

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paxlovid 150 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de nirmatrelvir, de couleur rose, contient 150 mg de nirmatrelvir.
Chaque comprimé pelliculé de ritonavir, de couleur blanche, contient 100 mg de ritonavir.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de nirmatrelvir 150 mg contient 176 mg de lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Nirmatrelvir

Comprimé pelliculé (comprimé).

Rose, ovale, mesurant environ 17,6 mm de long et 8,6 mm de large, portant l'inscription « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre face.

Ritonavir

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés en forme de gélules, blancs à blanc cassé, mesurant environ 17,1 mm de long et 9,1 mm de large, portant l'inscription « H » gravée sur une face et « R9 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paxlovid est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Paxlovid se compose de comprimés de nirmatrelvir emballés avec des comprimés de ritonavir.

Le nirmatrelvir doit être co-administré avec le ritonavir. Si le nirmatrelvir n'est pas correctement administré avec le ritonavir, ses concentrations plasmatiques seront insuffisantes pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

Posologie

La posologie recommandée est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) pris ensemble, par voie orale, deux fois par jour pendant 5 jours. Paxlovid doit être administré dès que possible après l'obtention de résultats positifs de tests virologiques de détection directe du SARS-CoV-2 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

Paxlovid peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers sans les croquer, les casser ou les broyer.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose dès que possible et dans les 8 heures suivant l'heure prévue, puis reprendre le schéma d'administration normal. Si plus de 8 heures se sont écoulées, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le traitement conformément au schéma d'administration normal.

Si un patient nécessite une hospitalisation en raison d'une forme grave ou critique de COVID-19 après le début du traitement par Paxlovid, il devra poursuivre le traitement de 5 jours jusqu'à la fin, à la discrétion de son médecin.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Paxlovid n'ont pas encore été étudiées chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est actuellement recommandé pour les patients âgés.

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère de la fonction rénale.

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale, la dose de Paxlovid doit être réduite à nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg (1 comprimé de chaque) deux fois par jour pendant 5 jours. Le comprimé restant de nirmatrelvir doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur (voir rubrique 6.6).

Paxlovid n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ou une insuffisance rénale, car la dose appropriée n'a pas encore été déterminée (voir rubrique 5.2).

Déficience hépatique

Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est nécessaire pour les patients présentant une déficience hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B).

En l'absence de données de pharmacocinétique ou de sécurité concernant l'utilisation de nirmatrelvir ou de ritonavir chez les sujets présentant une déficience hépatique sévère (score de Child-Pugh C), Paxlovid est contre-indiqué chez ces patients.

Traitement concomitant par un schéma contenant du ritonavir ou du cobicistat

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire ; la dose de Paxlovid est de 300 mg/100 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

Les patients chez qui l'on a diagnostiqué une infection par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC) et qui reçoivent un schéma contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué.

4.3 Contre-indications

Paxlovid est contre-indiqué chez les patients :

- ayant des antécédents d'hypersensibilité cliniquement significative aux substances actives (nirmatrelvir/ritonavir) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- présentant une déficience hépatique sévère ;

- présentant une atteinte sévère de la fonction rénale.

Paxlovid est également contre-indiqué avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital. Paxlovid est également contre-indiqué avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et qui entraînent des concentrations plasmatiques significativement réduites de nirmatrelvir/ritonavir pouvant être associées à un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle.

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
Interactions qui entraînent des concentrations accrues du médicament concomitant, car Paxlovid inhibe leur voie métabolique du CYP3A4		
Antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant induire une hypotension sévère.
Analgésiques	Péthidine, piroxicam, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, de piroxicam et de propoxyphène pouvant entraîner une dépression respiratoire sévère ou des anomalies hématologiques.
Antiangoreux	Ranolazine	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital.
Anticancéreux	Nératinib Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de nératinib pouvant accroître le risque de développer des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, notamment une hépatotoxicité. Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax pouvant accroître le risque de développer un syndrome de lyse tumorale lors de l'instauration du traitement et durant la phase d'augmentation graduelle de la dose.
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine pouvant entraîner des arythmies ou tout autre effet indésirable grave.
Antibiotiques	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir.
Antigoutteux	Colchicine	Augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine pouvant

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
		entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et/ou une déficience hépatique.
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole et de terfénadine pouvant entraîner de graves arythmies causées par ces agents.
Antipsychotiques/neuroleptiques	Lurasidone, pimozide, clozapine, Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone, pimozide et clozapine pouvant entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital. Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant conduire à un coma.
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant une toxicité aiguë de l'ergot de seigle, notamment un vasospasme et une ischémie.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, augmentant par conséquent le risque d'arythmies graves causées par cet agent.
Hypolipémiants		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine entraînant un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP)	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide.
Inhibiteurs de la PDE5	Avanafil, vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'avanafil et du vardénafil.
	Sildénafil (Revatio®) lorsqu'il est utilisé pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil risquant d'entraîner des troubles visuels, une hypotension, une érection prolongée et une syncope.

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
Sédatifs/hypnotiques	Clonazépam, diazépam, estazolam, flurazépam, triazolam, midazolam administré par voie orale ^a	Augmentation des concentrations plasmatiques de clonazépam, de diazépam, d'estazolam, de flurazépam, de triazolam et de midazolam administré par voie orale pouvant accroître le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire.
Interactions qui entraînent des concentrations moindres de nirmatrelvir/ritonavir, car les médicaments concomitants induisent la voie métabolique du CYP3A4 de Paxlovid		
Anticonvulsivants	Carbamazépine ^a , phénobarbital, phénytoïne	Diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Antimycobactériens	Rifampicine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Produits de phytothérapie	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.

a. Voir rubrique 5.2, Études d'interactions réalisées avec nirmatrelvir/ritonavir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments

L'instauration du traitement par Paxlovid, un inhibiteur du CYP3A, chez des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A ou l'instauration d'un traitement à base de médicaments métabolisés par le CYP3A chez des patients recevant déjà Paxlovid, peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A.

L'instauration d'un traitement à base de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de Paxlovid.

Ces interactions peuvent engendrer :

- des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant conduire à des événements sévères, menaçant le pronostic vital ou fatals dus à des expositions plus importantes aux médicaments concomitants ;
- des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante au Paxlovid ;
- une perte de l'effet thérapeutique de Paxlovid et un développement possible de résistance virale.

Voir le tableau 1 pour connaître les médicaments dont l'utilisation concomitante avec nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et le tableau 2 pour connaître les interactions potentiellement significatives avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5). Le risque d'interactions avec d'autres médicaments doit être pris en compte avant et pendant le traitement par Paxlovid ; les médicaments concomitants doivent être réévalués pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants. Le risque d'interactions avec des médicaments concomitants pendant la période de traitement de 5 jours par Paxlovid doit être mis en balance avec le risque de ne pas recevoir Paxlovid.

Hépatotoxicité

Des cas d'élévations des transaminases hépatiques, d'hépatite clinique et d'ictère sont survenus chez des patients recevant du ritonavir. Il convient donc de faire preuve de prudence lors de l'administration de Paxlovid à des patients présentant des maladies hépatiques pré-existantes, des anomalies des enzymes hépatiques ou une hépatite.

Résistance du VIH

Le nirmatrelvir étant administré de façon concomitante avec le ritonavir, il se pourrait que le VIH-1 développe une résistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH-1 non maîtrisée ou non diagnostiquée.

