

FICHE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ : AUTORISATION D'UTILISATION D'URGENCE POUR PAXLOVID™

INFORMATIONS PRINCIPALES CONCERNANT L'AUTORISATION D'UTILISATION D'URGENCE (EMERGENCY USE AUTHORIZATION, EUA)

Ces informations principales concernant l'EUA n'englobent pas la totalité des informations nécessaires pour utiliser PAXLOVID™ dans le cadre de l'EUA. Voir la FICHE D'INFORMATION COMPLÈTE DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR PAXLOVID.

PAXLOVID (comprimés de nirmatrelvir ; comprimés de ritonavir), conditionnés ensemble pour administration par voie orale

Date d'autorisation de l'EUA initiale : 12/2021

Date d'autorisation de l'EUA révisée : 09/2022

-----MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES-----

Mises en garde et précautions (5.2, 17) : révision des réactions d'hypersensibilité au PAXLOVID dont l'anaphylaxie 09/2022
Effets indésirables (6.2) : ajout de nouveaux effets indésirables 09/2022
Microbiologie (12.4) : ajout de sous-variantes d'Omicron, données *in vivo* et de résistance 09/2022
Interactions médicamenteuses (7.3) : ajout de nouvelles interactions médicamenteuses 08/2022
Autorisation d'utilisation d'urgence (1) : ajout des recommandations de prescription du pharmacien 07/2022
Contre-indications (4) : ajout de nouveaux médicaments contre-indiqués 06/2022
Microbiologie (12.4) : ajout de l'ARN viral rebond 06/2022
Présentation/conservation et manipulation (16, 17) : ajout de la boîte de dose de nirmatrelvir
150 mg/ritonavir 100 mg 04/2022
Interactions médicamenteuses (7.3, 12.3) : ajout de nouvelles interactions médicamenteuses 04/2022

-----EUA POUR PAXLOVID-----

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) a émis une EUA pour l'utilisation d'urgence de PAXLOVID non approuvé, qui comprend le nirmatrelvir, une protéase principale du SARS-CoV-2 (M^{pro} : également appelée protéase 3CLpro ou nsp5), et le ritonavir, un inhibiteur de la protéase du VIH-1 et un inhibiteur du CYP3A, pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère à modérée chez des patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant des résultats positifs aux tests viraux directs du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), et qui présentent un risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19, y compris hospitalisation ou décès.

LIMITATIONS DE L'UTILISATION AUTORISÉE

- PAXLOVID n'est pas autorisé pour l'instauration du traitement chez les patients nécessitant une hospitalisation en raison d'une COVID-19 sévère ou critique.
- PAXLOVID n'est pas autorisé pour la prophylaxie préexposition ou post-exposition pour la prévention de la COVID-19.
- PAXLOVID n'est pas autorisé pour une utilisation de plus de 5 jours consécutifs.

PAXLOVID ne peut être prescrit à un patient individuel que par des médecins, des infirmiers diplômés de pratique avancée et des assistants médicaux accrédités ou autorisés en vertu de la loi nationale à prescrire des médicaments.

PAXLOVID peut également être prescrit à un patient individuel par un pharmacien d'État dans les conditions suivantes :

- des informations suffisantes sont disponibles, par exemple par accès aux dossiers médicaux de moins de 12 mois ou par consultation d'un prestataire de soins de santé dans le cadre d'une relation établie entre le prestataire et le patient, afin d'évaluer la fonction rénale et hépatique ; et

- des informations suffisantes sont disponibles, par exemple par l'accès aux dossiers médicaux, le signalement des antécédents médicaux par le patient ou la consultation d'un professionnel de santé dans le cadre d'une relation établie entre le prestataire et le patient, afin d'obtenir une liste complète des médicaments (prescrits et non prescrits) que le patient prend pour évaluer une éventuelle interaction médicamenteuse.

