PAXLOVID

▼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 rose contient 150 mg de nirmatrelvir.
Chaque comprimé pelliculé blanc contient 100 mg de ritonavir.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé rose de 150 mg de nirmatrelvir contient 176 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Nirmatrelvir

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés roses, ovales, d'environ 17,6 mm de long et 8,6 mm de large, comportant la mention « PFE » gravée sur une face et la mention « 3CL » gravée sur l'autre face.

Ritonavir

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés blancs à blanc cassé, en forme de gélule, d'environ 17,1 mm de long et 9,1 mm de large, comportant la mention « H » gravée sur une face et la mention « R9 » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paxlovid est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
La dose recommandée chez les adultes 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 toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg
La dose recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg est indiquée ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose recommandée pour les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg

Population de patients	Dose recommandée
Patients pédiatriques ≥ 6 ans pesant ≥ 40 kg	300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours
Patients pédiatriques ≥ 6 ans pesant ≥ 20 à < 40 kg	150 mg de nirmatrelvir (un comprimé de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours

Attention particulière pour les patients âgés de 6 ans et plus pesant entre 20 kg minimum et moins de 40 kg
Une boîte particulière est prévue pour les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant entre 20 kg minimum et moins de 40 kg. Cette boîte contient 5 plaquettes séparées en deux parties, contenant chacune un comprimé de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir, pour une administration toutes les 12 heures.

Paxlovid doit être administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il est recommandé de suivre le traitement complet de 5 jours, même si le patient doit être hospitalisé en raison d'une évolution vers une forme sévère ou critique de la COVID-19 après le début du traitement par ce médicament.

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès que possible dans les 8 heures suivant l'heure à laquelle elle est habituellement prise puis reprendre le schéma posologique normal. Si le patient oublie une dose et que cet oubli remonte à plus de 8 heures, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 à < 90 ml/min]. Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 mL/min) ou présentant une insuffisance rénale sévère [DFGe < 30 mL/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse], la dose doit être réduite, comme indiqué dans le tableau 2, afin d'éviter une surexposition. Le traitement doit être administré environ à la même heure chaque jour pendant 5 jours. Les jours où les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont hémodialysés, la dose doit être administrée après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Tableau 2 : Dose et schéma thérapeutique recommandés pour les patients adultes atteints d'insuffisance rénale

Fonction rénale	Jours de traitement	Dose et fréquence d'administration
Insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 mL/min)	Jours 1 à 5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimé de 150 mg) en association avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) **toutes les 12 heures**
Insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) y compris les patients sous hémodialyse	Jour 1	300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) en association avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) **en une prise unique**
	Jours 2 à 5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimé de 150 mg) en association avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) **en une prise quotidienne**

Abréviation : DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé.

Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale MODÉRÉE
Une boîte particulière est prévue pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Cette boîte contient 5 plaquettes séparées en deux parties, contenant chacune un comprimé de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir, pour une administration toutes les 12 heures.

Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale SÉVÈRE
Une boîte particulière est prévue pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cette boîte contient une plaquette, avec une partie séparée contenant deux comprimés de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir pour une administration en prise unique le Jour 1, et quatre parties séparées supplémentaires contenant chacune un comprimé de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir pour une administration en prise unique quotidienne du Jour 2 au Jour 5.

Bien que la sécurité et la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir n'aient pas été étudiées chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale, une réduction de dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 40 kg et atteints d'insuffisance rénale, doit suivre celle recommandée pour les adultes ayant le même degré d'insuffisance rénale (voir tableau 2) (voir rubrique 5.2).

La dose pour les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale et pesant moins de 40 kg n'a pas été établie.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Paxlovid n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population sévèrement immunodéprimée
Les données concernant les personnes sévèrement immunodéprimées sont limitées. Un traitement d'une durée de 10 jours peut aider à atténuer le risque de rebond virologique chez les patients sévèrement immunodéprimés (par ex., hémopathies malignes actives, greffe de cellules souches hématopoïétiques, thérapie par cellules CAR-T ou thérapies par déplétion des lymphocytes B) (voir rubrique 5.1).

Traitement concomitant contenant du ritonavir ou du cobicistat
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC) qui reçoivent un traitement contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Paxlovid chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 20 kg n'ont pas été étudiées.

La posologie pour les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg est basée sur les résultats d'une étude pédiatrique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Le nirmatrelvir doit être administré en concomitance avec le ritonavir. Si le nirmatrelvir n'est pas correctement administré en concomitance avec le ritonavir, les concentrations plasmatiques de cette substance active seront insuffisantes pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, car aucune donnée n'est actuellement disponible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les médicaments listés ci-dessous sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles contre-indiqués avec Paxlovid.

Les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou qui engagent le pronostic vital

- Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques : alfuzosine
- Antiangineux : ranolazine
- Antiarythmiques : dronédarone, propafénone, quinidine
- Anticancéreux : nératinib, vénétoclax
- Antigoutteux : colchicine
- Antihistaminiques : terfénadine
- Antipsychotiques/neuroleptiques : lurasidone, pimozide, quétiapine
- Médicaments contre l'hypertrophie bénigne de la prostate : silodosine
- Médicaments cardiovasculaires : éplérénone, ivabradine
- Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine
- Agents de la motilité gastro-intestinale : cisapride
- Immunosuppresseurs : voclosporine
- Agents hypolipémiants :

o Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine
o Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) : lomitapide

- Antimigraineux : élétriptan
- Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes : finérénone
- Agents neuropsychiatriques : cariprazine
- Antagonistes des récepteurs opioïdes : naloxégol
- Inhibiteurs du PDE5 : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil
- Sédatifs/hypnotiques : clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam
- Antagonistes des récepteurs de la vasopressine : tolvaptan

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques significativement réduites de nirmatrelvir/ritonavir peuvent être associées à un risque de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle.

- Antibiotiques : rifampicine, rifapentine
- Anticancéreux : apalutamide, enzalutamide
- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone
- Potentialisateurs du CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : lumacaftor/ivacaftor
- Préparation à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Le traitement par Paxlovid ne peut pas être débuté immédiatement après l'arrêt des inducteurs du CYP3A4 en raison de la disparition retardée de leur effet inducteur sur le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Une approche pluridisciplinaire (par exemple, impliquant des médecins et des spécialistes en pharmacologie clinique) doit être envisagée pour déterminer le moment adéquat de l'instauration de Paxlovid en tenant compte de la disparition retardée de l'effet inducteur sur le CYP3A et de la nécessité d'instaurer Paxlovid dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

La prise en charge des interactions médicamenteuses (IM) chez les patients COVID-19 à haut risque recevant plusieurs médicaments concomitants peut être complexe et nécessite une compréhension approfondie de la nature et de l'ampleur de l'interaction avec tous les médicaments concomitants. Chez certains patients, une approche pluridisciplinaire (par exemple, impliquant des médecins et des spécialistes en pharmacologie clinique) doit être envisagée pour la prise en charge des IM, en particulier si l'administration des médicaments concomitants est suspendue, si leur dose est réduite ou si une surveillance des effets indésirables s'avère nécessaire.

Effets de Paxlovid sur 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 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de Paxlovid avec des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de mTOR
La consultation d'un groupe multidisciplinaire (impliquant par exemple des médecins, des spécialistes en traitement immunosuppresseur et/ou des spécialistes en pharmacologie clinique) est nécessaire pour prendre en charge la complexité de cette co-administration en surveillant étroitement et régulièrement les concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et en ajustant la dose de l'immunosuppresseur conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur (voir rubrique 4.5).

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

Ces interactions peuvent conduire à :

- Des effets indésirables cliniquement significatifs avec des événements graves, engageant le pronostic vital ou fatals en cas d'exposition plus importante à des médicaments concomitants.
- Des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante à Paxlovid.
- Une perte de l'effet thérapeutique de Paxlovid et un développement éventuel d'une résistance virale.