Excipients

Les comprimés de nirmatrelvir contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

Les comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir contiennent chacun moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et, par conséquent, ils peuvent être considérés comme essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) est un inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui sont largement métabolisés par le CYP3A et dont le métabolisme de premier passage est élevé semblent être les plus susceptibles de subir d'importantes augmentations d'exposition lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec nirmatrelvir/ritonavir. L'administration concomitante de nirmatrelvir/ritonavir et de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou menaçant le pronostic vital est, par conséquent, contre-indiquée (voir tableau 1, rubrique 4.3).

Les résultats d'études *in vitro* ont démontré que le nirmatrelvir pouvait être un inducteur de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. La pertinence clinique est inconnue. D'après les données *in vitro*, le nirmatrelvir a un faible potentiel d'inhibition de BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 et OCT2. Il est possible que le nirmatrelvir inhibe MDR1, MATE1, OCT1 et OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Le ritonavir a une affinité élevée pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP) et peut inhiber l'oxydation dans l'ordre suivant : CYP3A4 > CYP2D6. Le ritonavir a également une affinité élevée pour la P-glycoprotéine (P-gp) et peut inhiber ce transporteur. Le ritonavir peut induire la glucuronidation et l'oxydation par CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, augmentant ainsi la biotransformation de certains médicaments métabolisés par ces voies et pouvant entraîner une

diminution de l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait réduire ou raccourcir leur effet thérapeutique.

La co-administration d'autres substrats du CYP3A4 susceptibles d'entraîner une interaction potentiellement significative ne doit être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir tableau 2).

L'association nirmatrelvir/ritonavir est un substrat du CYP3A ; les médicaments qui induisent le CYP3A peuvent donc diminuer les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir et du ritonavir et réduire l'effet thérapeutique de Paxlovid.

Les médicaments indiqués dans le tableau 1 (rubrique 4.3) et dans le tableau 2 sont fournis pour servir de guide et ne constituent pas une liste exhaustive de tous les médicaments potentiellement susceptibles d'interagir avec le nirmatrelvir/ritonavir. Le médecin doit donc consulter les références appropriées pour obtenir des informations complètes.

Tableau 2 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Classe thérapeutique	Médicament de la classe thérapeutique (changement d'ASC, changement de C_{max})	Commentaires cliniques
Antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1	↑Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère. Ce médicament est donc contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
Dérivés d'amphétamines	↑Méthylphénidate, ↑dexamphétamine	Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations de l'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de Paxlovid.
Analgésiques	↑Buprénorphine (57 %, 77 %), ↑norbuprénorphine (33 %, 108 %) ↑Péthidine, ↑piroxicam, ↑propoxyphène ↑Fentanyl	L'augmentation des taux plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives au sein d'une population de patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes. L'ajustement posologique de la buprénorphine peut donc ne pas s'avérer nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble. Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, de piroxicam et de propoxyphène pouvant entraîner une dépression respiratoire sévère ou des anomalies hématologiques (voir rubrique 4.3). Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe

	<p>↓Méthadone (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morphine</p>	<p>le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables (notamment une dépression respiratoire) est recommandée lors de l'administration concomitante de fentanyl et de ritonavir.</p> <p>Une augmentation de la dose de méthadone peut s'avérer nécessaire lorsqu'elle est co-administrée avec le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucuronidation. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse clinique du patient au traitement par méthadone.</p> <p>Les taux de morphine peuvent être réduits en raison de l'induction de la glucuronidation par l'administration concomitante du ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique.</p>
Anti-angoreux	↑Ranolazine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine devraient augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Anti-arythmiques	<p>↑Amiodarone, ↑dronédarone, ↑flécaïnide, ↑propafénone, ↑quinidine</p> <p>↑Digoxine</p>	<p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amiodarone, de la dronédarone, de la flécaïnide, de la propafénone et de la quinidine et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine médié par la P-gp par le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique.</p>
Anti-asthmatiques	↓Théophylline (43 %, 32 %)	Une augmentation de la dose de théophylline peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.
Médicaments anticancéreux	↑Afatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) et de la P-gp de phase aiguë par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C _{max} dépend du moment de l'administration du ritonavir. La prudence est de rigueur lors de l'administration

		<p>d'afatinib avec Paxlovid (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller l'apparition d'EIM liés à l'afatinib.</p>
	↑Abémaciclib	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. Il convient d'éviter l'administration concomitante d'abémaciclib et de Paxlovid. Si elle est jugée inévitable, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour prendre connaissance des recommandations d'ajustement posologique. Surveiller l'apparition d'EIM liés à l'abémaciclib.</p>
	↑Apalutamide	<p>L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. En outre, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner de graves événements indésirables, notamment des crises d'épilepsie. L'utilisation concomitante de Paxlovid et d'apalutamide n'est pas recommandée.</p>
	↑Céritinib	<p>Les concentrations sériques de céritinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La prudence est de rigueur lors de l'administration de céritinib avec Paxlovid. Se reporter au RCP du céritinib pour prendre connaissance des recommandations d'ajustement posologique. Surveiller l'apparition d'EIM liés au céritinib.</p>
	↑Dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristine, ↑vinblastine	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une incidence accrue d'événements indésirables.</p>
	↑Encorafénib	<p>Les concentrations sériques de l'encorafénib peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut accroître le risque de toxicité, notamment le risque d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT. Il convient d'éviter l'administration</p>

		<p>concomitante d'encorafénib et de ritonavir. Si l'on considère que le bénéfice l'emporte sur le risque et que le ritonavir doit être utilisé, la sécurité des patients doit être étroitement surveillée.</p>
	↑Fostamatinib	<p>L'administration concomitante de fostamatinib et de ritonavir risque d'augmenter l'exposition au R406, le métabolite du fostamatinib, entraînant des événements indésirables liés à la dose tels que l'hépatotoxicité, la neutropénie, l'hypertension ou la diarrhée. Se reporter au RCP du fostamatinib pour prendre connaissance des recommandations de réduction de la dose si de tels événements se produisent.</p>
	↑Ibrutinib	<p>Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de toxicité, notamment le risque de syndrome de lyse tumorale. Il convient d'éviter l'administration concomitante d'ibrutinib et de ritonavir. Si l'on considère que le bénéfice l'emporte sur le risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveiller étroitement le patient pour détecter toute toxicité.</p>
	↑Nélatinib	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'utilisation concomitante de nélatinib et de Paxlovid est contre-indiquée en raison de réactions potentielles graves et/ou menaçant le pronostic vital, notamment une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).</p>
	↑Vénétoclax	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement et lors de la phase d'augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax). Chez les patients ayant terminé la phase d'augmentation progressive de la dose et qui reçoivent une dose journalière stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se</p>

		reporter au RCP du vénétoclax pour prendre connaissance des instructions relatives à la posologie).
Anticoagulants	<p>↑Apixaban, ↑dabigatran^a (194 %, 233 %)</p> <p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarine, ↑↓S-warfarine (9 %, 9 %), ↓↔R-warfarine (33 %)</p>	<p>Une augmentation potentielle des concentrations d'apixaban et de dabigatran peut entraîner un risque accru de saignement. Se reporter au RCP de l'apixaban et du dabigatran pour obtenir davantage d'informations.</p> <p>L'inhibition du CYP3A et de la P-gp entraîne une augmentation des taux plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de ritonavir n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. L'administration concomitante de vorapaxar et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du vorapaxar).</p> <p>L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des taux de R-warfarine tandis que l'on observe un léger effet pharmacocinétique sur la S-warfarine en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. Une diminution des taux de R-warfarine pouvant entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est recommandé de surveiller les paramètres d'anticoagulation lorsque la warfarine et le ritonavir sont co-administrés.</p>
Anticonvulsivants	<p>Carbamazépine^a,</p> <p>↓Divalproex, ↓lamotrigine, ↓phénytoïne</p>	<p>La carbamazépine est un inducteur puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir et au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de carbamazépine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique induit l'oxydation par le CYP2C9 et la glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lors de l'administration concomitante de ces</p>