Le pharmacien agréé par l'État doit orienter un patient individuel pour une évaluation clinique (par ex., télé-médecine, visite en personne) avec un médecin, une infirmière diplômée de pratique avancée ou un assistant médical agréé ou autorisé en vertu de la loi de l'État à prescrire des médicaments, si l'un des cas suivants s'applique :

- Il n'existe pas suffisamment d'informations pour évaluer la fonction rénale et hépatique.
- Il n'existe pas suffisamment d'informations pour évaluer une interaction médicamenteuse potentielle.
- Une modification des autres médicaments est nécessaire en raison d'une interaction médicamenteuse potentielle.
- PAXLOVID n'est pas une option thérapeutique appropriée d'après la fiche d'information pour les professionnels de santé ou en raison d'interactions médicamenteuses potentielles pour lesquelles une surveillance recommandée ne serait pas réalisable.

PAXLOVID n'est approuvé pour aucune utilisation, y compris pour le traitement de la COVID-19. (1)

PAXLOVID est autorisé uniquement pour la durée de la déclaration selon laquelle il existe des circonstances justifiant l'autorisation de l'utilisation d'urgence de PAXLOVID en vertu de la section 564(b)(1) de la Loi, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), à moins que l'autorisation ne soit résiliée ou révoquée plus tôt.

Voir la fiche d'information complète destinée aux professionnels de santé pour la justification de l'utilisation d'urgence de médicaments pendant la pandémie de COVID-19, des informations sur les alternatives disponibles et des informations supplémentaires sur la COVID-19.

-----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-----

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir conditionnés ensemble. (2.1)

Le nirmatrelvir doit être administré simultanément au ritonavir. (2.1)

- Commencer le traitement par PAXLOVID dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. (2.1)
- Administrer par voie orale avec ou sans nourriture. (2.1)
- Posologie : 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) ; les trois comprimés doivent être pris ensemble, deux fois par jour, pendant 5 jours. (2.1)
- Réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min) : 150 mg de nirmatrelvir (un comprimé de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) ; les deux comprimés doivent être pris ensemble, deux fois par jour, pendant 5 jours. (2.2)
- PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min). (2.2, 8.6)
- PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). (2.3, 8.7)

-----FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS-----

- Comprimés : nirmatrelvir 150 mg (3)
- Comprimés : ritonavir 100 mg (3)

-----CONTRE-INDICATIONS-----

- Antécédents de réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives aux substances actives (nirmatrelvir ou ritonavir) ou à tout autre composant. (4)

- Administration concomitante avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. (4, 7.3)
- Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A, dans laquelle une réduction significative des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir ou de ritonavir peut être associée à une perte potentielle de la réponse virologique et à une éventuelle résistance. (4)

----- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -----

- L'utilisation concomitante de PAXLOVID et de certains autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses potentiellement significatives. Consulter les informations de prescription complètes avant et pendant le traitement pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles. (5.1, 7)
- Réactions d'hypersensibilité : des réactions d'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec PAXLOVID. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'un choc anaphylactique se produisent, arrêter immédiatement PAXLOVID et instaurer des médicaments et/ou des soins de soutien appropriés. (5.2)
- Hépatotoxicité : des élévations des transaminases hépatiques, une hépatite clinique et une jaunisse sont survenues chez des patients recevant du ritonavir. (5.3)
- Résistance aux médicaments anti-VIH-1 : l'utilisation de PAXLOVID peut entraîner un risque de développer une résistance du VIH-1 aux

inhibiteurs de protéase du VIH chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée. (5.4)

----- EFFETS INDÉSIRABLES -----

Les événements indésirables (incidence $\geq 1\%$ et ≥ 5 différences entre les sujets) étaient la dysgueusie, la diarrhée, l'hypertension et la myalgie. (6.1)

Vous ou votre représentant devez signaler tous les ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ou ERREURS DE MÉDICATION potentiellement liés au PAXLOVID (1) en soumettant le formulaire 3500 de la FDA [en ligne](#), (2) en [téléchargeant](#) ce formulaire puis en l'envoyant par courrier ou par télécopie, ou (3) en contactant la FDA au 1-800-FDA-1088 pour demander ce formulaire.

