patient à haut risque (*groupe hautement prioritaire)**

OU

Patients ne répondant pas à la définition du haut risque de progression vers la maladie sévère pouvant également être considérés pour l'administration précoce d'un traitement : patient âgé > 80 avec facteurs de risque, ou patients avec plusieurs facteurs de risque « classiques ». Cette décision doit être individualisée en fonction des bénéfices et des risques (notamment interactions).

Il est attendu que le Paxlovid garde son efficacité contre les différentes sous-lignées d'Omicron ou chez les patients immunosupprimés. Certains patients peuvent présenter un rebond viral à l'arrêt du Paxlovid, mais la fréquence est mal établie. Les patients asymptomatiques n'étaient pas éligibles dans les essais d'enregistrement de ce médicament.

Traitement des patients hospitalisés avec COVID-19 sévère/ critique

Paxlovid® non indiqué, y compris chez le patient séronégatif, sauf exception à discuter avec la consultation des maladies infectieuses.

Nombreuses interactions médicamenteuses, à vérifier systématiquement : Voir en page 2

POSOLOGIE

Adaptation à la fonction rénale :

- **eGFR > 60** = 300mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir, 2x/j pendant 5 jours
- **eGFR 30- 60** = 150mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir, 2x/j pendant 5 jours
- **eGFR <30** = 300mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir (1^{er} jour), puis 150mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir, 1x/j pendant 4 jours
- **Patients dialysés** : 300mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir (1^{er} jour), puis 150mg nirmatrelvir et 100mg ritonavir, 1x/j pour 4 jours, après la dialyse

Fonction hépatique

- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Class C) = non recommandé

Effets indésirables :

- Réactions d'hypersensibilité rapportées: urticaire, œdème de Quincke, dyspnée, éruptions cutanées légères et prurit.
- Des cas d'anaphylaxie, de TEN et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés avec le ritonavir, un composant du PAXLOVID®

Effets indésirables fréquents : dysgueusie, céphalées, diarrhées, vomissements

***Groupe hautement prioritaire à haut risque de progression vers une forme sévère:**

- *Infection par le VIH avec CD4 <200/mL*
- *Immunodéficiences héréditaires*
- *Traitement par Ac monoclonal anti-CD20, CD-19 ou autre thérapie de déplétion des cellules B, inhibiteurs de la TK de Bruton*
- *Hémopathies malignes*
- *Drépanocytose*
- *Transplantation d'organe solide*
- *Cancer solide soumis à une thérapie cytotoxique*

Organisation

-Prescription sur DPI, en intra-hospitalier et pour l'ambulatoire

Il n'est plus nécessaire d'envoyer une ordonnance spécifique à la pharmacie.

Interactions médicamenteuses

Le ritonavir est inhibiteur irréversible du CYP3A à l'origine de nombreuses interactions cliniquement significatives. L'inhibition est maximale à 48h et persiste jusqu'à 5 jours après son arrêt. **Vérifier systématiquement l'absence d'interactions sur le site :** <https://www.covid19-druginteractions.org/> Dans le doute, demander un avis de pharmacologie clinique (32 747).

PAXLOVID® est contre-indiqué avec des médicaments dont **le métabolisme dépend** fortement du **CYP3A** qui pourront s'accumuler et à risque d'effets indésirables graves :

- *Antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques*: **alfuzosine**
- *Antiagrégants*: **ticagrelor**
- *Analgésiques*: **péthidine, fentanyl, oxycodone**
- *Médicaments cardiaques* **ranolazine, ivabradine, epléronone, bisoprolol ;**
- *Antiarythmiques*: **amiodarone, dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine**
- *Statines*: **simvastatine, précaution avec l'atorvastatine**
- *Inhibiteur PDE5 et HTAP*: **sildénafil**, tadalafil, vardenafil, avanafil bostentan
- *Sédatifs/hypnotiques et antipsychotiques*: **triazolam, midazolam oral, clozapine, quétiapine, tricycliques/IMAO**
- *ACOD* (apixaban et rivaroxaban) : non recommandés
- *Autres* : **voriconazole, dompéridone, dérivés de l'ergot, colchicine**

Remarques :

- **Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, stéroïdes, etc) et anticancéreux uniquement sur avis des pharmacologues (32747)**
- contraceptifs hormonaux : utiliser méthode additionnelle
- hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique)
- statines : arrêt temporaire

PAXLOVID® est contre-indiqué avec des médicaments qui sont de **puissants inducteurs du CYP3A** pouvant significativement réduire les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir ou de ritonavir. L'induction peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt, PAXLOVID® ne peut pas être commencé immédiatement après leur arrêt:

- *Médicaments anticancéreux* : **apalutamide**
- *Anticonvulsant* : **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**
- *Antimycobactériens* : **rifampicine, rifabutine**
- *Produits à base de plantes* : **millepertuis** (hypericum perforatum)

Certaines sociétés ont fait des propositions d'adaptation pour certains traitements :

<https://sfmt-fr.org/recommandations-et-publications/1611-recommandations-th%C3%A9rapeutiques-dans-le-cadre-d-associations-de-m%C3%A9dicaments-avec-le-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid>

Grossesse

Paxlovid® n'est **pas recommandé** pendant la grossesse, sauf chez les femmes à haut risque de progression avec l'aval des infectiologues et des obstétriciens.

Il est conseillé d'éviter de tomber enceinte pendant le traitement par Paxlovid® et par mesure de précaution pendant 7 jours après avoir terminé Paxlovid® en l'absence de donnée existante chez l'être humain.

La poursuite de l'allaitement pendant le traitement doit être discuté au cas par cas (absence de donnée chez l'être humain) en fonction du rapport bénéfice/risque.

L'utilisation du ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (notamment les formes peu dosées de contraception hormonales) – les femmes utilisant une pilule peu ou micro-dosée devraient utiliser une méthode contraceptive de barrière supplémentaire pendant le traitement par Paxlovid®, et jusqu'à un cycle menstruel après l'arrêt de Paxlovid®.

Bilan complémentaire/monitoring chez le patient immuno-supprimé :

- **RT-PCR de suivi 7 jours** après l'administration du traitement (surveillance de l'apparition de mutations de résistance) : informer le laboratoire

VIH

Contactez la consultation VIH (34 227) pour la prescription de Paxlovid® chez tout patient porteur du VIH sous traitement antirétroviral

Informations complémentaires :

-Prix : remboursé par les assurances maladies pour les patients ambulatoires.