		médicaments et du ritonavir. La phénytoïne est susceptible de diminuer les taux sériques du ritonavir.
Antidépresseurs	<p>↑Amitriptyline, ↑fluoxétine, ↑imipramine, ↑nortriptyline, ↑paroxétine, ↑sertraline</p> <p>↑Désipramine (145 %, 22 %)</p>	<p>Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline.</p> <p>Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de doses antirétrovirales de ritonavir.</p> <p>L'ASC et la C_{max} du métabolite 2-hydroxy ont diminué, respectivement, de 15 % et de 67 %. Une réduction de la posologie de la désipramine est recommandée lors de sa co-administration avec le ritonavir.</p>
Antigoutteux	↑Colchicine	<p>On s'attend à une augmentation des concentrations de colchicine administrée de façon concomitante avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses menaçant le pronostic vital et fatales ont été signalées chez des patients traités par colchicine et ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp).</p> <p>L'utilisation concomitante de colchicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
Antihistaminiques	<p>↑Fexofénadine</p> <p>↑Loratadine</p>	<p>Le ritonavir est susceptible de modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est administré comme potentialisateur pharmacocinétique, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.</p> <p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de loratadine et de ritonavir.</p>
Anti-infectieux	<p>↑Acide fusidique</p> <p>↑Rifabutine (4 fois, 2,5 fois)</p>	<p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>

	<p>↑Métabolite 25-<i>O</i>-désacétyl de la rifabutine (38 fois, 16 fois)</p> <p>Rifampicine</p> <p>↓Voriconazole (39 %, 24 %)</p> <p>↑Kétoconazole (3,4 fois, 55 %)</p> <p>↑Itraconazole^a, ↑érythromycine</p> <p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bédaquiline</p>	<p>En raison de l'importante augmentation de l'ASC de la rifabutine, une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique.</p> <p>La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de rifampicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Il convient d'éviter l'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.</p> <p>Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. En raison d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole et d'érythromycine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante d'érythromycine ou d'itraconazole et de ritonavir.</p> <p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique induit la glucuronidation et, par conséquent, devrait diminuer les concentrations plasmatiques d'atovaquone. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lors de l'administration concomitante d'atovaquone et de ritonavir.</p>
--	---	--

	<p>Délamanide</p> <p>↑ Clarithromycine (77 %, 31 %) ↓ 14-OH clarithromycine (métabolite) (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfaméthoxazole/triméthoprime</p>	<p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. En raison du risque d'événements indésirables liés à la bédaquiline, il convient d'éviter l'administration concomitante. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, l'administration concomitante de bédaquiline et de ritonavir doit être effectuée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et des transaminases est recommandée (voir le RCP de la bédaquiline).</p> <p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction médicamenteuse menée auprès de volontaires sains recevant du délamanide 100 mg deux fois par jour et lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours, l'exposition du métabolite du délamanide, DM-6705, a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si l'administration concomitante de délamanide et de ritonavir est jugée nécessaire, un suivi ECG très fréquent pendant toute la durée du traitement par délamanide est recommandé (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du délamanide).</p> <p>En raison de l'importante fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour et le ritonavir à titre de potentialisateur pharmacocinétique ne doivent pas être co-administrés. Il convient d'envisager une réduction des doses de clarithromycine pour les patients présentant une atteinte de la fonction rénale : pour les patients dont la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min, la dose doit être réduite de 50 % ; pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose doit être réduite de 75 %.</p> <p>Aucune modification de la posologie de sulfaméthoxazole/triméthoprime pendant un traitement concomitant par ritonavir ne devrait être nécessaire.</p>
--	--	---

<p>Inhibiteurs de la protéase contre le VIH</p>	<p>↑Amprénavir (64 %, 5 fois)</p> <p>↑Atazanavir (86 %, 11 fois)</p> <p>↑Darunavir (14 fois)</p> <p>↑Fosamprénavir (2,4 fois, 11 fois) mesuré comme l'amprénavir</p>	<p>Le ritonavir augmente les taux sériques d'amprénavir du fait de l'inhibition du CYP3A4. Les médecins doivent se reporter au RCP de l'amprénavir pour obtenir davantage d'informations.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques d'atazanavir du fait de l'inhibition du CYP3A4. Les médecins doivent se reporter au RCP de l'atazanavir pour obtenir davantage d'informations.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques de darunavir du fait de l'inhibition du CYP3A. Le darunavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Se reporter au RCP du darunavir pour obtenir davantage d'informations.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques d'amprénavir (provenant du fosamprénavir) du fait de l'inhibition du CYP3A4. Le fosamprénavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les médecins doivent se reporter au RCP du fosamprénavir pour obtenir davantage d'informations.</p>
<p>Médicaments anti-VIH</p>	<p>↑Éfavirenz (21 %)</p> <p>↑Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltégravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudine (25 %, ND)</p>	<p>On a observé une fréquence plus élevée des effets indésirables (p. ex., étourdissements, nausées, paresthésie) et des anomalies des analyses biologiques (taux d'enzymes hépatiques élevés) lors de l'administration concomitante d'éfavirenz et de ritonavir.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques du maraviroc du fait de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir afin d'augmenter l'exposition au maraviroc. Se reporter au RCP du maraviroc pour obtenir davantage d'informations.</p> <p>L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir entraîne une légère diminution des taux de raltégravir.</p> <p>Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des taux de zidovudine. Aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire.</p>

Antipsychotiques	<p>↑Clozapine, ↑pimozide</p> <p>↑Halopéridol, ↑rispéridone, ↑thioridazine</p> <p>↑Lurasidone</p> <p>↑Quétiapine</p>	<p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de doses antirétrovirales de ritonavir.</p> <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lurasidone devraient augmenter. L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de quétiapine devraient augmenter. L'administration concomitante de Paxlovid et de quétiapine est contre-indiquée, car elle est susceptible d'augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).</p>
β2 agonistes (à action prolongée)	↑Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques de salmétérol est attendue. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.
Antagonistes calciques	↑Amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifédipine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques des antagonistes calciques. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et du ritonavir.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riociguat</p>	<p>L'administration concomitante de bosentan et de ritonavir peut augmenter la C_{max} et l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. L'administration concomitante de riociguat</p>

		et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du riociguat).
Dérivés de l'ergot de seigle	↑Dihydroergotamine, ↑ergonovine, ↑ergotamine, ↑méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiviraux à action directe contre le VHC	↑Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de Paxlovid n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'élévations de l'ALT associées à une exposition accrue au glécaprévir.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑Lovastatine, ↑simvastatine ↑Atorvastatine, ↑fluvastatine, ↑pravastatine, ↑rosuvastatine,	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont fortement dépendants du métabolisme du CYP3A, tels que la lovastatine et la simvastatine, devraient présenter des concentrations plasmatiques considérablement accrues lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec le ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique. Des concentrations accrues de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients aux myopathies, notamment une rhabdomyolyse, l'association de ces médicaments et du ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est moins dépendante du CYP3A pour le métabolisme. Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne dépende pas du CYP3A, une hausse de l'exposition à la rosuvastatine a été signalée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais pourrait être dû à l'inhibition du transporteur. En cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré en tant que potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral, il convient d'administrer les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la

		pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.
Contraceptifs hormonaux	↓Éthinylestradiol (40 %, 32 %)	En raison de la diminution des concentrations d'éthinylestradiol, des méthodes de contraception dites de barrière ou d'autres méthodes non hormonales doivent être envisagées en cas d'utilisation concomitante de ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique. Le ritonavir est susceptible de modifier le profil de saignement utérin et de réduire l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol.
Immunosuppresseurs	↑Ciclosporine, ↑tacrolimus, ↑évérolimus	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou d'évérolimus. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et du ritonavir.
Hypolipémiants	↑Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition du lomitapide, les inhibiteurs puissants la multipliant par environ 27. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lomitapide devraient augmenter. L'utilisation concomitante de Paxlovid et du lomitapide est contre-indiquée (voir le RCP du lomitapide) (voir rubrique 4.3).

