



Société
Francophone de
Transplantation

Commission médicaments – Société Francophone de Transplantation

Rédaction : Florian Lemaitre (Rennes), Caroline Monchaud (Limoges), Yannick Le Meur (Brest),

Adaptation du traitement immunosuppresseur lors d'un traitement antiviral par nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

1 Evaluation des traitements pouvant être suspendus durant le traitement antiviral

La plupart des traitements peuvent être suspendus sans risque pendant les cinq jours de traitement par nirmatrelvir/ritonavir. 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 cliniciens peuvent prendre l'attache du service de pharmacologie de leur CHU pour obtenir un avis sur les risques d'interactions et envisager d'éventuelles suspensions de traitement.

2 Gestion du traitement immunosuppresseur durant et à l'issue du traitement par nirmatrelvir/ritonavir

2.1 Tacrolimus

OPTION 1 :

Cette approche permet de conserver une exposition au tacrolimus très proche de celle avant le traitement antiviral (Fig. 1) et est particulièrement adaptée au patient en début de greffe et à risque immunologique élevé.

1) J1 du traitement par nirmatrelvir/ritonavir : administrer 1/8^{ème} de la dose totale journalière de tacrolimus, le matin.

Ex : pour un patient traité par 4 mg deux fois par jour, administrer 1 mg à J1 du traitement antiviral.

2) J2-J5 (4 jours) : suspendre le traitement par tacrolimus.

3) J6 (fin du traitement antiviral) : reprendre le tacrolimus à 50% de la dose totale journalière. Ex : pour un patient traité par 4 mg deux fois par jour, administrer 4 mg le matin du J6 (ou 2mg matin et soir).

Pour un patient traité par 8 mg une fois par jour, administrer 4 mg le matin du J6.

4) J7 : administrer 75% de la dose totale journalière de tacrolimus.

Ex : pour un patient traité par 4 mg deux fois par jour, 3 mg matin et soir à J7. Pour un patient traité par 8 mg une fois par jour, administrer 6 mg le matin du J7.

5) J8 : reprendre le tacrolimus à sa posologie initiale.

Une représentation graphique des schémas d'administration proposés dans l'option 1 pour les formes à libération immédiate et prolongée est proposée dans la Figure 2.

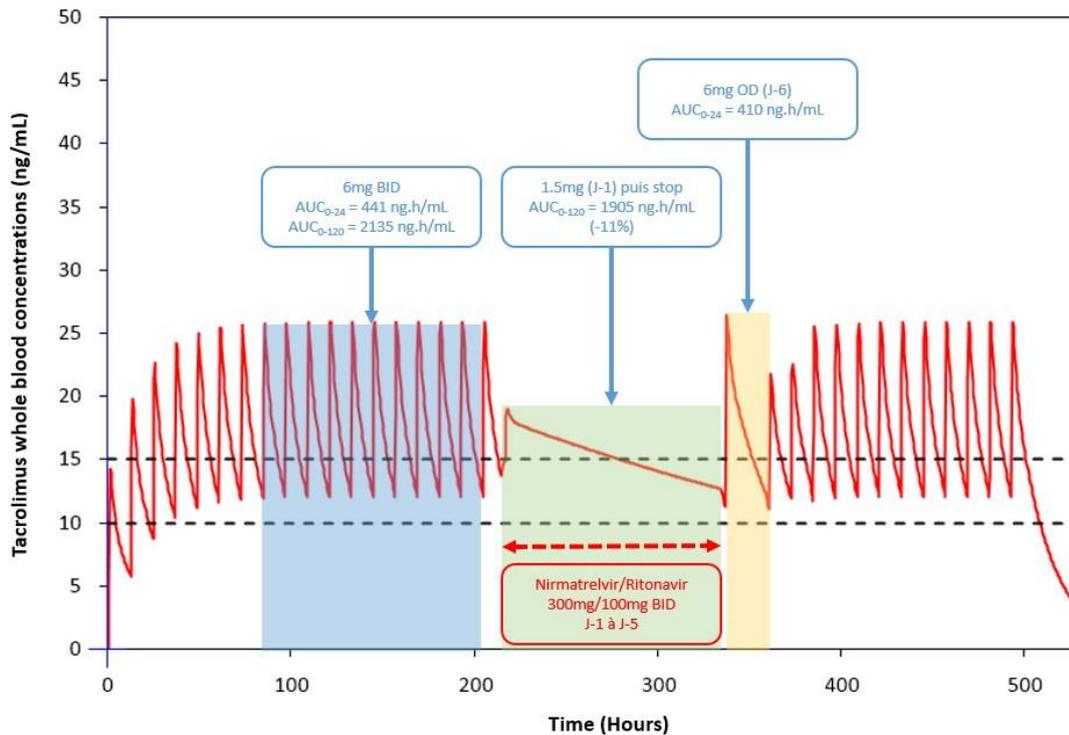


Figure 1. Simulation de la variation de l'exposition au tacrolimus avant, pendant et après traitement par nirmatrelvir/ritonavir lors de la mise en œuvre de l'option 1, pour du tacrolimus à libération immédiate (l'exemple ci-dessus est celui d'un patient traité par 6 mg x 2/j).