Voir le tableau 3 pour les médicaments dont l'utilisation concomitante avec le nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée et pour les interactions potentiellement significatives avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5). Il faut tenir compte du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments avant et pendant le traitement par Paxlovid ; les médicaments concomitants doivent être examinés pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie, de réactions d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves (y compris nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés avec Paxlovid (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une anaphylaxie, arrêter immédiatement ce médicament et instaurer les traitements et/ou les soins de soutien appropriés.

Insuffisance hépatique sévère

Aucune donnée pharmacocinétique et clinique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Hépatotoxicité

Des cas d'élévations des transaminases hépatiques, d'hépatite et d'ictère ont été observés chez des patients recevant du ritonavir. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration de ce médicament à des patients présentant des maladies hépatiques préexistantes, des anomalies des enzymes hépatiques ou une hépatite.

Élévation de la pression artérielle

Des cas d'hypertension, généralement non graves et transitoires, ont été rapportés au cours du traitement par Paxlovid. Une attention particulière incluant une surveillance régulière de la pression artérielle, doit être appliquée notamment chez les patients âgés, car ils présentent un risque plus élevé de développer des complications graves de l'hypertension.

Risque de développement de résistance du VIH-1

Le nirmatrelvir étant co-administré avec du ritonavir, ceci pourrait être associé à un risque de développement de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes présentant une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée.

Excipients

Lactose
Les comprimés de nirmatrelvir contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
Les comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir contiennent chacun moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur Paxlovid

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats du CYP3A.

L'administration concomitante de Paxlovid avec des médicaments qui induisent le CYP3A est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir et de ritonavir et de réduire l'effet thérapeutique de Paxlovid.

L'administration concomitante de Paxlovid avec un médicament qui inhibe le CYP3A4 est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir et de ritonavir.

Effets de Paxlovid sur d'autres médicaments

Médicaments substrats du CYP3A4
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) est un inhibiteur puissant du CYP3A et augmente les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Ainsi, l'administration concomitante de nirmatrelvir/ritonavir avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou qui engagent le pronostic vital du patient est contre-indiquée (voir tableau 3). L'administration concomitante d'autres substrats du CYP3A4 pouvant entraîner une interaction potentiellement significative (voir tableau 3) ne doit être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Médicaments substrats du CYP2D6
D'après des études *in vitro*, le ritonavir présente une forte affinité pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP) et peut inhiber l'oxydation dans l'ordre suivant : CYP3A4 > CYP2D6. L'administration concomitante de Paxlovid et de médicaments substrats du CYP2D6 est susceptible d'augmenter la concentration du substrat du CYP2D6.

Médicaments substrats de la glycoprotéine P
Paxlovid présente également une forte affinité pour la glycoprotéine P (P-gp) et inhibe ce transporteur ; la prudence est donc de mise en cas de traitement concomitant. Une surveillance étroite de la sécurité et de l'efficacité du médicament doit être effectuée, et la réduction posologique peut être ajustée en conséquence, ou l'utilisation concomitante doit être évitée.

Paxlovid peut induire les mécanismes de glucuronidation et d'oxydation dépendants des CYP1A2, CYP2B6, 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 diminuer ou raccourcir leur effet thérapeutique.

D'après des études *in vitro*, il existe un potentiel pour le nirmatrelvir d'inhiber MDR1et OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Des études dédiées aux interactions médicamenteuses menées avec Paxlovid indiquent que les interactions médicamenteuses sont principalement dues au ritonavir. Par conséquent, les interactions médicamenteuses relatives au ritonavir sont applicables à Paxlovid.

Les médicaments énumérés dans le tableau 3 sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles contre-indiqués ou susceptibles d'interagir avec le nirmatrelvir/ritonavir.

Tableau 3 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Classe des médicaments	**Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C_{max})**	**Commentaires cliniques**
Antagoniste des récepteurs Alpha$_1$-adrénergiques	↑Alfuzosine	Une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine peut entraîner une hypotension sévère et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↑Tamsulosine	La tamsulosine est largement métabolisée, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6, tous deux inhibés par le ritonavir. Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
Dérivés d'amphétamine	↑Amphétamine	Le ritonavir administré à une dose élevée conformément à son utilisation antérieure comme agent antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Paxlovid.

Analgésiques	↑Buprénorphine (57 %, 77 %)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opioïdes. L'adaptation de la dose de buprénorphine peut donc ne pas être nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble.
	↑Fentanyl ↑Oxycodone	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et devrait par conséquent augmenter les concentrations plasmatiques de ces analgésiques narcotiques. Si l'utilisation concomitante avec Paxlovid est nécessaire, envisager une réduction de la dose de ces analgésiques narcotiques et de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et les effets indésirables (y compris la dépression respiratoire). Pour plus d'informations, se référer aux RCP correspondants.
	↓Méthadone (36 %, 38 %)	Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec du ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucuronidation. Il convient de surveiller attentivement les patients traités par méthadone afin de déceler tout symptôme de sevrage. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse clinique du patient au traitement par méthadone.
	↓Morphine	Les concentrations de morphine peuvent être diminuées en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir administré en concomitance et dosé comme un booster pharmacocinétique.
	↑Péthidine	L'administration concomitante pourrait entraîner une augmentation ou une prolongation des effets des opioïdes. Si une utilisation concomitante est nécessaire, envisager une réduction de la dose de péthidine. Surveiller la dépression respiratoire et la sédation.
	↓Piroxicam	Diminution de l'exposition au piroxicam due à l'induction du CYP2C9 par Paxlovid.
Antiangineux	↑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).
Antiarythmiques	↑Amiodarone ↑Flécaïnide	Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition à l'amiodarone ou à la flécaïnide, et par conséquent du risque d'effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.
	↑Digoxine	Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine dépendant de la P-gp par le ritonavir dosé comme un amplificateur pharmacocinétique. On s'attend à ce que la concentration médicamenteuse de digoxine augmente. Surveiller les concentrations de digoxine si possible ainsi que la sécurité et l'efficacité de la digoxine.
	↑Disopyramide	Le ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui pourrait entraîner un risque accru d'effets indésirables tels que des arythmies cardiaques. La prudence est de mise et une surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée pour le disopyramide le cas échéant.

	↑Dronédarone, ↑Propafénone, ↑Quinidine	La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de dronédarone, de propafénone et de quinidine et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiasthmatique	↓Théophylline (43 %, 32 %)	Une augmentation de la dose de théophylline peut être nécessaire en cas de co-administration avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.
Agents anticancéreux	↑Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'administration concomitante d'abémaciclib et de Paxlovid doit être évitée. Si cette administration concomitante est jugée inévitable, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations en matière d'ajustement de la dose. Surveiller les EI liés à l'abémaciclib.
	↑Afatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de l'inhibition aiguë de la P-gp 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 mise lors de l'administration de l'afatinib avec Paxlovid (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller les EI liés à l'afatinib.
	↑Apalutamide	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. De plus, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec l'apalutamide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↑Céritinib	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 mise lors de l'administration du céritinib avec Paxlovid. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations en matière d'ajustement de la dose. Surveiller les EI liés au céritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastine, ↑Vincristine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence des événements indésirables.
	↑Encorafénib ↑Ivosidénib	Les concentrations sériques d'encorafénib ou d'ivosidénib peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, notamment le risque d'événements indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. Éviter la co-administration d'encorafénib ou d'ivosidénib. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter des problèmes de sécurité.
		L'enzalutamide est un puissant inducteur du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au Paxlovid, une perte potentielle de la réponse virologique et une possible résistance au traitement. L'utilisation concomitante d'enzalutamide et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
		La co-administration de fostamatinib et de ritonavir peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib et entraîner des événements indésirables liés à la dose, tels qu'une hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou une diarrhée. Se reporter au RCP du fostamatinib pour les recommandations en matière de réduction de la dose si de tels événements se produisent.
		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 un risque de syndrome de lyse tumorale. La co-administration d'ibrutinib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveiller étroitement le patient en vue de détecter des problèmes de toxicité.