<p>Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)</p>	<p>↑Avanafil (13 fois, 2,4 fois)</p> <p>↑Sildénafil (11 fois, 4 fois)</p> <p>↑Tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardénafil (49 fois, 13 fois)</p>	<p>L'utilisation concomitante d'avanafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>La prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile et du ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique et, en aucun cas, les doses de sildénafil ne doivent dépasser 25 mg en 48 h. L'utilisation concomitante de sildénafil et de Paxlovid est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).</p> <p>La prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile et du ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures, en renforçant la surveillance afin de déceler tout effet indésirable.</p> <p>L'utilisation concomitante de vardénafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<p>Sédatifs/hypnotiques</p>	<p>↑Clonazépam, ↑diazépam, ↑estazolam, ↑flurazépam</p> <p>↑Midazolam par voie orale (1 430 %, 368 %) et parentérale^a</p>	<p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clonazépam, de diazépam, d'estazolam et de flurazépam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le midazolam est largement métabolisé par le CYP3A4. Son administration concomitante avec Paxlovid peut provoquer une augmentation importante de sa concentration. Les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées s'il est administré par voie orale. Paxlovid ne doit donc pas être administré de façon concomitante au midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3) et la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale. Les données concernant l'utilisation concomitante du midazolam</p>

	<p>↑Triazolam (> 20 fois, 87 %)</p> <p>↓Péthidine (62 %, 59 %), ↑norpéthidine (métabolite) (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5 fois, ↔)</p> <p>↑Buspirone</p>	<p>par voie parentérale et d'autres inhibiteurs de la protéase suggèrent une possible multiplication par 3 ou 4 des taux plasmatiques de midazolam. L'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale doit se faire en service de soins intensifs ou dans un cadre similaire garantissant une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Il convient d'envisager un ajustement posologique du midazolam, particulièrement en cas d'administration de plusieurs doses de midazolam.</p> <p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>L'utilisation de péthidine et de ritonavir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui a à la fois une action analgésique et stimulante du SNC. Des concentrations élevées de norpéthidine sont susceptibles d'augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple, des crises d'épilepsie) (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. Il faut faire preuve de prudence au cours des premiers jours en cas d'administration concomitante d'alprazolam et de ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam ne se développe.</p> <p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la buspirone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de buspirone et de ritonavir.</p>
Somnifères	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	L'administration concomitante de zolpidem et de ritonavir est possible en

		surveillant attentivement tout effet sédatif excessif.
Arrêt du tabac	↓Bupropion (22 %, 21 %)	<p>Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6.</p> <p>L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir devrait diminuer les taux de bupropion. On pense que ces effets représentent une induction du métabolisme du bupropion. Toutefois, comme il a également été démontré que le ritonavir inhibait le CYP2B6 <i>in vitro</i>, il convient de ne pas dépasser la dose recommandée de bupropion. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, aucune interaction significative avec le bupropion après l'administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours) n'a été observée, laissant sous-entendre que les diminutions des concentrations de bupropion ont pu survenir plusieurs jours après le début de l'administration concomitante de ritonavir.</p>
Stéroïdes	Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone sous forme inhalée, injectable ou intranasale	<p>Les effets des corticoïdes à usage systémique, notamment le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne (on a observé une diminution de 86 % des taux plasmatiques de cortisol) ont été signalés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone sous forme inhalée ou intranasale ; des effets similaires pourraient également se produire avec d'autres corticoïdes métabolisés par le CYP3A tels que le budésonide ou la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticoïdes. Il convient d'envisager de réduire la dose du glucocorticoïde en procédant à une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou de passer à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (p. ex., la béclo méthasone). En outre, en cas de retrait des glucocorticoïdes, une réduction progressive de la dose peut s'avérer nécessaire sur une période plus longue.</p>

	<p>↑Dexaméthasone</p> <p>↑Prednisolone (28 %, 9 %)</p>	<p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la dexaméthasone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.</p> <p>Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite, la prednisolone, a augmenté respectivement de 37 et 28 % après 4 et 14 jours de ritonavir.</p>
Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine	Des cas indiquant une interaction possible entre des produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine ont été rapportés post-AMM. Il convient de surveiller la thyroïdostimuline (TSH) chez les patients traités par lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.

Abréviations : ALT = alanine aminotransférase ; ASC = aire sous la courbe ; C_{max} = concentrations maximales.
a. Voir rubrique 5.2, Études d'interactions réalisées avec nirmatrelvir/ritonavir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Paxlovid pendant la grossesse chez la femme permettant d'informer sur le risque d'effets indésirables de ce médicament sur le développement. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement par Paxlovid.

L'utilisation de ritonavir est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Il convient de conseiller aux patientes ayant recours à ce type de contraceptifs d'utiliser une autre méthode de contraception efficace ou une méthode de contraception supplémentaire dite de barrière pendant le traitement et jusqu'à ce qu'un cycle menstruel complet soit terminé après l'arrêt de Paxlovid (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Paxlovid chez la femme enceinte. Paxlovid n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Aucun effet lié au nirmatrelvir n'a été observé sur la morphologie du fœtus ou sur la viabilité embryofœtale, quelle qu'ait été la dose testée dans les études de toxicité sur le développement embryofœtal chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3).

Un grand nombre de femmes enceintes ont été exposées au ritonavir pendant la grossesse. Ces données font largement référence aux expositions où le ritonavir était utilisé en polythérapie et non aux doses thérapeutiques, mais à des doses plus faibles de ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique pour d'autres inhibiteurs de la protéase, similaires à la dose du ritonavir utilisée pour l'association nirmatrelvir/ritonavir. Ces données n'indiquent aucune augmentation du taux de malformations congénitales par rapport aux taux observés dans les systèmes de surveillance des malformations congénitales au sein de la population. Des études portant sur le ritonavir, effectuées chez l'animal, ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Paxlovid pendant l'allaitement chez la femme.

On ne sait pas si le nirmatrelvir est excrété dans le lait maternel chez l'être humain ou l'animal et on n'en connaît pas les effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. D'après des données publiées limitées, le ritonavir est présent dans le lait chez l'être humain. Il n'existe pas d'informations sur les effets du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Il convient d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Paxlovid et pendant 7 jours après la dernière dose de Paxlovid.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Paxlovid sur la fertilité humaine. Il n'existe pas de données sur les effets du nirmatrelvir sur la fertilité humaine. Le nirmatrelvir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données sur les effets du ritonavir sur la fertilité humaine. Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude clinique n'a évalué les effets de Paxlovid sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Paxlovid repose sur les données de l'étude C4671005 (EPIC-HR), un essai randomisé de phase II/III, contrôlé par placebo mené chez des participants adultes non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire (voir rubrique 5.1). Au total, 1 349 participants adultes, symptomatiques, âgés de 18 ans et plus à risque élevé de développer une forme sévère de la COVID-19 ont reçu au moins une dose de Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) (n = 672) ou un placebo (n = 677). Les médicaments de l'étude devaient être pris deux fois par jour pendant au maximum 5 jours.