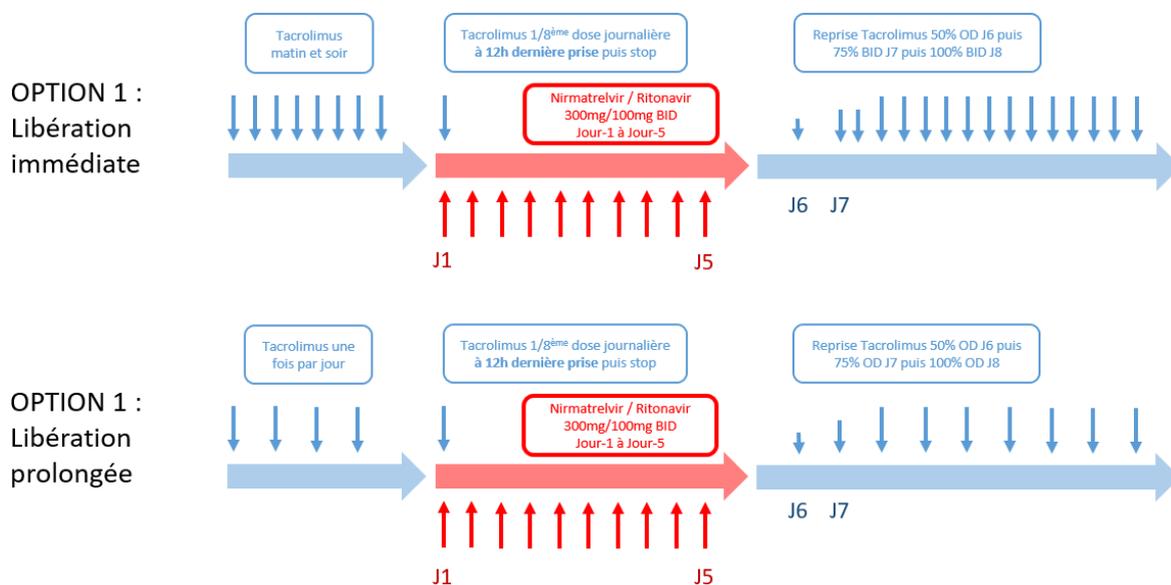


Figure 2. Schémas d'administration proposés dans l'option 1 pour les formes de tacrolimus à libération immédiate et prolongée.

OPTION 2 :

Cette seconde option, plus simple mais moins exigeante en termes de maintien de l'immunosuppression, peut entraîner une légère sous-exposition en tacrolimus chez le patient (en moyenne de 25% lors des 5 jours de traitements par nirmatrelvir/ritonavir, cf. Figure 3) et doit être réservée aux patients à distance de la transplantation et à faible risque immunologique.

1) Introduire le nirmatrelvir/ritonavir 12h après la dernière prise de tacrolimus.

2) J1-J5 : suspendre le tacrolimus.

En pratique, initier le traitement par nirmatrelvir/ritonavir le matin sans prise de tacrolimus (dernière prise le soir) ou le soir, sans prise du tacrolimus (dernière prise le matin), quelle que soit la forme de tacrolimus (libération immédiate ou prolongée).

3) Reprendre le tacrolimus à pleine dose au moins 24h après la dernière administration de nirmatrelvir/ritonavir :

⇒ Le soir du J6 pour les formes à libération immédiate et pour les formes à libération prolongée, en cas de prise le soir ;

⇒ Le matin du J7 pour les formes à libération prolongée, en cas de prise le matin.

Une représentation graphique des schémas d'administration proposés dans l'option 1 pour les formes à libération immédiate et prolongée est proposée dans la Figure 4.