Veillez également fournir un exemplaire de ce formulaire à Pfizer Inc. au numéro de télécopie suivant : 1-866-635-8337. (6.4)

----- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES -----

L'administration concomitante de PAXLOVID peut modifier les concentrations plasmatiques d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent modifier les concentrations plasmatiques de PAXLOVID. Tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par PAXLOVID et passer en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par PAXLOVID. (2.4, 4, 5.1, 7, 12.3)

Voir LA FICHE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS, PARENTS ET AIDANTS.

TABLE DES MATIÈRES*

1	AUTORISATION D'UTILISATION D'URGENCE	7.3	Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives
2	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8	UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES
	2.1 Posologie en cas d'utilisation d'urgence de PAXLOVID	8.1	Grossesse
	2.2 Informations importantes concernant l'administration chez les patients atteints d'insuffisance rénale	8.2	Allaitement
	2.3 Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique	8.3	Femmes et hommes aptes à procréer
	2.4 Interactions médicamenteuses importantes avec PAXLOVID	8.4	Utilisation en pédiatrie
3	FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS	8.5	Utilisation en gériatrie
4	CONTRE-INDICATIONS	8.6	Insuffisance rénale
5	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8.7	Insuffisance hépatique
	5.1 Risque d'effets indésirables graves dus aux interactions médicamenteuses	10	SURDOSAGE
	5.2 Réactions d'hypersensibilité	11	DESCRIPTION
	5.3 Hépatotoxicité	12	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
	5.4 Risque de développement d'une résistance du VIH-1	12.1	Mécanisme d'action
6	EFFETS INDÉSIRABLES	12.3	Pharmacocinétique
	6.1 Effets indésirables des études cliniques	12.4	Microbiologie
	6.2 Expérience post-AMM	13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
	6.4 Signalement obligatoire des événements indésirables graves et des erreurs de médication	13.1	Carcinogénèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
	6.5 Autres exigences en matière de signalement	13.2	Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal
7	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14	ÉTUDES CLINIQUES
	7.1 Risque que PAXLOVID influe sur d'autres médicaments	14.1	Efficacité chez les sujets à haut risque de progression vers une COVID-19 sévère
	7.2 Risque que d'autres médicaments influent sur PAXLOVID	16	CONDITIONS DE DISTRIBUTION/CONSERVATION ET MANIPULATION
		17	INFORMATIONS RELATIVES AU CONSEIL AUX PATIENTS
		18	INFORMATIONS SUR LE FABRICANT

* Les sections ou sous-sections omises de l'EUA ne sont pas énumérées.

FICHE D'INFORMATION COMPLÈTE DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1 AUTORISATION D'UTILISATION D'URGENCE

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) a émis une autorisation d'utilisation d'urgence (Emergency Use Authorization, EUA) pour l'utilisation d'urgence du produit non approuvé PAXLOVID pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère à modérée chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant des résultats positifs aux tests viraux directs du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), et qui présentent un risque¹ élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19, y compris hospitalisation ou décès.

LIMITATIONS DE L'UTILISATION AUTORISÉE

- PAXLOVID n'est pas autorisé pour l'instauration du traitement chez les patients nécessitant une hospitalisation en raison d'une COVID-19 sévère ou critique [voir Posologie et administration (2.1)].²
- PAXLOVID n'est pas autorisé pour une utilisation en prophylaxie pré-exposition ou post-exposition pour la prévention de la COVID-19.
- PAXLOVID n'est pas autorisé pour une utilisation pendant plus de 5 jours consécutifs.

PAXLOVID ne peut être prescrit à un patient individuel que par des médecins, des infirmiers diplômés de pratique avancée et des assistants médicaux accrédités ou autorisés en vertu de la loi nationale à prescrire des médicaments.