Les effets indésirables dans le groupe Paxlovid ($\geq 1\%$) qui sont survenus à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo étaient les suivants : diarrhée (3,9 % et 1,9 %, respectivement), vomissements (1,3 % et 0,3 %) et dysgueusie (4,8 % et 0,1 %).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables indiqués dans le tableau 3 sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$),

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables avec Paxlovid

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Paxlovid chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.

4.9 Surdosage

Le traitement d'un surdosage de Paxlovid doit consister en des mesures générales de soutien, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation du statut clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Paxlovid.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, code ATC : n'a pas encore été attribué.

Mécanisme d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase de type 3C (3CL, de l'anglais 3C-like) des coronavirus, notamment la protéase 3CL du SARS-CoV-2. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiniques, ce qui permet d'empêcher la réplication virale. Lors d'une analyse enzymatique biochimique, le nirmatrelvir s'est avéré un puissant inhibiteur de la protéase 3CL du SARS-CoV-2 ($K_i = 0,00311\ \mu\text{M}$ ou $IC_{50} = 0,0192\ \mu\text{M}$).

Le ritonavir n'est pas actif sur la protéase 3CL du SARS-CoV-2. Il inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui augmente les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir.

Activité antivirale

Activité antivirale in vitro

Le nirmatrelvir a présenté une activité antivirale contre l'infection par le SARS-CoV-2 de cellules dNHBE, une lignée de cellules primaires épithéliales bronchiques humaines (valeur EC_{90} de 181 nM) après le jour 3 post-infection.

Activité antivirale in vivo

Le nirmatrelvir a démontré une activité antivirale sur des modèles murins avec une infection par le SARS-CoV-2 adaptée aux souris sur des lignées de souris BALB/c et 129 souches de souris. L'administration de nirmatrelvir par voie orale à une dose de 300 mg/kg ou 1 000 mg/kg deux fois par

jour débutée 4 heures après l'inoculation ou à une dose de 1 000 mg/kg deux fois par jour débutée 12 heures après l'inoculation du SARS-CoV-2 MA10 a entraîné une diminution de la charge virale dans les poumons et une amélioration des signes de la maladie (perte de poids et pathologie pulmonaire) par rapport aux animaux traités par le placebo.

Résistance aux antiviraux

Le nirmatrelvir étant administré de façon concomitante avec le ritonavir à faible dose, il se pourrait que le VIH-1 développe une résistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH-1 non maîtrisée ou non diagnostiquée.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet cliniquement pertinent du nirmatrelvir sur l'intervalle QTcF n'a été observé lors d'une étude croisée, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo menée chez 10 adultes sains. La limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % prédite par le modèle pour l'estimation de l'intervalle QTcF à l'inclusion et ajustée pour le ritonavir et était de 1,96 ms à une concentration environ 4 fois plus élevée que la concentration maximale moyenne à l'état d'équilibre après administration d'une dose thérapeutique de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité de Paxlovid repose sur l'analyse intermédiaire de l'étude EPIC-HR, une étude de phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo menée chez des participants adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire. Les participants dont l'apparition des symptômes de COVID-19 a eu lieu dans un délai inférieur ou égal à 5 jours ont été inclus dans l'étude. Les participants ont été randomisés (1:1) afin de recevoir Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) ou le placebo par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Les personnes ayant des antécédents d'infection par la COVID-19 ou de vaccination ont été exclues de l'étude. Le critère primaire d'efficacité est la proportion de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés, quelle qu'en soit la cause, jusqu'au jour 28 dans la population d'analyse en intention de traiter modifiée (IDTm) (tous les participants traités dont les symptômes sont apparus dans un délai inférieur ou égal à 3 jours et qui ont eu au moins une visite post-inclusion). Les critères secondaires d'efficacité sont les évaluations d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès, quelle qu'en soit la cause, jusqu'au jour 28 dans la population d'analyse IDT1m (tous les participants traités dont les symptômes sont apparus dans un délai inférieur ou égal à 5 jours et qui ont eu au moins une visite post-inclusion).

Au total, 1 361 participants ont été randomisés pour recevoir soit Paxlovid, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 45 ans ; 52 % étaient des hommes ; 63 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, 48 % étaient hispaniques ou latinos et 20 % étaient asiatiques ; chez 63 % des participants, l'apparition des symptômes remontait à 3 jours ou moins depuis le début du traitement à l'étude ; 44 % des participants étaient sérologiquement négatifs à l'inclusion. Les facteurs de risques les plus fréquemment rapportés étaient un IMC ≥ 25 kg/m² (1 080 participants [79,4 %]), le tabagisme (501 participants [36,8 %]), une hypertension (441 participants [32,4 %]), un âge ≥ 60 ans (255 participants [18,7 %]), un diabète sucré (175 participants [12,9 %]). Les autres facteurs de risque étaient les suivants : troubles cardiovasculaires (50 participants [3,7 %]), maladie rénale chronique (8 participants [0,6 %]), maladie pulmonaire chronique (67 participants [4,9 %]), immunosuppression (12 participants [0,9 %]), cancer (4 participants [0,3 %]), troubles neurologiques du développement (2 participants [0,1 %]), infection à VIH (1 participant [$< 0,1$ %]) et dépendance à un appareil (5 participants [0,4 %]). La charge virale moyenne (ET) initiale était de 4,71 log₁₀ copies/ml (2,78) ; 27 % des participants présentaient une charge virale initiale $> 10^7$ (unités) ; 8,2 % des participants recevaient ou devaient recevoir le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses en IDTm et IDT1m.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées entre les groupes recevant Paxlovid et le placebo.

Au moment de l'analyse intermédiaire, 389 participants du groupe sous Paxlovid et 385 participants du groupe recevant le placebo étaient inclus dans la population d'analyse en IDTm. Paxlovid a significativement réduit ($p < 0,0001$) la proportion de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés jusqu'au jour 28 de 89,1 %, par rapport au placebo, chez les participants adultes dont les symptômes sont apparus dans un délai inférieur ou égal à 3 jours et qui présentaient un risque accru d'évolution vers une forme grave de la maladie. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe sous Paxlovid contre 7 dans le groupe recevant le placebo. Les proportions de participants qui ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable étaient de 2,4 % dans le groupe sous Paxlovid et de 4,3 % dans le groupe recevant le placebo.

Des tendances similaires ont été observées pour l'analyse de l'efficacité primaire dans les différents sous-groupes de participants. Le tableau 4 présente les résultats du critère primaire dans la population d'analyse en IDTm et dans les sous-groupes par charge virale de référence, statut sérologique ou âge.