	Enzalutamide ↑Fostamatinib ↑Ibrutinib ↑Nératinib ↑Vénétoclax	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'utilisation concomitante du nératinib et de Paxlovid est contre-indiquée en raison de réactions potentielles graves et/ou engageant le pronostic vital, notamment une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3). 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 de la dose et pendant la phase de démarrage et est par conséquent contre-indiqué (voir rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax). Pour les patients ayant terminé la phase de démarrage et recevant une dose quotidienne régulière de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax à 100 mg ou moins (ou d'au moins 75 % si elle est déjà modifiée pour d'autres raisons) en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A.
Anticoagulants	↑Apixaban	L'association d'inhibiteurs de la P-gp et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente les concentrations sanguines d'apixaban et accroît le risque de saignement. Les recommandations posologiques en cas de co-administration d'apixaban et de Paxlovid dépendent de la dose d'apixaban. Pour des doses d'apixaban de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, réduire la dose d'apixaban de 50 %. Chez les patients prenant déjà 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour, éviter la co-administration avec Paxlovid.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)* ↑Rivaroxaban (153 %, 53 %) Warfarine, ↑↓S-Warfarine (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarine (33 %)	L'administration concomitante de Paxlovid devrait augmenter les concentrations de dabigatran, entraînant un risque accru de saignement. Réduire la dose de dabigatran ou éviter l'utilisation concomitante. L'inhibition du CYP3A et de la P-gp entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Paxlovid n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban. L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des concentrations de R-warfarine, tandis qu'un faible effet pharmacocinétique est noté sur la S-warfarine lorsqu'elle est co-administrée avec le ritonavir. La diminution des concentrations de R-warfarine peut entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller les paramètres d'anticoagulation lorsque la warfarine est co-administrée avec le ritonavir.

Anticonvulsivants	Carbamazépine*, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone	La carbamazépine diminue l'ASC et la C_{max} du nirmatrelvir de 55 % et 43 %, respectivement. Le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone sont des inducteurs puissants 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, phénobarbital, phénytoïne, primidone et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↑Clonazépam	Une diminution de la dose de clonazépam peut être nécessaire en cas de co-administration avec Paxlovid et une surveillance clinique est recommandée.
	↓Divalproex, Lamotrigine	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec le ritonavir.
Anticorticostéroïdes	↑Kétoconazole (3,4 fois, 55%)	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.
Antidépresseurs	↑Amitriptyline, Fluoxétine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxétine, Sertraline	Le ritonavir administré à une dose élevée conformément à son utilisation antérieure comme agent antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir.
Antigoutteux	↑Colchicine	Les concentrations de colchicine devraient augmenter en cas de co-administration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportées chez des patients traités par colchicine et ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp). L'utilisation concomitante de colchicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Anti-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'élévation des ALAT associé à une exposition accrue au glécaprévir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir et de Paxlovid n'est pas recommandée. Se référer au RCP de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pour plus d'informations.

Antihistaminiques	↑Fexofénadine	Le ritonavir peut modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est dosé comme un booster pharmacocinétique, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.
	↑Loratadine	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la loratadine est administrée en concomitance avec le ritonavir.
	↑Terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la terfénadine. Ainsi, le risque d'arythmies graves liées à cet agent est accru et par conséquent l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Anti-VIH	↑Bictégravir/ ↔Emtricitabine/ ↑Ténofovir	Le ritonavir peut augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de bictégravir par inhibition du CYP3A. Le ritonavir devrait augmenter l'absorption du ténofovir alafénamide par inhibition de la P-gp, augmentant ainsi la concentration systémique du ténofovir.
	↑Efavirenz (21 %)	Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par exemple, étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques) a été observée lorsque l'éfavirenz était administré en concomitance avec le ritonavir. Se référer au RCP de l'éfavirenz pour plus d'informations.
	↑Maraviroc (161 %, 28 %)	Le ritonavir augmente les concentrations sériques de maraviroc en raison de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.
	↓Raltégravir (16 %, 1 %)	L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir entraîne une réduction mineure des concentrations de raltégravir.
	↓Zidovudine (25 %, ND)	Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose.
Anti-infectieux	Atovaquone	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique induit une glucuronidation et, par conséquent, devrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque l'atovaquone est administrée en concomitance avec le ritonavir.
	Bédaquiline	Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. En raison du risque d'événements indésirables liés à la bédaquiline, l'administration concomitante doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, l'administration concomitante de la bédaquiline avec le ritonavir doit être effectuée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et un contrôle des transaminases sont recommandés (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).
		En raison de la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour ne doivent pas être administrées en concomitance avec du ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée :

Clarithromycine (77 %, 31 %), ↓Métabolite 14-OH de la clarithromycine (100 %, 99 %) Délamanide ↑Érythromycine, ↑Itraconazole* ↑Acide fusidique (administration systémique)	pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose doit être réduite de 50 % (voir rubrique 4.2 pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère). Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le délamanide 100 mg deux fois par jour et le lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours menée chez des volontaires sains, l'exposition au métabolite DM-6705 du délamanide a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si l'administration concomitante du délamanide avec le ritonavir est jugée nécessaire, une surveillance ECG très fréquente pendant toute la durée du traitement par Paxlovid est recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du délamanide). L'itraconazole augmente l'ASC et la C_{max} du nirmatrelvir de 39 % et 19 %, respectivement. Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole et de l'érythromycine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque l'érythromycine ou l'itraconazole est administré(e) en concomitance avec le ritonavir. Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition à l'acide fusidique (administration systémique) et donc des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.
↑Rifabutine (4 fois, 2,5 fois), ↑Métabolite 25-*O*-désacétyl de la rifabutine (38 fois, 16 fois)	Une augmentation de l'exposition à la rifabutine est attendue en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. La consultation d'un groupe multidisciplinaire est recommandée pour guider en toute sécurité la co-administration et la nécessité de réduire la dose de rifabutine.
Rifampicine Rifapentine	La rifampicine et la rifapentine sont de puissants inducteurs du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir /ritonavir, une perte potentielle de la réponse virologique ainsi qu'une potentielle résistance. L'utilisation concomitante de rifampicine ou de rifapentine avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	Une modification de la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprime pendant un traitement concomitant par ritonavir ne devrait pas être nécessaire.

	↓Voriconazole (39 %, 24 %)	La co-administration de voriconazole et de ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique doit être évitée, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.
Agent antiparasitaire	↓Albendazole	Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'albendazole et de son métabolite actif peuvent survenir en raison de l'induction par le ritonavir, avec un risque de diminution de l'efficacité de l'albendazole. Une surveillance clinique de la réponse thérapeutique et un ajustement éventuel de la posologie de l'albendazole pendant le traitement par Paxlovid et après son arrêt sont recommandés.
Antipsychotiques	↑Clozapine	Compte tenu du risque d'augmentation de l'exposition à la clozapine et par conséquent des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.
	↑Halopéridol, ↑Rispéridone, ↑Thioridazine	Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir.
	↑Lurasidone	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).
	↑Pimozide	La co-administration du ritonavir est susceptible de se traduire par une augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide et est donc contre-indiquée (voir section 4.3).
	↑Quétiapine	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 peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).
Agents pour l'hypertrophie bénigne de la prostate	↑Silodosine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension orthostatique (voir rubrique 4.3).
β2-agoniste (à action prolongée)	↑Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques de salmétérol est attendue, entraînant un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. Par conséquent, éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
Inhibiteurs calciques	↑Amlodipine, ↑Diltiazem, ↑Félodipine, ↑Nicardipine, ↑Nifédipine, ↑Vérapamil	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Il y a lieu de consulter un groupe multidisciplinaire pour connaître la meilleure façon de prendre en charge l'interaction médicamenteuse en diminuant la dose, voire en interrompant temporairement la prise de l'inhibiteur calcique lorsqu'il est administré en concomitance avec Paxlovid. En outre, dans le cas d'une administration concomitante, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler les éventuels effets thérapeutiques et indésirables. Se référer au RCP de l'inhibiteur calcique pour plus d'informations.
	↑Lercanidipine	Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition à la lercanidipine et par conséquent des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.