PAXLOVID peut également être prescrit à un patient individuel par un pharmacien d'État dans les conditions suivantes :

- des informations suffisantes sont disponibles, par exemple par accès aux dossiers médicaux de moins de 12 mois ou par consultation d'un professionnel de santé dans le cadre d'une relation établie entre le prestataire et le patient, afin d'évaluer la fonction rénale et hépatique ; et
- des informations suffisantes sont disponibles, par exemple par l'accès aux dossiers médicaux, le signalement des antécédents médicaux par le patient ou la consultation d'un professionnel de santé dans le cadre d'une relation établie entre le prestataire et le patient, afin d'obtenir une liste complète des médicaments (prescrits et non prescrits) que le patient prend pour évaluer une éventuelle interaction médicamenteuse.

Le pharmacien agréé par l'État doit orienter un patient individuel pour une évaluation clinique (par ex., télémedecine, visite en personne) avec un médecin, une infirmière diplômée de pratique avancée ou un assistant médical agréé ou autorisé en vertu de la loi de l'État à prescrire des médicaments, si l'un des cas suivants s'applique :

- Il n'existe pas suffisamment d'informations pour évaluer la fonction rénale et hépatique.

¹ Pour obtenir des informations sur les affections médicales et les facteurs associés à un risque accru de progression vers une forme sévère de COVID-19, consulter le site Internet des Centres de contrôle et de prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Les professionnels de santé doivent tenir compte du rapport bénéfice/risque pour un patient individuel.

² Les patients nécessitant une hospitalisation en raison d'une COVID-19 sévère ou critique après le début du traitement par PAXLOVID peuvent terminer le cycle de traitement complet de 5 jours à la discrétion du professionnel de santé.

- Il n'existe pas suffisamment d'informations pour évaluer une interaction médicamenteuse potentielle.
- Une modification des autres médicaments est nécessaire en raison d'une interaction médicamenteuse potentielle.
- PAXLOVID n'est pas une option thérapeutique appropriée d'après la fiche d'information pour les professionnels de santé ou en raison d'interactions médicamenteuses potentielles pour lesquelles une surveillance recommandée ne serait pas réalisable.

PAXLOVID n'est approuvé pour aucune utilisation, y compris pour le traitement de la COVID-19.

PAXLOVID est autorisé uniquement pour la durée de la déclaration selon laquelle il existe des circonstances justifiant l'autorisation de l'utilisation d'urgence de PAXLOVID en vertu de la section 564(b)(1) de la Loi, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), à moins que l'autorisation ne soit résiliée ou révoquée plus tôt.

Justification de l'utilisation d'urgence de médicaments pendant la pandémie de COVID-19

Il existe actuellement une épidémie de COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, un nouveau coronavirus. Le Secrétaire à la Santé et aux Services sociaux des États-Unis (Secretary of Health and Human Services, HHS) a déclaré ce qui suit :

- Une urgence de santé publique liée à la COVID-19 existe depuis le 27 janvier 2020.
- Il existe des circonstances justifiant l'autorisation d'utilisation d'urgence de médicaments et de produits biologiques pendant la pandémie de COVID-19 (déclaration du 27 mars 2020).

Une EUA est une autorisation de la FDA des États-Unis pour l'utilisation d'urgence d'un produit non approuvé ou l'utilisation non approuvée d'un produit approuvé (c'est-à-dire un médicament, un produit biologique ou un dispositif) aux États-Unis dans certaines circonstances, y compris, mais sans s'y limiter, lorsque le Secrétaire à la HHS déclare qu'il y a une urgence de santé publique qui affecte la sécurité nationale ou la santé et la sécurité des citoyens des États-Unis vivant à l'étranger, et qui implique un ou plusieurs agents biologiques ou une maladie ou une affection qui peut être attribuable à cet ou ces agents. Les critères d'attribution d'une EUA comprennent les suivants :

- Le ou les agents biologiques peuvent provoquer une maladie ou une affection grave ou mettant en jeu le pronostic vital.
- Sur la base de la totalité des preuves scientifiques disponibles (y compris les données provenant d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés, le cas échéant), il est raisonnable de croire que :
 - le produit peut être efficace pour diagnostiquer, traiter ou prévenir une maladie ou une affection grave ou mettant en jeu le pronostic vital ; et
 - les bénéfices connus et potentiels du produit, lorsqu'il est utilisé pour diagnostiquer, prévenir ou traiter une telle maladie ou affection, l'emportent sur les risques connus et potentiels du produit, en tenant compte de la menace concrète que représentent le ou les agents biologiques.
- Il n'existe pas d'alternative adéquate, approuvée et disponible au produit pour diagnostiquer, prévenir ou traiter la maladie ou l'affection grave ou mettant en jeu le pronostic vital.