Tableau 4 : Progression de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru d'évolution vers une forme grave de la maladie ; population d'analyse en IDTm

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients (%)	N = 389	N = 385
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	3 (0,8 %)	27 (7,0 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,78 (0,25, 2,39)	7,09 (4,92, 10,17)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-6,32 (-9,04, -3,59)	
Valeur <i>p</i>	$p < 0,0001$	
Charge virale < 10 ⁷ copies/ml	n = 242	n = 244
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	2 (0,8 %)	12 (4,9 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,83 (0,21, 3,26)	4,96 (2,85, 8,57)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-4,14 (-7,10, -1,17)	
Valeur <i>p</i>	$p = 0,0063$	
Charge virale ≥ 10 ⁷ copies/ml	n = 122	n = 117
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	1 (0,8 %)	13 (11,1 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,84 (0,12, 5,82)	11,28 (6,71, 18,63)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-10,44 (-16,44, -4,43)	
Valeur <i>p</i>	$p = 0,0007$	
Charge virale < 10 ⁴ copies/ml	n = 124	n = 119
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	0	1 (0,8 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0	0,840 (0,12, 5,82)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-0,84 (-2,48, 0,80)	
Valeur <i>p</i>	$p = 0,3153$	
Charge virale ≥ 10 ⁴ copies/ml	n = 240	n = 242
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	3 (1,3 %)	31 (12,8 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,26 (0,41, 3,85)	10,07 (6,87, 14,65)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-8,81 (-12,89, -4,74)	
Valeur <i>p</i>	$p < 0,0001$	
Sérologie négative	n = 168	n = 175
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	3 (1,8 %)	24 (13,7 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,80 (0,58, 5,47)	13,97 (9,59, 20,12)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-12,17 (-17,74 ; -6,61)	
Valeur <i>p</i>	$p < 0,0001$	
Sérologie positive	n = 217	n = 204

Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	0	3 (1,5 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0	1,48 (0,48, 4,51)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	0,00 (0,00, 0,00)	
Valeur <i>p</i>	<i>p</i> = 0,0810	
Âge < 65 ans	n = 345	n = 334
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	2 (0,6)	18 (5,4)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,59 (0,15, 2,32)	5,47 (3,48, 8,54)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-4,88 (-7,47, -2,30)	
Valeur <i>p</i>	<i>p</i> = 0,0002	
Âge ≥ 65 ans	n = 44	n = 51
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	1 (2,3 %)	9 (17,6 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	2,27 (0,32, 15,06)	17,65 (9,60, 31,17)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-15,37 (-26,73, -4,02)	
Valeur <i>p</i>	<i>p</i> = 0,0079	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; IDTm = intention de traiter modifiée. Tous les participants affectés de façon aléatoire pour recevoir l'intervention de l'étude, qui ont pris au moins 1 dose de l'intervention de l'étude et avaient au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 à l'inclusion et qui ont été traités dans un délai inférieur ou égal à 3 jours après l'apparition des symptômes de COVID-19.

a. Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès, quelle qu'en soit la cause.

Instauré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, le traitement par Paxlovid a également réduit de manière significative l'incidence des hospitalisations et des décès de 85,2 % jusqu'au jour 28 (tableau 5). Aucun décès n'a été signalé dans le groupe sous Paxlovid contre 10 dans le groupe recevant le placebo. Les résultats d'analyse de sous-groupe pour IDT1m étaient cohérents avec ceux concernant IDTm.

Tableau 5 : Progression de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru d'évolution vers une forme grave de la maladie ; population d'analyse en IDT1m

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients	N = 607	N = 612
Patients hospitalisés ou décédés ^a (%)	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,00 (0,45, 2,21)	6,76 (5,03, 9,04)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-5,77 (-7,92, -3,61)	
Valeur <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; IDT1m = population d'analyse en intention de traitée modifiée qui comprend tous les participants affectés de façon aléatoire pour recevoir l'intervention de l'étude, qui ont pris au moins 1 dose de l'intervention de l'étude et avaient au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 à l'inclusion et qui ont été traités dans un délai inférieur ou égal à 5 jours après l'apparition des symptômes de COVID-19.

a. Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès, quelle qu'en soit la cause.

Une évaluation intermédiaire de l'effet de Paxlovid sur la charge virale (copies/ml) par rapport au placebo a été effectuée. Au total, 572 participants ayant une charge virale initiale décelable ont été inclus dans l'évaluation intermédiaire qui portait sur le changement entre l'inclusion et le jour 5 (fin du traitement). Au jour 5, après avoir tenu compte du taux de charge virale initial, de la région géographique, du statut sérologique et de l'apparition des symptômes, le changement moyen de la charge virale (\log_{10} copies/ml) ajusté depuis l'inclusion indiquait une diminution supplémentaire de 0,93 \log_{10} (copies/ml) dans le groupe sous Paxlovid par rapport au placebo. La diminution de la charge virale supplémentaire due au traitement par Paxlovid par rapport au placebo était plus évidente chez les participants séronégatifs ou dont la charge virale initiale était élevée. De même, parmi les participants chez qui les symptômes sont apparus dans un délai inférieur ou égal à 3 jours, on a

observé une diminution de 1,03 log₁₀ (copies/ml) dans le groupe sous Paxlovid par rapport au groupe recevant le placebo au jour 5.

Tableau 6 : Analyse du changement entre l'inclusion et le jour 5 en log₁₀ (charge virale, copies/ml) chez les adultes présentant des symptômes de la COVID-19 à risque accru d'évolution vers une forme grave de la maladie ; population d'analyse en IDT1m

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients	N = 269	N = 303
Inclusion, moyenne (ET)	5,41 (2,24)	5,11 (2,23)
Jour 5, moyenne (ET)	2,50 (1,82)	3,22 (2,20)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-2,69 (0,10)	-1,75 (0,09)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-0,93 (0,13)	
Sérologie négative	n = 128	n = 135
Inclusion, moyenne (ET)	6,47 (1,57)	6,42 (1,66)
Jour 5, moyenne (ET)	3,51 (1,54)	4,60 (1,91)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-3,26 (0,21)	-2,12 (0,20)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-1,15 (0,20)	
Sérologie positive	n = 137	n = 160
Inclusion, moyenne (ET)	4,42 (2,34)	4,01 (2,07)
Jour 5, moyenne (ET)	1,54 (1,54)	2,15 (1,80)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-2,28 (0,14)	-1,51 (0,13)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-0,77 (0,17)	
Charge virale < 10 ⁷ copies/ml	n = 183	n = 228
Inclusion, moyenne (ET)	4,26 (1,76)	4,20 (1,78)
Jour 5, moyenne (ET)	1,82 (1,56)	2,51 (1,94)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-2,04 (0,12)	-1,25 (0,11)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-0,79 (0,15)	
Charge virale ≥ 10 ⁷ copies/ml	n = 86	n = 75
Inclusion, moyenne (ET)	7,85 (0,52)	7,86 (0,57)
Jour 5, moyenne (ET)	3,98 (1,43)	5,30 (1,50)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-4,41 (0,27)	-3,01 (0,27)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-1,40 (0,24)	
Délai entre l'apparition des symptômes et la randomisation ≤ 3 jours (IDTm)	n = 179	n = 201
Inclusion, moyenne (ET)	5,73 (2,25)	5,46 (2,24)
Jour 5, moyenne (ET)	2,61 (1,90)	3,45 (2,33)
Modification ajustée par rapport à l'inclusion, moyenne (ES)	-2,99 (0,12)	-1,96 (0,12)
Réduction par rapport au placebo, moyenne (ES)	-1,03 (0,16)	

Abréviations : IDTm = intention de traiter modifiée. Tous les participants affectés de façon aléatoire pour recevoir l'intervention de l'étude, qui ont pris au moins 1 dose de l'intervention de l'étude et avaient au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 à l'inclusion et qui ont été traités dans un délai inférieur ou égal à 3 jours

après l'apparition des symptômes de COVID-19 ; IDT1m = population d'analyse en intention de traitée modifiée qui comprend tous les participants affectés de façon aléatoire pour recevoir l'intervention de l'étude, qui ont pris au moins 1 dose de l'intervention de l'étude et avaient au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 à l'inclusion et qui ont été traités dans un délai inférieur ou égal à 5 jours après l'apparition des symptômes de COVID-19 ; ET = écart-type ; ES = erreur standard.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence a instauré l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Paxlovid chez un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (voir rubrique 4.2 pour obtenir des informations concernant l'usage en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir a été étudiée chez des participants sains.