Agents cardiovasculaires	↑Aliskirène	Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
	↑Cilostazol	Il est recommandé d'adapter la dose de cilostazol. Se référer au RCP du cilostazol pour plus d'informations.
	Clopidogrel	L'administration concomitante avec le clopidogrel peut diminuer les concentrations du métabolite actif du clopidogrel. Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
	↑Éplérénone	L'administration concomitante avec l'éplérénone est contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.3).
	↑Ivabradine	L'administration concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque de bradycardie ou de troubles de la conduction (voir rubrique 4.3).
	↑Ticagrélor	Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition au ticagrélor et par conséquent des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.
Potentialisateurs du CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)	↑Elexacaftor/ tézacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tézacaftor/ivacaftor	Réduire la dose en cas d'administration concomitante avec Paxlovid. Se référer aux RCP correspondants pour plus d'informations.
	Lumacaftor/ivacaftor	La co-administration est contre-indiquée en raison de la perte potentielle de réponse virologique et de la résistance éventuelle (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase- 4 (DPP-4)	↑Saxagliptine	Il est recommandé d'adapter la dose de saxagliptine à une dose de 2,5 mg une fois par jour.
Antagonistes de l'endothéline	↑Bosentan	La co-administration de bosentan et de ritonavir a entraîné une augmentation des concentrations maximales (C_{max}) et de l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre. Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid. Se référer au RCP du bosentan pour plus d'informations.
	↑Riociguat	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La co-administration de riociguat et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du riociguat).
Dérivés de l'ergot de seigle	↑Dihydroergotamine, ↑Ergométrine, ↑Ergotamine, ↑Méthylergométrine	La co-administration 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).
Agent de la motilité gastro-intestinale	↑Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride. Ainsi, le risque d'arythmies graves dues à cet agent est accru et par conséquent l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Préparation à base de plantes	Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de nirmatrelvir et du ritonavir ; l'utilisation concomitante avec Paxlovid est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑Lovastatine, Simvastatine	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui dépendent fortement du métabolisme par le CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, devraient avoir des concentrations plasmatiques nettement plus élevées lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir administré à une dose élevée conformément à son utilisation antérieure comme agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients à des myopathies, notamment des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le 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 augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas de co-administration de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais pourrait résulter de l'inhibition du transporteur. En cas d'utilisation avec le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine doivent être administrées. Bien que la pravastatine et la fluvastatine ne dépendent pas du CYP3A pour le métabolisme, une augmentation de l'exposition à la pravastatine et la fluvastatine peut être observée en raison de l'inhibition du transporteur. Envisager un arrêt temporaire de la pravastatine et de la fluvastatine pendant le traitement par Paxlovid.
	↑Atorvastatine, Rosuvastatine (31 %, 112 %)*	
	↑Fluvastatine, Pravastatine	
Contraceptif hormonal	↓Éthinylestradiol (40 %, 32 %)	En raison de la réduction des concentrations d'éthinylestradiol, il convient d'envisager l'utilisation d'une méthode de contraception barrière ou d'autres méthodes de contraception non hormonales lors de l'utilisation concomitante de Paxlovid et jusqu'à un cycle menstruel après l'arrêt de Paxlovid. Le ritonavir est susceptible de modifier le profil de saignement utérin et de réduire l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol.
Immunosuppresseurs	↑Voclosporine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de néphrotoxicité aiguë et/ou chronique (voir rubrique 4.3).
Immunosuppresseurs	Inhibiteurs de la calcineurine : ↑Ciclosporine, ↑Tacrolimus Inhibiteurs de mTOR : ↑Évérolimus, ↑Sirolimus	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, de l'évérolimus, du sirolimus et du tacrolimus. Cette administration concomitante ne doit être envisagée qu'avec une surveillance étroite et régulière des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, afin de réduire la dose de l'immunosuppresseur conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur et d'éviter une surexposition et une augmentation ultérieure des effets indésirables graves de l'immunosuppresseur. Il est important que la surveillance étroite et régulière soit effectuée non seulement pendant la co-administration avec Paxlovid, mais soit également poursuivie après le traitement par Paxlovid. Comme généralement recommandé pour la prise en charge de l'interaction médicamenteuse, la consultation d'un groupe multidisciplinaire est nécessaire pour gérer la complexité de cette co-administration (voir rubrique 4.4).
Inhibiteurs de Janus kinase (JAK)	↑Tofacitinib	Il est recommandé d'adapter la dose de tofacitinib. Se référer au RCP du tofacitinib pour plus d'informations.
	↑Upadacitinib	Les recommandations posologiques pour l'administration concomitante de l'upadacitinib et de Paxlovid dépendent de l'indication de l'upadacitinib. Se référer au RCP de l'upadacitinib pour plus d'informations.

Agents hypolipémiants	↑Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants multipliant l'exposition par 27 environ. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lomitapide devraient augmenter. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec le lomitapide est contre-indiquée (voir les informations de prescription du lomitapide) (voir rubrique 4.3).
Antimigraineux	↑Élétriptan	L'administration concomitante d'élétriptan dans un délai d'au moins 72 heures après l'administration de Paxlovid est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires (voir rubrique 4.3).
	↑Riménégépant	Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	↑Finérénone	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'hyponatrémie (voir rubrique 4.3).
Antagonistes des récepteurs muscariniques	↑Darifénacine	Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition à la darifénacine et donc des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire.
	↑Solifénacine	Compte tenu du risque d'augmentation substantielle de l'exposition à la solifénacine et donc des effets indésirables associés, la co-administration **ne doit pas être réalisée sauf si** elle peut être guidée en toute sécurité par une consultation multidisciplinaire. .
Agents neuropsychiatriques	↑Aripiprazole, ↑Brexpiprazole	Il est recommandé d'adapter la dose d'aripiprazole et du brexpiprazole. Se référer aux RCP de l'aripiprazole et du brexpiprazole pour plus d'informations.
	↑Cariprazine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'augmentation de l'exposition plasmatique à la cariprazine et à ses métabolites actifs (voir rubrique 4.3).
Antagonistes des récepteurs opioïdes	↑Naloxégol	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de symptômes de sevrage des opioïdes (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE5)	↑Avanafil (13 fois, 2,4 fois), ↑Sildénafil (11 fois, 4 fois), ↑Tadalafil (124 %, ↔), ↑Vardénafil (49 fois, 13 fois)	L'utilisation concomitante d'avanafil, de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Sédatifs/hypnotiques	↑Alprazolam (2,5 fois, ↔)	Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. La prudence est de mise pendant les premiers jours où l'alprazolam est administré en concomitance avec le ritonavir administré à une dose élevée conformément à son utilisation antérieure d'agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam ne se développe.
	↑Buspirone	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A et devrait donc 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.
	↑Clorazépate, ↑Diazépam, ↑Estazolam, ↑Flurazépam,	La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, de diazépam, d'estazolam et de flurazépam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

	↑ Midazolam par voie orale (1 330 %, 268 %)* et midazolam par voie parentérale	Le midazolam est largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de Paxlovid peut entraîner une forte augmentation de la concentration de midazolam. Les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. Par conséquent, l'administration concomitante de Paxlovid avec du midazolam administré par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), tandis que la prudence est de mise lors de la co-administration de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale. Les données concernant l'utilisation concomitante de midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase suggèrent une augmentation possible de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam. Si Paxlovid est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être fait dans une unité de soins intensifs (USI) ou un environnement similaire qui assure une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la dose de midazolam doit être envisagé, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.
	↑Triazolam (> 20 fois, 87 %)	La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du triazolam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Somnifère	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Le zolpidem et le ritonavir peuvent être co-administrés en surveillant attentivement les effets sédatifs excessifs.
Sevrage tabagique	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir devrait diminuer les concentrations de bupropion. On pense que ces effets représentent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, étant donné qu'il a été démontré que le ritonavir inhibait également le CYP2B6 *in vitro*, la dose recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, il n'y a pas eu d'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), ce qui suggère que les réductions des concentrations de bupropion peuvent avoir commencé plusieurs jours après le début de la co-administration de ritonavir.