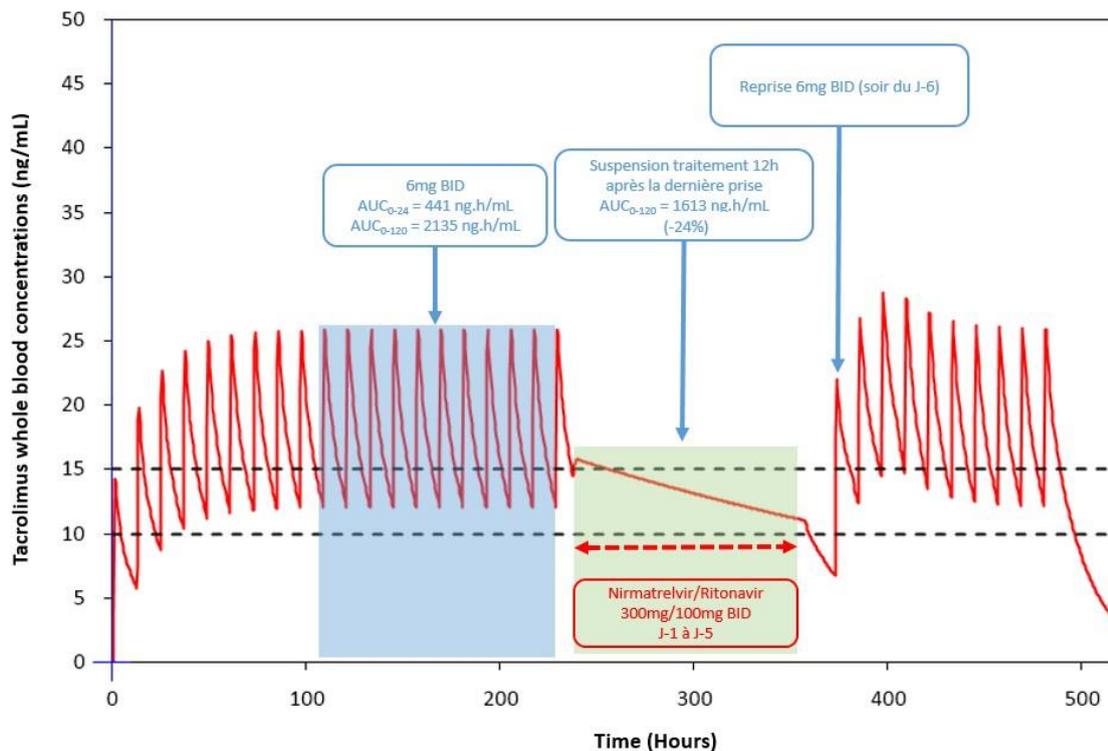


Figure 3. Simulation de la variation de l'exposition au tacrolimus avant, pendant et après traitement par nirmatrelvir/ritonavir lors de la mise en œuvre de l'option 2, pour du tacrolimus à libération immédiate (l'exemple ci-dessus est celui d'un patient traité par 6 mg x 2/j).

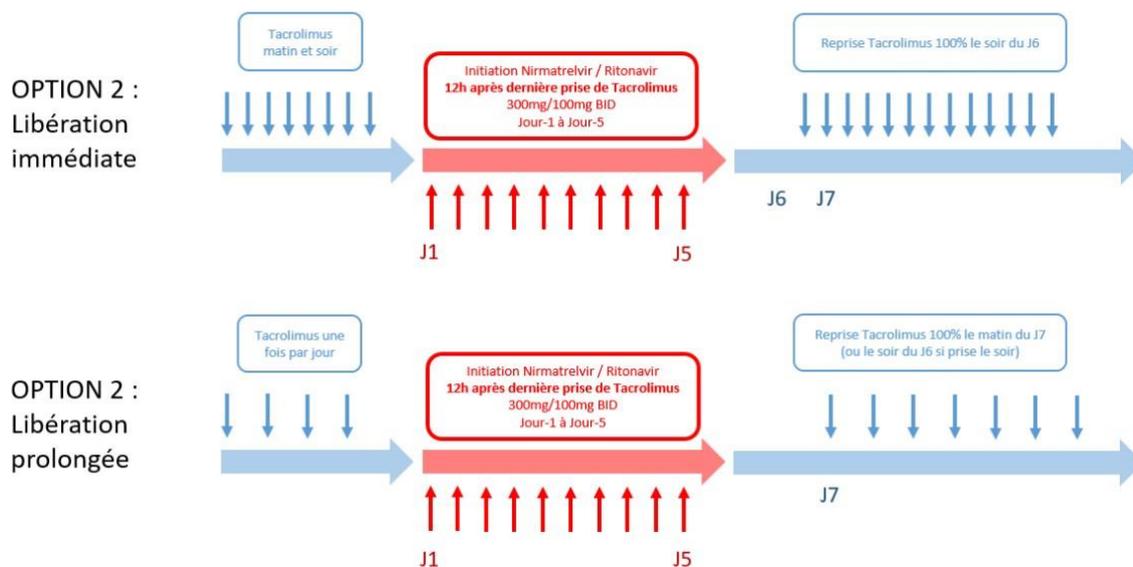


Figure 4. Schémas d'administration proposés dans l'option 2 pour les formes de tacrolimus à libération immédiate et prolongée.

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) :

Pour certains patients, en fonction du contexte, un STP du tacrolimus sur la base des **concentrations résiduelles (C₀) à J2 et J3 pourra être proposé** et permettra d'individualiser la stratégie de traitement et de préciser les modalités de reprises à l'issue du traitement par nirmatrelvir/ritonavir.