Le ritonavir est administré avec le nirmatrelvir en tant que potentialisateur pharmacocinétique, ce qui entraîne des concentrations systémiques plus élevées de nirmatrelvir. Chez des participants sains à jeun, la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) d'une dose unique de 150 mg de nirmatrelvir administré seul était d'environ 2 heures contre 7 heures après administration d'une dose unique de nirmatrelvir 250 mg/ritonavir 100 mg, éayant ainsi un schéma d'administration à deux prises par jour.

Lors de l'administration d'une dose unique de nirmatrelvir 250 mg/ritonavir 100 mg à des participants sains à jeun, la moyenne géométrique (CV en %) de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'heure de la dernière mesure (ASC_{last}) était, respectivement, de 2,88 $\mu\text{g/ml}$ (25 %) et de 27,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (13 %). Lors de l'administration de doses répétées de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, et 500 mg/100 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition systémique à l'état d'équilibre semble être moins que proportionnelle à la dose. L'administration de doses multiples sur une période de 10 jours a permis d'atteindre l'état d'équilibre au jour 2 avec une accumulation multipliée par deux environ. Les expositions systémiques au jour 5 étaient similaires à celles du jour 10 pour l'ensemble des doses.

Absorption

Après l'administration de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg par voie orale en dose unique, la moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'infini (ASC_{inf}) du nirmatrelvir à l'état d'équilibre était, respectivement, de 2,21 $\mu\text{g/ml}$ (33) et de 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (23). Le délai médian (plage) pour atteindre la C_{max} (T_{max}) était de 3,00 heures (1,02-6,00). La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale (+ET) était de 6,1 (1,8) heures.

Après l'administration de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg par voie orale en dose unique, la moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de ritonavir était, respectivement, de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (46) et de 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (47). Le délai médian (plage) pour atteindre la C_{max} (T_{max}) était de 3,98 heures (1,48-4,20). La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale (+ET) était de 6,1 (2,2) heures.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale

L'administration avec un repas riche en matières grasses a modestement augmenté l'exposition au nirmatrelvir (augmentation d'environ 15 % de la C_{max} moyenne et de 1,6 % de l' ASC_{last} moyenne) par rapport à des conditions de jeûne après l'administration concomitante d'une formulation de nirmatrelvir en suspension et de comprimés de ritonavir.

Distribution

La liaison aux protéines du nirmatrelvir dans le plasma humain est d'environ 69 %.

La liaison aux protéines du ritonavir dans le plasma humain est d'environ 98 à 99 %.

Biotransformation

Des études *in vitro* évaluant le nirmatrelvir sans administration concomitante de ritonavir indiquent que le nirmatrelvir est principalement métabolisé par le CYP3A4. Le nirmatrelvir n'inhibe pas de façon réversible les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Les résultats d'études *in vitro* ont démontré que le nirmatrelvir pouvait être un inducteur de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. La pertinence clinique est inconnue. D'après les données *in vitro*, le nirmatrelvir a un faible potentiel d'inhibition de BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 et OCT2. Il est possible que le nirmatrelvir inhibe MDR1, MATE1, OCT1 et OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'administration concomitante de nirmatrelvir et de ritonavir inhibe le métabolisme de nirmatrelvir. Dans le plasma, la seule entité observée liée au médicament était le nirmatrelvir inchangé. Des métabolites oxydatifs mineurs ont été observés dans les selles et les urines.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont démontré que le cytochrome P450 3A (CYP3A) est l'isoforme majeure impliquée dans le métabolisme du ritonavir, bien que le CYP2D6 contribue également à la formation du métabolite d'oxydation M-2.

De faibles doses de ritonavir ont également montré des effets sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase (et d'autres produits métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de la protéase sont susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du ritonavir.

Le ritonavir a une affinité élevée pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP) et peut inhiber l'oxydation dans l'ordre suivant : CYP3A4 > CYP2D6. Le ritonavir a également une affinité élevée pour la P-glycoprotéine (P-gp) et peut inhiber ce transporteur. Le ritonavir peut induire la glucuronidation et l'oxydation par CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, augmentant ainsi la biotransformation de certains médicaments métabolisés par ces voies et pouvant entraîner une diminution de l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait réduire ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Élimination

La principale voie d'élimination du nirmatrelvir lorsqu'il était administré avec le ritonavir était l'excrétion rénale du médicament intact. Environ 49,6 % de la dose de nirmatrelvir 300 mg administrée ont été retrouvés dans l'urine et 35,3 % dans les selles. Le nirmatrelvir était l'entité prédominante liée au médicament, avec de faibles quantités de métabolites découlant de réactions d'hydrolyse dans les excréments. Dans le plasma, la seule entité liée au médicament quantifiable était le nirmatrelvir inchangé.

Des études menées chez l'être humain utilisant du ritonavir radiomarqué ont démontré que l'élimination du ritonavir se faisait principalement par le système hépatobiliaire ; environ 86 % du marquage radioactif ont été retrouvés dans les selles, dont une partie devrait être du ritonavir non absorbé.

Populations spécifiques

La pharmacocinétique de nirmatrelvir/ritonavir en fonction de l'âge et du sexe n'a pas été évaluée.

Groupes raciaux ou ethniques

L'exposition systémique chez les participants japonais était numériquement plus faible, mais pas significativement différente de celle des participants occidentaux sur le plan clinique.

Patients avec atteinte de la fonction rénale

Comparativement aux témoins sains dont la fonction rénale était normale, la C_{max} et l'ASC du nirmatrelvir chez les patients présentant une atteinte légère de la fonction rénale étaient, respectivement, 30 % et 24 % plus élevées, 38 % et 87 % plus élevées chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale et, 48 % et 204 % plus élevées chez ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale.

Patients avec déficience hépatique

Comparativement aux témoins sains sans déficience hépatique, la pharmacocinétique du nirmatrelvir chez les sujets présentant une déficience hépatique modérée n'était pas significativement différente.

Études d'interactions réalisées avec nirmatrelvir/ritonavir

Le CYP3A4 s'est révélé le principal contributeur au métabolisme oxydatif du nirmatrelvir, lorsque le nirmatrelvir a été testé seul dans des microsomes hépatiques humains. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et augmente les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir et d'autres médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Bien qu'il soit administré en concomitance avec le ritonavir à des fins de potentialisateur pharmacocinétique, il est possible que de puissants inhibiteurs et inducteurs modifient la pharmacocinétique du nirmatrelvir.

Les effets de l'administration concomitante de Paxlovid et d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A) et de carbamazépine (inducteur du CYP3A) sur l'ASC et la C_{max} du nirmatrelvir sont récapitulés dans le tableau 7 (effet des autres médicaments sur le nirmatrelvir).

Tableau 7 : Interaction avec d'autres médicaments : paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir en présence de médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Dose (schéma)		N	Rapport (en association avec le médicament co-administré/seul) des paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir (IC à 90 %) ; aucun effet = 100	
	Médicament co-administré	nirmatrelvir/ritonavir		C_{max}	ASC ^a
carbamazépine ^b	300 mg deux fois par jour (16 doses)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses)	9	56,82 (47,04, 68,62)	44,50 (33,77, 58,65)
itraconazole	200 mg une fois par jour (8 doses)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses)	11	118,57 (112,50, 124,97)	138,82 (129,25, 149,11)

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ;

IC = intervalle de confiance ; C_{max} = concentrations plasmatiques maximales.

a. Pour la carbamazépine, $ASC = ASC_{inf}$, pour l'itraconazole, $ASC = ASC_{tau}$.

b. Carbamazépine titrée jusqu'à 300 mg deux fois par jour du jour 8 au jour 15 (p. ex., 100 mg deux fois par jour du jour 1 au jour 3 et 200 mg deux fois par jour du jour 4 au jour 7).