Stéroïdes	Budésonide, Propionate de fluticasone administré par voie inhalée, injectable ou intranasale, Triamcinolone ↑Dexaméthasone ↑Prednisolone (28 %, 9 %)	Des effets systémiques des corticoïdes, notamment un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne (une diminution de 86 % des concentrations plasmatiques de cortisol a été observée), ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par voie inhalée ou intranasale ; des effets similaires pourraient également se produire avec d'autres corticoïdes métabolisés par le CYP3A, par exemple le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir administré à une dose élevée conformément à sa précédente utilisation comme un agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets corticoïdes systémiques. Une réduction de la dose du glucocorticoïde doit être envisagée avec une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou un passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, béclométhasone). De plus, en cas de retrait des glucocorticoïdes, une réduction progressive de la dose peut être nécessaire sur une plus longue période. Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A et devrait donc 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. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37 % et 28 % après 4 et 14 jours de ritonavir, respectivement.
Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine	Des cas post-commercialisation ont été rapportés, indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine. L'hormone thyréotrope (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine	↑Tolvaptan	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de déshydratation, d'hypovolémie et d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.3).

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASC = aire sous la courbe
* Résultats des études d'IM menées avec Paxlovid (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les données sur l'utilisation chez l'Homme de Paxlovid pendant la grossesse permettant d'informer sur le risque d'effets indésirables de ce médicament sur le développement sont limitées. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par ce médicament et, par mesure de précaution, pendant les 7 jours qui suivent la fin de ce traitement.

L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Il doit être conseillé aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode contraceptive alternative efficace ou une méthode barrière supplémentaire pendant le traitement par ce médicament, et jusqu'à un cycle menstruel après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de Paxlovid chez la femme enceinte sont limitées.

Les études chez l'animal avec le nirmatrelvir ont montré une toxicité sur le développement chez le lapin (diminution des poids fœtaux) mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3).

Un grand nombre de femmes enceintes ont été exposées au ritonavir pendant leur grossesse, ces données n'indiquent pas d'augmentation du taux de malformations congénitales par rapport aux taux observés dans les systèmes de surveillance des malformations congénitales basés sur la population.

Les données animales concernant le ritonavir ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Paxlovid n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, sauf si l'état clinique nécessite un traitement par ce médicament.

Allaitement

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont excrétés dans le lait maternel (voir rubrique 5.2).

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets du nirmatrelvir et du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et, par mesure de précaution, pendant 48 heures après la fin du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines concernant l'effet de Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir) ou du ritonavir seul sur la fertilité. Le nirmatrelvir et le ritonavir, testés séparément, n'ont produit aucun effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Paxlovid ne devrait pas avoir d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) étaient la dysgueusie (4,6%), la diarrhée (3,0%), les céphalées (1,2%) et les vomissements (1,2%).

Tableau listant les effets indésirables

Le profil de sécurité du produit est basé sur les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et lors des notifications spontanées.

Les effets indésirables du tableau 4 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables avec Paxlovid

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Rare	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie, céphalées
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption cutanée*
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, Prurit*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise

* Ces effets indésirables sont également des manifestations de réaction d'hypersensibilité.

Description de certains effets indésirables

Patients atteints d'insuffisance rénale sévère
D'après des données limitées issues d'une étude de phase I en ouvert, le profil de sécurité de Paxlovid chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, y compris chez les patients ayant besoin d'une hémodialyse, était cohérent avec le profil de sécurité observé au cours des études cliniques.

Population pédiatrique
La sécurité de Paxlovid chez les patients pédiatriques a été évaluée au cours d'une étude de phase II/III en ouvert et à bras unique (voir rubrique 5.1).

Il ressort de l'analyse de cette étude que 75 participants âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 20 kg ont été inclus pour évaluer la sécurité. Le profil des réactions indésirables observé lors de cette étude est similaire à celui de la population adulte.

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 :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs de protéase, Code ATC : **J05AE30**

Mécanisme d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5. L'inhibition de la Mpro du SARS-CoV-2 rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.

Le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du nirmatrelvir.

Activité antivirale

Le nirmatrelvir a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules épithéliales bronchiques humaines normales différenciées (dNHBE), une lignée primaire de cellules épithéliales alvéolaires bronchiques humaines (valeur de CE_{50} de 61,8 nM et valeur de CE_{90} de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament.

L'activité antivirale du nirmatrelvir contre les sous-variants Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5, et JN.1 a été évaluée dans des cellules Vero E6-TMPRSS2 en présence d'un inhibiteur de la P-gp. Le nirmatrelvir avait une valeur de CE_{50} médiane de 88 nM (intervalle : 39–146 nM) contre les sous-variants d'Omicron, reflétant des valeurs de CE_{50} multipliées par ≤ 1,8 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

En outre, l'activité antivirale du nirmatrelvir contre les variants SARS-CoV-2 Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Lambda, Mu et Omicron BA.1 a été évaluée dans des cellules Vero E6 P-gp knockout. La valeur de CE_{50} médiane du nirmatrelvir était de 25 nM (intervalle : 16–141 nM). Le variant Bêta était le variant testé le moins sensible, avec une valeur de CE_{50} multipliée par 3,7 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020. Les autres variants présentaient une valeur de CE_{50} multipliée par ≤ 1,1 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

Résistance antivirale en culture cellulaire et essais biochimiques
Les résidus de la M^{pro} du SARS-CoV-2 potentiellement associés à la résistance au nirmatrelvir ont été identifiés à l'aide de diverses méthodes, notamment la sélection de la résistance au SARS-CoV-2, le test des virus recombinants SARS-CoV-2 avec substitutions de la M^{pro}, et des dosages biochimiques avec de la M^{pro} du SARS-CoV-2 recombinante contenant des substitutions d'acides aminés. Le tableau 5 indique les substitutions de la M^{pro} et des associations de substitutions de la M^{pro} qui ont été observées dans le SARS-CoV-2 sélectionné par le nirmatrelvir en culture cellulaire. Les substitutions individuelles de la M^{pro} sont mentionnées, qu'elles soient survenues seules ou en association avec d'autres substitutions de la M^{pro}. Il est à noter que les substitutions de la M^{pro} S301P et T304I chevauchent les positions P6 et P3 du site de clivage nsp5/nsp6 situé au point C de la M^{pro}. Les substitutions au niveau d'autres sites de clivage de la M^{pro} n'ont pas été associées à une résistance au nirmatrelvir en culture cellulaire. La signification clinique de ces substitutions n'est pas connue.