Informations concernant les alternatives disponibles pour l'utilisation autorisée de l'EUA

Veklury (remdésivir) est approuvé par la FDA pour le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant des résultats positifs aux tests viraux directs du virus SARS-CoV-2, qui ne sont pas hospitalisés et sont atteints d'une COVID-19 légère à modérée, et qui présentent un risque élevé de progression vers une COVID-19 sévère, y compris hospitalisation ou décès. Veklury est administré par perfusion intraveineuse pour une durée totale de traitement de 3 jours.

Bien que Veklury soit un traitement alternatif approuvé pour la COVID-19 légère à modérée chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant des résultats positifs aux tests viraux directs du SARS-CoV-2, et qui présentent un risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19, y compris hospitalisation ou décès, la FDA ne considère pas Veklury comme une alternative adéquate au PAXLOVID pour cette utilisation autorisée, car il peut ne pas être réalisable ou pratique pour certains patients (par ex., il nécessite une perfusion intraveineuse quotidienne pendant 3 jours).

D'autres traitements sont actuellement autorisés pour la même utilisation que PAXLOVID. Pour obtenir des informations supplémentaires sur tous les produits autorisés pour le traitement ou la prévention de la COVID-19, veuillez consulter le site <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

Pour obtenir des informations sur les études cliniques qui testent l'utilisation de PAXLOVID dans le traitement de la COVID-19, veuillez consulter www.clinicaltrials.gov.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Posologie en cas d'utilisation d'urgence de PAXLOVID

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir conditionnés ensemble.

Le nirmatrelvir doit être administré simultanément au ritonavir. L'incapacité à administrer simultanément et correctement le nirmatrelvir avec le ritonavir peut entraîner des taux plasmatiques de nirmatrelvir insuffisants pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

La posologie de PAXLOVID est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) ; les trois comprimés doivent être pris ensemble par voie orale, deux fois par jour, pendant 5 jours. *Les prescriptions doivent préciser la dose numérique de chaque substance active contenue dans PAXLOVID.* Il est important de terminer le cycle de traitement complet de 5 jours et de poursuivre l'isolement conformément aux recommandations de santé publique pour optimiser la clairance virale et minimiser la transmission du SARS-CoV-2.

Le cycle de traitement de 5 jours par PAXLOVID doit être instauré dès que possible après un diagnostic de COVID-19, et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Si un patient nécessite une hospitalisation en raison d'une COVID-19 sévère ou critique après le début du traitement par PAXLOVID, le patient doit terminer le cycle de traitement complet de 5 jours à la discrétion du professionnel de santé.

Si le patient oublie une dose de PAXLOVID dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de prise, il doit la prendre dès que possible et reprendre le schéma posologique normal. Si le patient oublie une

dose et que plus de 8 heures se sont écoulées, il ne doit pas prendre cette dose et doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

PAXLOVID (comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir) peut être pris avec ou sans nourriture [voir *Pharmacologie clinique (12.3)*]. Les comprimés doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés.

2.2 Informations importantes concernant l'administration chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min). Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la posologie de PAXLOVID est de 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours [voir la section *Présentation/conservation et manipulation (16)*]. Les prescriptions doivent préciser la dose numérique de chaque substance active contenue dans PAXLOVID. Les professionnels de santé doivent conseiller les patients sur les instructions d'administration en cas d'insuffisance rénale [voir *Informations relatives au conseil aux patients (17)*].

PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min) tant que des données supplémentaires ne sont pas disponibles ; la posologie appropriée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été déterminée [voir *Utilisation dans les populations particulières (8.6)* et *Pharmacologie clinique (12.3)*].

2.3 Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité d'emploi n'est disponible concernant l'utilisation du nirmatrelvir ou du ritonavir chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'utilisation de PAXLOVID n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [voir *Utilisation dans les populations particulières (8.7)*].

2.4 Interactions médicamenteuses importantes avec PAXLOVID

Se reporter aux autres sections de la fiche d'information pour les interactions médicamenteuses importantes avec PAXLOVID. Les médicaments susceptibles de présenter une interaction, énumérés dans la fiche d'information, sont fournis à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles pouvant interagir avec PAXLOVID. Le professionnel de santé doit consulter d'autres ressources appropriées telles que les informations de prescription du médicament susceptible d'interagir pour obtenir des informations complètes sur la posologie ou la surveillance en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A tel que le ritonavir. Tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par PAXLOVID et passer en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par PAXLOVID [voir *Contre-indications (4)*, *Mises en garde et précautions (5.1)* et *Interactions médicamenteuses (7)*].

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec d'autres produits contenant du ritonavir ou du cobicistat.

Les patients sous traitement anti-VIH ou anti-VHC contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué.

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir conditionnés ensemble.

- Le nirmatrelvir est fourni sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate, ovales, roses, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre face. Chaque comprimé contient 150 mg de nirmatrelvir.
- Le ritonavir est fourni sous forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, identifiés de manière unique par la couleur, la forme et la gravure [voir *Présentation/Conservation et manipulation (16)*]. Chaque comprimé contient 100 mg de ritonavir.

4 CONTRE-INDICATIONS

PAXLOVID est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives [par ex., nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Stevens-Johnson] à ses substances actives (nirmatrelvir ou ritonavir) ou à tout autre composant du produit.

Les médicaments énumérés dans cette rubrique sont fournis à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles pouvant être contre-indiqués avec PAXLOVID. Le professionnel de santé doit consulter d'autres ressources appropriées telles que les informations de prescription du médicament susceptible d'interagir pour obtenir des informations complètes sur la posologie ou la surveillance en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A tel que le ritonavir.

PAXLOVID est contre-indiqué avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital [voir *Interactions médicamenteuses (7.3)*] :

- Antagonistes des récepteurs alpha₁ adrénergiques : alfuzosine
- Antiangineux : ranolazine
- Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine
- Antigoutteux : colchicine
- Antipsychotiques : lurasidone, pimozide
- Agents contre l'hyperplasie prostatique bénigne : silodosine
- Agents cardiovasculaires : éplérénone, ivabradine
- Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine
- Immunosuppresseurs : voclosporine
- Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides : lomitapide
- Médicaments contre la migraine : élétriptan, ubrogépan
- Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes : finérénone
- Antagonistes opioïdes : naloxéol
- Inhibiteurs de la PDE5 : sildénafil (Revatio®) lorsqu'il est utilisé pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Sédatifs/hypnotiques : triazolam, midazolam oral

- Agoniste du récepteur de la sérotonine 1A/antagoniste du récepteur de la sérotonine 2A : flibansérine
- Antagonistes des récepteurs de la vasopressine : tolvaptan

PAXLOVID est contre-indiqué avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A, lorsqu'une réduction significative des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir ou de ritonavir peut être associée à une perte potentielle de la réponse virologique et à une éventuelle résistance. PAXLOVID ne peut pas être instauré immédiatement après l'arrêt de l'un des médicaments suivants en raison du décalage tardif de l'inducteur du CYP3A récemment arrêté [voir *Interactions médicamenteuses (7.3)*]:

- Médicaments anticancéreux : apalutamide
- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne
- Potentiators régulateurs de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose : lumacaftor/ivacaftor
- Antimycobactériens : rifampicine
- Produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les données cliniques disponibles pour PAXLOVID sont limitées. Des événements indésirables graves et inattendus, qui n'ont pas encore été signalés avec l'utilisation de PAXLOVID, peuvent survenir.