Les effets de l'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie orale (substrat du CYP3A4) ou de dabigatran (substrat de la P-gp) sur l'ASC et la C_{max} du midazolam et du dabigatran, respectivement, sont récapitulés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Effet du nirmatrelvir/ritonavir sur la pharmacocinétique du médicament co-administré

Médicament co-administré	Dose (schéma)		N	Rapport en pourcentage ^a du test/référence des moyennes géométriques (IC à 90 %) ; aucun effet = 100	
	Médicament co-administré	nirmatrelvir/ritonavir		C_{max}	ASC ^b
midazolam ^c (par voie orale)	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (9 doses) ^b	10	368,33 (318,91, 425,41)	1 430,02 (1 204,54, 1 697,71)
dabigatran ^c	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses) ^b	24	233,06 (172,14, 315,54)	194,47 (155,29, 243,55)

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ;

IC = intervalle de confiance ; C_{max} = concentrations plasmatiques maximales.

- Rapport en pourcentage du test (c'est-à-dire midazolam ou dabigatran en association avec le nirmatrelvir/ritonavir)/référence (c'est-à-dire midazolam ou dabigatran seul).
- ASC = ASC_{inf} pour le midazolam et le dabigatran.
- Pour le midazolam, test = nirmatrelvir/ritonavir plus midazolam, référence = midazolam. Le midazolam est un substrat d'indice pour le CYP3A4. Pour le dabigatran, test = nirmatrelvir/ritonavir plus dabigatran, référence = dabigatran. Le dabigatran est un substrat d'indice pour la P-gp.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Des études de toxicité par administration répétée de nirmatrelvir d'une durée allant jusqu'à 1 mois menées chez le rat et le singe n'ont abouti à aucune observation défavorable.

Des études de toxicité par administration répétée de ritonavir menées chez l'animal ont identifié les organes cibles majeurs comme étant le foie, la rétine, la glande thyroïde et le rein. Les changements hépatiques concernaient les éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnés d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire rétinien et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans l'ensemble des études menées chez les rongeurs avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez le chien. Des preuves ultrastructurales indiquent que ces modifications rétinienne pourraient être secondaires à une phospholipidose. Les essais cliniques n'ont toutefois révélé aucune preuve de modifications oculaires induites par le médicament chez l'humain. Toutes les modifications de la thyroïde se sont révélées réversibles dès l'arrêt du ritonavir. La recherche clinique chez l'humain n'a révélé aucune altération cliniquement significative des tests de la fonction thyroïdienne.

Des modifications rénales, notamment une dégénérescence des tubules, une inflammation chronique et une protéinurie ont été observées chez le rat et sont jugées imputables à une maladie spontanée propre à l'espèce. En outre, aucune anomalie rénale cliniquement significative n'a été observée dans les essais cliniques.

Carcinogénèse

Le potentiel cancérigène de Paxlovid n'a pas été évalué.

Le potentiel cancérigène du nirmatrelvir n'a pas été évalué.

Des études sur le pouvoir cancérigène à long terme du ritonavir menées chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène propre à ces espèces, mais sont considérées comme non pertinentes pour l'être humain.

Mutagenèse

Le potentiel mutagène de Paxlovid n'a pas été évalué.

Le nirmatrelvir ne s'est pas révélé génotoxique dans une série de tests, notamment le test de mutagenicité bactérienne, le test d'aberration chromosomique à l'aide de cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Le ritonavir s'est révélé négatif pour l'activité mutagène ou clastogène dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, notamment l'essai de mutation réverse sur des bactéries (test d'Ames) utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, le test du lymphome de souris, le test du micronoyau de souris et les tests d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains.

Toxicité sur la reproduction

Nirmatrelvir

Dans une étude portant sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le nirmatrelvir a été administré à des rats, mâles et femelles, par gavage, à des doses de 60, 200 ou 1 000 mg/kg/jour, une fois par jour, en commençant 14 jours avant l'accouplement, pendant toute la durée de la phase d'accouplement et ce jusqu'au 6^e jour de gestation (JG) pour les femelles et pour un total de 32 doses chez les mâles. Aucun effet sur la fertilité, la performance reproductive ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui représente 12 fois/4,3 fois sur la base de la C_{max}/ASC_{24} humaine prédite à une dose biquotidienne de 300 mg de nirmatrelvir et de 100 mg de ritonavir.

L'éventuelle toxicité embryofœtale du nirmatrelvir a été évaluée dans les études définitives menées chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour. Aucun effet lié au nirmatrelvir n'a été observé sur l'un des paramètres dans l'étude sur le développement embryofœtal (DEF) chez le rat jusqu'à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour (marge d'exposition de 16 fois/7,8 fois sur la base de la C_{max}/ASC_{24} totale par rapport aux expositions humaines prédites à une dose de 300 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir deux fois par jour). Dans l'étude portant sur le DEF chez le lapin, aucun effet lié au nirmatrelvir n'a été observé sur la morphologie du fœtus ou sur la viabilité embryofœtale jusqu'à la dose maximale de 1 000 mg/kg/jour (marge d'exposition de 24 fois/10 fois sur la base de la C_{max}/ASC_{24} totale). Toutefois, une diminution indésirable du poids corporel du fœtus (0,91 fois le poids témoin) liée au nirmatrelvir a été observée à une dose de 1 000 mg/kg/jour en présence d'effets non toxiques de faible ampleur sur la variation du poids corporel et la consommation de nourriture maternels à cette dose. Un retard de croissance est probablement réversible après l'arrêt de l'exposition chez l'être humain et n'était pas présent à la dose intermédiaire (10 fois/2,8 fois la C_{max}/ASC_{24} par rapport à l'exposition clinique prévue). Aucune manifestation sévère de toxicité sur le développement (malformations et létalité embryofœtale) liée au nirmatrelvir n'a été observée à la dose maximale testée, 1 000 mg/kg/jour.

Ritonavir

Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat.

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates (aux doses de 0, 15, 35 et 75 mg/kg/jour) et à des lapines (aux doses de 0, 25, 50 et 110 mg/kg/jour) gravides, pendant l'organogenèse (du JG 6 au jour 17 et du JG 6 au jour 19, respectivement). Aucune preuve de tératogénicité due au ritonavir n'a été observée chez les rats et les lapins. Une augmentation des incidences de résorptions précoces, de

retards d'ossification et de variations de développement, ainsi qu'une diminution du poids corporel des fœtus a été observée chez le rat en présence d'une toxicité maternelle. Une légère augmentation de l'incidence de cryptorchidie a également été remarquée chez les rats (à des doses toxiques pour la mère). Chez le lapin, des résorptions, une diminution de la taille des portées et une diminution du poids des fœtus ont été observées en présence d'une toxicité maternelle. Dans une étude portant sur le développement pré- et postnatal chez les rats, l'administration de 0, 15, 35 et 60 mg/kg/jour de ritonavir du JG 6 au jour 20 postnatal n'a entraîné aucune toxicité pour le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nirmatrelvir

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silice colloïdale
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage :
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Oxyde de fer rouge (E172)

Ritonavir

Noyau du comprimé :
Copolyvidone
Laurate de sorbitane
Silice colloïdale anhydre (E551)
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage :
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talc (E553b)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Paxlovid est emballé dans des boîtes contenant 5 plaquettes alvéolées en OPA/aluminium/PVC correspondant chacune à une dose quotidienne, soit au total 30 comprimés. Chaque plaquette alvéolée quotidienne contient 4 comprimés de nirmatrelvir et 2 comprimés de ritonavir.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PLGB 00057/1710

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 décembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2022

Réf. : PX 12_1