Tableau 5 : Substitutions d'acides aminés de la M^{pro} du SARS-CoV-2 sélectionnées par le nirmatrelvir en culture cellulaire (avec variation de la CE_{50} d'un facteur > 5)

S144A (2,2–5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1-8,9), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

La plupart des simples substitutions d'acides aminés de la M^{pro} et certaines doubles substitutions d'acides aminés de la M^{pro} identifiées qui réduisent la sensibilité du SARS-CoV-2 au nirmatrelvir ont entraîné une variation de la CE_{50} d'un facteur < 5 par rapport au SARS-CoV-2 de type sauvage. En général, les triples substitutions d'acides aminés de la M^{pro} et certaines doubles substitutions d'acides aminés de la M^{pro} ont entraîné des variations

de la CE_{50} d'un facteur > 5 par rapport au SARS-CoV-2 de type sauvage. La signification clinique de ces substitutions nécessite d'être mieux comprise.

Rebond de la charge virale

Des rebonds post-traitement de l'ARN viral nasal ont été observés au Jour 10 et/ou au Jour 14 dans un sous-groupe de patients ayant reçu Paxlovid et le placebo dans l'étude EPIC-HR, indépendamment des symptômes de la COVID-19. Au cours de l'étude EPIC-HR, un rebond viral est survenu à la fois chez les participants traités par Paxlovid et chez les participants non traités (placebo), mais avec une incidence numériquement plus élevée dans le bras Paxlovid (6,3 % vs. 4,2 %). Le rebond viral et la récurrence des symptômes de la COVID-19 n'ont pas été associés à une évolution vers une maladie sévère notamment à l'hospitalisation, au décès ou à l'émergence d'une résistance.

Efficacité clinique

L'efficacité de Paxlovid est basée sur l'analyse intermédiaire et l'analyse finale supportive de l'étude EPIC-HR, une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire. Les patients pouvant être inclus dans l'étude étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient au moins un des facteurs de risque suivants d'évolution vers une forme sévère de la maladie : diabète, surpoids (IMC > 25 kg/m^2), maladie pulmonaire chronique (notamment l'asthme), maladie rénale chronique, tabagisme actif, maladie immunosuppressive ou traitement immunosuppresseur, maladie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, troubles du développement neurologique, cancer évolutif, dépendance médical vis-à-vis d'un dispositif technologique, ou étaient âgés de 60 ans et plus, indépendamment des comorbidités. Les patients dont le début des symptômes COVID-19 était ≤ 5 jours ont été inclus dans l'étude. L'étude a exclu les personnes présentant des antécédents d'infection par la COVID-19 ou de vaccination.

Les participants ont été randomisés (1/1) pour recevoir Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) ou un placebo par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au Jour 28. L'analyse a été menée dans la population d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) (tous les patients traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 3 jours et qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19), la population d'analyse mITT1 (tous les patients traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 5 jours et qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19) et la population d'analyse mITT2 (tous les patients traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 5 jours).

Au total, 2 113 participants ont été randomisés pour recevoir soit Paxlovid, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 45 ans, 12 % des participants étant âgés de 65 ans et plus (3 % âgés de 75 ans et plus) ; 51 % étaient des hommes ; 71 % étaient blancs, 4 % étaient noirs ou afro-américains, et 15 % étaient asiatiques ; 41 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 67 % des participants présentaient un début de symptômes dans les 3 jours précédant le début du traitement à l'étude ; 80 % présentaient un IMC > 25 kg/m^2 (36 % présentaient un IMC > 30 kg/m^2) ; 11 % étaient atteints de diabète; moins de 1 % de la population étudiée présentait une déficience immunitaire, 49 % des participants étaient sérologiquement négatifs à l'inclusion et 49 % étaient sérologiquement positifs. La charge virale initiale moyenne (ET) était de 4,71 log_{10} copies/mL (2,89) ; 27 % des participants avaient une charge virale initiale > 10^7 (copies/mL) ; 6,0 % des participants recevaient ou devaient recevoir un traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19 au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses mITT et mITT1. Le principal variant du SARS-CoV-2 dans les deux groupes de traitement était Delta (99 %), principalement du clade 21J.

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre le groupe Paxlovid et le groupe placebo.

La détermination de l'efficacité primaire était basée sur une analyse intermédiaire planifiée de 754 patients dans la population mITT. La réduction du risque estimée était de -6,5 % avec un IC à 95 % non ajusté de (-9,3 %, -3,7 %) et un IC à 95 % de (-10,92 %, -2,09 %) après ajustement pour la multiplicité. La valeur p bilatérale était < 0,0001 avec un niveau de signification bilatéral de 0,002.

Le tableau 6 présente les résultats du critère d'évaluation principal dans la population de l'analyse mITT1 pour l'ensemble de données à la fin de l'étude.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité chez les adultes non hospitalisés atteints de COVID-19, ayant reçu la première dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et n'ayant pas reçu de traitement par AcM anti-COVID-19 à l'inclusion (population d'analyse mITT1[b]).

	Paxlovid (N = 977)	**Placebo (N = 989)**
Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au Jour 28		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Réduction par rapport au placebo[a] (IC à 95 %), %	-5,64 (-7,31 ; -3,97)	
Valeur de *p*	< 0,0001	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'au Jour 28, %	0	12 (1,2 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019* ; AcM = anticorps monoclonaux ; mITT1 = intention de traitée modifiée 1 (tous les patients assignés de manière aléatoire à recevoir le médicament expérimental, ayant reçu au moins 1 dose du médicament expérimental, avec au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au Jour 28, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par AcM thérapeutique contre la COVID-19, et pour lesquels le traitement a débuté ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes de la COVID-19).

. La proportion cumulée estimée de participants hospitalisés ou décédés au Jour 28 a été calculée pour chaque groupe de traitement à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, où les patients sans statut d'hospitalisation ou de décès au Jour 28 ont été censurés au moment de l'arrêt de l'étude.

. L'ensemble d'analyse des données a été mis à jour après la suppression post-hoc des données pour 133 participants en raison de problèmes de qualité de BPC.

La réduction du risque estimée était de -6,1 % avec un IC à 95 % de (-8,2 %, -4,1 %) chez les participants ayant reçu la première dose dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, et de -4,6 % avec un IC à 95 % de (-7,4 %, -1,8 %) dans la sous-population de mITT1 des participants ayant reçu la première dose > 3 jours après l'apparition des symptômes.

Des résultats cohérents ont été observés dans les populations d'analyse finale mITT et mITT2. Au total, 1 318 patients ont été inclus dans la population de l'analyse mITT. Les taux d'événements étaient de 5/671 (0,75 %) dans le groupe Paxlovid et de 44/647 (6,80 %) dans le groupe placebo.

Tableau 7 : Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au Jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la maladie ; population d'analyses mITT1.

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients (%)	N = 977	N = 989
Sérologie négative	n = 475	n = 497
Patients hospitalisés ou décédés[a] (%) Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], % Réduction estimée par rapport au placebo (IC à 95 %)	8 (1,7 %) 1,72 (0,86, 3,40) -9,79 (-12,86, -6,72)	56 (11,3 %) 11,50 (8,97, 14,68)
Sérologie positive	n = 490	n = 479
Patients hospitalisés ou décédés[a] (%) Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], % Réduction estimée par rapport au placebo (IC à 95 %)	1 (0,2 %) 0,20 (0,03, 1,44) -1,5 (-2,70, -0,25)	8 (1,7 %) 1,68 (0,84, 3,33)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019* ; mITT1 = intention de traiter modifiée 1 (tous les patients affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose de l'intervention de l'étude, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonaux thérapeutique contre la COVID-19, et pour lesquels le traitement a débuté ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes de la COVID-19).
La séropositivité a été définie si les résultats étaient positifs dans le cadre d'un test immunologique sérologique spécifique des anticorps de l'hôte contre les protéines virales S ou N.
La différence entre les proportions dans les 2 groupes de traitement et son intervalle de confiance à 95 % basé sur une approximation normale des données sont présentés.