Une autre alternative, est la **mesure d'une C₀ à l'issue du traitement antiviral** (matin du J6) qui peut également permettre de décider de la reprise ou non du traitement par tacrolimus après avis spécialisé.

La mesure de l'aire sous la courbe des concentrations de tacrolimus (AUC) chez le patient traité par nirmatrelvir/ritonavir permet une individualisation complète du traitement et peut être proposée. Les approches de suivi thérapeutique pharmacologique par microprélèvements apparaissent comme les plus adaptées dans ce cas.

Références: Badri et al., Am J Transplant 2015; Van Maarseven et al., Transplantation 2013.

2.2 Ciclosporine

- 1) J1-J5 du traitement par nirmatrelvir/ritonavir : **administrer 1/5^{ème} de la dose totale journalière de ciclosporine, le matin.**
Ex : pour un patient traité par 100 mg matin et soir, administrer 40 mg le matin chaque jour.
- 2) J6 (fin du traitement antiviral : reprendre la ciclosporine à 50% de la dose totale journalière.
Ex : pour un patient traité par 100 mg deux fois par jour, 100mg le matin du J6 (ou 50 mg matin et soir).
- 3) J7 : administrer 75% de la dose total journalière de ciclosporine.
Ex : pour un patient traité par 100 mg deux fois par jour, 75 mg matin et soir.
- 4) J8 : reprendre la ciclosporine à sa posologie initiale.

Pour certains patients, en fonction du contexte, un STP de la ciclosporine sur la base des concentrations résiduelles (C₀) pourra être proposé en cours de traitement antiviral et permettra d'individualiser la stratégie de traitement et de préciser les modalités de reprises à l'issue du traitement par nirmatrelvir/ritonavir.

Une autre alternative, est la mesure d'une C₀ à l'issue du traitement antiviral (matin du J6) qui peut également permettre de décider de la reprise ou non du traitement par ciclosporine après avis spécialisé.

Références: Badri et al., Am J Transplant 2015; Vogel et al., Liver Transplant 2004.

2.3 Everolimus

- 1) Administrer **1/8^{ème} de la dose totale journalière d'évérolimus toutes les 48h (J1-J3-J5)** durant le traitement par nirmatrelvir/ritonavir.
Ex : pour un patient traité par 1 mg matin et soir, administrer 0,25 mg toutes les 48h.
- 2) J7 : reprendre l'évérolimus à sa posologie initiale.

Pour certains patients, en fonction du contexte, un STP de l'évérolimus sur la base des concentrations résiduelles (C₀) pourra être proposé en cours de traitement antiviral et permettra d'individualiser la stratégie de traitement et de préciser les modalités de reprises à l'issue du traitement par nirmatrelvir/ritonavir.

Une autre alternative, est la mesure d'une C₀ à l'issue du traitement antiviral (matin du J6) qui peut également permettre de décider de la reprise ou non du traitement par évérolimus après avis spécialisé.

Références : Kovarik et al., J Clin Pharmacol 2005 ; Meziyerh et al., Am J Transplant 2020.

2.4 Sirolimus

- 1) Administrer **1/8^{ème} de la dose totale journalière de sirolimus toute les 48h (J1-J3-J5)** durant le traitement par nirmatrelvir/ritonavir.
Ex : pour un patient traité par 4 mg par jour, administrer 0,5 mg toutes les 48h.
- 2) J7 : reprendre le sirolimus à sa posologie initiale.

Pour certains patients, en fonction du contexte, un STP du sirolimus sur la base des concentrations résiduelles (C₀) pourra être proposé en cours de traitement antiviral et permettra d'individualiser la stratégie de traitement et de préciser les modalités de reprises à l'issue du traitement par nirmatrelvir/ritonavir.

Une autre alternative, est la mesure d'une C₀ à l'issue du traitement antiviral (matin du J6) qui peut également permettre de décider de la reprise ou non du traitement par sirolimus après avis spécialisé.

Références : SmPC Rapamune, EMA ; Mahalati et al., Clin Pharmacokinet 2001.

2.5 Acide mycophénolique

Si le traitement par acide mycophénolique est maintenu, la posologie, quelle que soit sa forme, ne devra pas être modifiée. En effet, l'amplitude de l'effet attendu du ritonavir sur le métabolisme de l'acide mycophénolique est faible. Une légère diminution de l'exposition est possible.

Références : Elens et al., Ther Drug Monit 2020 ; Lemaitre et al., Ther Drug Monit 2017.

2.6 Prednisone/Prednisolone:

Le nirmatrelvir/ritonavir pourrait entraîner une faible augmentation de l'exposition des corticoïdes lors du traitement antiviral. **Au besoin, une adaptation de la posologie avec réduction d'1/3 peut être envisagée.**

Références : Busse et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2008 ; Penzak et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2004.