. Hospitalisation ou décès lié à la COVID-19, toutes causes confondues.

Les résultats d'efficacité dans la population d'analyse mITT1 étaient cohérents dans les sous-groupes de participants, notamment l'âge (≥ 65 ans) et l'IMC (IMC > 25 et IMC > 30) et le diabète.

Analyse de sous-groupes post-hoc chez des participants sévèrement immunodéprimés
Une analyse de sous-groupes post-hoc chez des participants sévèrement immunodéprimés (par ex., hémopathies malignes actives, greffe de cellules souches hématopoïétiques, thérapie par cellules CAR-T ou thérapies par déplétion des lymphocytes B) a été menée ; elle était issue de l'étude EPIC-IC (C4671034) réalisée chez des participants immunodéprimés. Chez les participants sévèrement immunodéprimés, le délai médian pour atteindre un taux d'ARN du SARS-CoV-2 < LLOQ (limite inférieure de quantification) dans les prélèvements nasopharyngés était numériquement plus long dans le groupe traité pendant 5 jours (28 jours) comparés aux groupes traités pendant 10 jours (13 jours) et 15 jours (15 jours). La proportion de participants présentant à la fois un test antigénique rapide positif au SARS-CoV-2 et au moins un symptôme ciblé de la COVID-19 déclaré par le participant lui-même entre le jour 15 et le jour 44 inclus était de 33,3 % (6 participants sur 18), 6,3 % (1 participant sur 16) et 0 % (0 participant sur 16) dans les groupes traités par nirmatrelvir/ritonavir pendant 5, 10 et 15 jours, respectivement. L'incidence du rebond de l'ARN viral observé chez les participants sévèrement immunodéprimés était de 25 % (5 participants sur 20), 0 % (0 participant sur 17) et 5 % (1 participant sur 20) dans les groupes traités par Paxlovid pendant 5, 10 et 15 jours, respectivement.

Population pédiatrique

Paxlovid a été évalué au cours d'une étude de phase II/III en ouvert et à bras unique (EPIC-PEDS, C4671026) portant sur la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité chez des participants pédiatriques symptomatiques non-hospitalisés atteints de COVID-19 confirmée et présentant un risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Des données ont été recueillies auprès de 75 participants âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 20 kg ayant reçu Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg ou 300 mg/100 mg) par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Les facteurs de risque de progression vers une forme sévère de la maladie les plus fréquemment rapportés à l'inclusion étaient l'obésité (49 %) et une maladie pulmonaire chronique (40 %).

L'efficacité chez les patients pédiatriques est basée sur une exposition équivalente avec celle des patients adultes atteints de COVID-19.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Paxlovid dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir a été étudiée chez des participants sains et chez des patients atteints de COVID-19 légère à modérée.

Le ritonavir est administré avec le nirmatrelvir en tant que booster pharmacocinétique, ce qui entraîne des concentrations systémiques plus élevées et une demi-vie plus longue du nirmatrelvir.

Lors de l'administration de doses répétées du 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 pendant 10 jours a permis d'atteindre l'état d'équilibre au Jour 2 avec une accumulation double. Les expositions systémiques au Jour 5 étaient similaires à celles du Jour 10 pour toutes les doses.

Absorption

Après l'administration, par voie orale, de 300 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir après une dose unique, la moyenne géométrique de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de nirmatrelvir à l'état d'équilibre était de 2,21 µg/mL et de 23,01 µg*h/mL, respectivement. Le délai médian jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,00 heures. La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 heures.

Après l'administration, par voie orale, de 300 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir après une dose unique, la moyenne géométrique de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de ritonavir était de 0,36 µg/mL et de 3,60 µg*h/mL, respectivement. Le délai médian jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,98 heures. La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 heures.

Effet de l'alimentation sur l'absorption orale
L'administration d'un repas riche en graisses a augmenté l'exposition au nirmatrelvir (augmentation d'environ 61 % de la C_{max} moyenne et de 20 % de l'$ASC_{dernière}$ moyenne) par rapport aux conditions de jeûne après l'administration de 300 mg de nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg de ritonavir en comprimés.

Distribution

La liaison protéique de nirmatrelvir dans le plasma humain est d'environ 69 %.

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

Biotransformation

Des études *in vitro* évaluant le nirmatrelvir sans ritonavir concomitant suggèrent que le nirmatrelvir est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4. Cependant, l'administration du nirmatrelvir avec du ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir. Dans le plasma, la seule entité liée au médicament observée était le nirmatrelvir, sous forme inchangée. Des métabolites oxydatifs mineurs ont été observés dans les fèces et l'urine.

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont démontré que le CYP3A était la principale isoforme impliquée dans le métabolisme du ritonavir, bien que le CYP2D6 contribue également à la formation du métabolite d'oxydation M–2.

Élimination

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du nirmatrelvir après une administration de nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg ou 300 mg/100 mg deux fois par jour a été évaluée chez 68 participants pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg (voir rubrique 5.1).

Les analyses pharmacocinétiques de population et la simulation fondée sur des modèles réalisées pour cette population ont montré que la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir chez les participants pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg était similaire à celle des participants adultes, après ajustement en fonction des différences de poids (tableau 8), avec des valeurs C_{max}, ASC_{tau}, et C_{min} 1,2, 1,4 et 1,7 fois supérieures, respectivement. Les schémas posologiques recommandés pour les participants pédiatriques âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 20 kg n'entraînent aucune différence cliniquement significative dans l'exposition systémique par rapport à celle observée chez les adultes recevant du nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg deux fois par jour pendant 5 jours (voir rubrique 4.2).

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir au jour 5 estimés sur la base de la modélisation PK de population après administration des schémas posologiques de nirmatrelvir/ritonavir recommandés pour les patients pédiatriques[b]

Population de patients	Dose pédiatrique	C_{max} (µg/mL)[a]	ASC_{tau} (µg*h/mL)[a,c]	C_{min} (µg/mL)[a]
Participants pédiatriques ≥ 6 ans et pesant ≥ 40 kg	300 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours	4,31 (2,88 ; 6,40)	36,3 (22,5 ; 58,3)	1,62 (0,71 ; 3,48)
Participants pédiatriques ≥ 6 ans et pesant ≥ 20 et < 40 kg	150 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours	4,11 (2,76 ; 6,15)	34,1 (21,0 ; 55,3)	1,47 (0,61 ; 3,19)

Abréviations : C_{max} = concentration maximale prédite ; C_{min} = concentration minimale prédite (concentration résiduelle).

. Données présentées sous la forme d'une moyenne géométrique (10e et 90e percentiles).

. Les données présentées ont été générées au moyen d'une simulation fondée sur un modèle d'analyse PK de population (adulte phase I + pédiatrique) sur 10 000 sujets virtuels dans chaque groupe.

. ASC_{tau} = aire sous la courbe de concentration plasmatique prédite entre 0 et 12 heures pour une administration deux fois par jour.

Il n'existe pas suffisamment d'informations pour évaluer l'exposition de Paxlovid chez les patients pédiatriques de moins de 20 kg.

Âge et sexe
La pharmacocinétique du 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 cliniquement significativement différente de celle des participants occidentaux.

Insuffisance rénale
Par rapport aux témoins sains sans insuffisance rénale, la C_{max} et l'ASC du nirmatrelvir chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère étaient respectivement 30 % et 24 % plus élevées, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée, 38 % et 87 % plus élevées, et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère, 48 % et 204 % plus élevées.

Insuffisance rénale sévère, y compris les patients ayant besoin d'une hémodialyse
La pharmacocinétique du nirmatrelvir chez les patients adultes présentant une forme légère à modérée de la COVID-19 et une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min), qu'ils aient besoin d'une hémodialyse (n = 12) ou non (n = 2) a été évaluée après l'administration de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir en une prise unique le Jour 1, puis de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir une fois par jour du Jour 2 au Jour 5, soit 5 doses au total.

Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, environ 6,9 % de la dose de nirmatrelvir a été éliminée par la dialyse. La clairance à l'hémodialyse était de 1,83 L/h.

Les simulations fondées sur des modèles de pharmacocinétique de population ont montré que l'administration de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir en une prise unique le Jour 1, suivie de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir une fois par jour du Jour 2 au Jour 5 chez les patients adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère donnait lieu à des expositions le Jour 1 et à l'état d'équilibre (ASC_{0-24} et C_{max}) comparables à celles observées chez les patients adultes présentant une fonction rénale normale recevant 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours.

D'après les résultats de la simulation fondée sur un modèle d'analyse PK de population, une réduction de dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 40 kg et atteints d'insuffisance rénale, doit suivre celle recommandée pour les patients adultes présentant le même degré d'insuffisance rénale.

La dose pour les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale et pesant moins de 40 kg n'a pas été établie.

Insuffisance hépatique
Par rapport aux témoins sains sans insuffisance hépatique, la pharmacocinétique du nirmatrelvir chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée n'a pas été significativement différente. Le rapport de la moyenne géométrique ajustée (IC à 90 %) de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du nirmatrelvir comparant une insuffisance hépatique modérée (test) à une fonction hépatique normale (référence) était de 98,78 % (70,65 % ; 138,12 %) et de 101,96 % (74,20 % ; 140,11 %), respectivement.

Nirmatrelvir/ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Mères allaitantes

Le nirmatrelvir et le ritonavir ont été excrétés dans le lait maternel après 3 doses de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg administrées 2 fois par jour chez 8 femmes en bonne santé qui allaitent et ayant des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les rapports lait/plasma estimés pour une C_{max} et une ASC étaient respectivement de 0,27 et 0,26 pour le nirmatrelvir et de 0,06 et 0,07 pour le ritonavir.

Études d'interactions réalisées avec nirmatrelvir/ritonavir

Le CYP3A4 a été 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 que le ritonavir soit administré en concomitance pour améliorer la pharmacocinétique, il est possible que de puissants inhibiteurs et inducteurs modifient la pharmacocinétique du nirmatrelvir.

Le nirmatrelvir n'inhibe pas de façon réversible les CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Les résultats des études *in vitro* ont montré que le nirmatrelvir peut être un inducteur de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. La pertinence clinique est inconnue. Selon les données *in vitro*, le nirmatrelvir a un faible potentiel d'inhibition de BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 et OCT2. Le nirmatrelvir peut potentiellement inhiber MDR1, et OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'effet sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir a été évalué avec l'itraconazole (inhibiteur du CYP3A) et la carbamazépine (inducteur du CYP3A). Les rapports test/référence des moyennes géométriques ajustées de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du nirmatrelvir ont été de 44,50 % et de 56,82 %, respectivement, suite à l'administration concomitante de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir et de doses orales multiples de carbamazépine. Les rapports test/référence des moyennes géométriques ajustées pour l'ASC_{tau} et la C_{max} du nirmatrelvir ont été de 138,82 % et de 118,57 %, respectivement, lorsque le nirmatrelvir/ritonavir était co-administré avec des doses multiples d'itraconazole, par rapport au nirmatrelvir/ritonavir administré en monothérapie.

L'effet du nirmatrelvir/ritonavir sur d'autres médicaments a été évalué avec le midazolam (substrat du CYP3A), le dabigatran (substrat de la P-gp) et la rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1). Les rapports test/référence des moyennes géométriques ajustées de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du midazolam ont été de 1 430,02 % et de 368,33 %, respectivement, lorsque le midazolam était co-administré avec des doses multiples de nirmatrelvir/ritonavir par rapport au midazolam administré en monothérapie. Les rapports test/référence des moyennes géométriques ajustées pour l'ASC_{inf} et la C_{max} du dabigatran ont été de 194,47 % et de 233,06 %, respectivement, suite à l'administration de dabigatran avec des doses multiples de nirmatrelvir/ritonavir par rapport à l'administration de dabigatran en monothérapie. Les rapports test/référence des moyennes géométriques ajustées pour l'ASC_{inf} et la C_{max} de la rosuvastatine ont été de 131,18 % et de 212,44 %, respectivement, suite à l'administration de rosuvastatine avec des doses multiples de nirmatrelvir/ritonavir par rapport à l'administration de rosuvastatine en monothérapie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de sécurité non clinique n'a été menée avec le nirmatrelvir en association avec le ritonavir.

Nirmatrelvir

Les études de toxicité en administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun danger dû au nirmatrelvir. Aucun effet toxique n'a été observé dans les études de fertilité, de développement embryo-fœtal ou de développement pré et post-natal chez le rat. Une étude chez la lapine gestante a montré une diminution indésirable du poids corporel du fœtus, en l'absence de toxicité maternelle significative. L'exposition systémique (AUC_{24}) chez la lapine à la dose maximale sans effet toxique sur le poids corporel du fœtus a été estimée être environ 3 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose thérapeutique de Paxlovid.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le nirmatrelvir.

Ritonavir

Les études de toxicité en administration répétée du ritonavir chez l'animal ont permis d'identifier les principaux organes cibles comme étant le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les modifications hépatiques ont impliqué des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnés d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire de la rétine et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études menées chez les rongeurs avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez le chien. Des preuves ultrastructurales suggèrent que ces changements rétiniens pourraient être secondaires à une phospholipidose. Cependant, les essais cliniques n'ont révélé aucune preuve de modifications oculaires induites par le médicament chez l'être humain. Toutes les modifications thyroïdiennes étaient réversibles à l'arrêt du ritonavir. L'investigation clinique chez l'être humain n'a révélé aucune altération cliniquement significative des tests de la fonction thyroïdienne.

Des modifications rénales incluant une dégénérescence tubulaire, une inflammation chronique et une protéinurie ont été relevées chez le rat et sont considérées comme attribuables à une maladie spontanée spécifique de l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale cliniquement significative n'a été relevée dans les essais cliniques.

Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun danger dû au ritonavir. Les études de carcinogénicité à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique à ces espèces, mais sont considérées comme non pertinentes pour l'homme. Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat. La toxicité sur le développement observée chez le rat (létalité embryonnaire, diminution du poids corporel du fœtus et retards d'ossification et modifications viscérales, y compris retard de descente testiculaire) s'est produite principalement à une dose toxique pour la mère. La toxicité sur le développement chez le lapin (létalité embryonnaire, diminution de la taille de la portée et diminution du poids des fœtus) est survenue à une dose toxique pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nirmatrelvir, comprimé pelliculé

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silicium colloïdal
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage
Hydroxypropylméthylcellulose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol/polyéthylène glycol(E1521)
Oxyde de fer rouge (E172)

Ritonavir, comprimé pelliculé

Noyau du comprimé
Copovidone
Laurate de sorbitan
Silice colloïdale anhydre (E551)
Hydrogénophosphate de calcium
Fumarate de stéaryle sodique

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Alu/PVC.

Boîte de 5 plaquettes contenant chacune 4 comprimés de nirmatrelvir et 2 comprimés de ritonavir pour la dose du matin et du soir (soit 30 comprimés au total).

Boîte d'une plaquette contenant 6 comprimés de nirmatrelvir et 5 comprimés de ritonavir pour une dose quotidienne en prise unique (soit 11 comprimés au total).

Boîte de 5 plaquettes contenant chacune 2 comprimés de nirmatrelvir et 2 comprimés de ritonavir pour la dose du matin et du soir (soit 20 comprimés au total).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

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

Date de première autorisation : 28 janvier 2022.
Date du dernier renouvellement : 28 novembre 2022.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26/11/25

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
https://www.ema.europa.eu
25K28