5.1 Risque d'effets indésirables graves dus aux interactions médicamenteuses

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

L'instauration de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut augmenter ou diminuer les concentrations de PAXLOVID, respectivement.

Ces interactions peuvent entraîner :

- Des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant entraîner des événements graves, mettant en jeu le pronostic vital ou mortels en raison d'expositions plus importantes aux médicaments concomitants.
- Des effets indésirables cliniquement significatifs dus à des expositions plus importantes à PAXLOVID.
- La perte de l'effet thérapeutique de PAXLOVID et le développement possible d'une résistance virale.

Voir le Tableau 1 pour les interactions médicamenteuses cliniquement significatives, y compris les médicaments contre-indiqués. Les médicaments énumérés dans le Tableau 1 sont fournis à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles pouvant interagir avec PAXLOVID. Tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par PAXLOVID ; passer en revue les médicaments concomitants pendant le

traitement par PAXLOVID et surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux médicaments concomitants [voir *Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7)*].

5.2 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec PAXLOVID [voir *Effets indésirables (6.2)*]. Des cas de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec le ritonavir, un composant de PAXLOVID (voir les informations de prescription de NORVIR). Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'un choc anaphylactique se produisent, arrêter immédiatement PAXLOVID et instaurer des médicaments et/ou des soins de soutien appropriés.

5.3 Hépatotoxicité

Des élévations des transaminases hépatiques, une hépatite clinique et une jaunisse sont survenues chez des patients recevant du ritonavir. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de l'administration de PAXLOVID à des patients atteints de maladies hépatiques préexistantes, d'anomalies des enzymes hépatiques ou d'hépatite.

5.4 Risque de développement d'une résistance du VIH-1

Le nirmatrelvir étant administré en concomitance avec le ritonavir, il peut y avoir un risque de développement d'une résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de protéase du VIH chez les personnes atteintes d'une infection par VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée [voir *Posologie et administration (2.4), Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7)*].

6 EFFETS INDÉSIRABLES

6.1 Effets indésirables des études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été observés dans les études cliniques sur PAXLOVID qui ont été étayés l'EUA. Les taux d'effets indésirables observés dans ces études cliniques ne peuvent pas être directement comparés aux taux observés dans les études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique. D'autres événements indésirables associés à PAXLOVID peuvent devenir apparents avec une utilisation plus répandue.

La sécurité d'emploi de PAXLOVID est basée sur les données de l'étude C4671005 (EPIC-HR), un essai de phase II/III randomisé, contrôlé par placebo, mené chez des patients adultes non hospitalisés avec un diagnostic confirmé en laboratoire d'infection par le SARS-CoV-2 [voir *Études cliniques (14.1)*]. Au total, 2 224 sujets adultes symptomatiques âgés de 18 ans et plus, qui présentent un risque élevé de développer une forme sévère de COVID-19, ont reçu au moins une dose de PAXLOVID (n = 1 109) ou de placebo (n = 1 115). Les événements indésirables étaient ceux rapportés pendant que les sujets étaient sous médicament à l'étude et jusqu'au Jour 34 après le début du traitement à l'étude. PAXLOVID [300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir] ou le placebo équivalent devaient être pris deux fois par jour pendant 5 jours.

Les événements indésirables (tous grades confondus, quelle que soit la causalité) survenus dans le bras PAXLOVID ($\geq 1\%$) et survenus à une fréquence plus élevée (≥ 5 sujets) que dans le bras placebo étaient la dysgueusie (6 % et $< 1\%$, respectivement), la diarrhée (3 % et 2 %), l'hypertension (1 % et $< 1\%$) et la myalgie (1 % et $< 1\%$).

Les proportions de sujets ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable étaient de 2 % dans le bras PAXLOVID et de 4 % dans le bras placebo.

6.2 Expérience post-AMM

Les effets indésirables suivants ont été identifiés durant l'utilisation post-AMM de PAXLOVID. Ces effets indésirables ayant été rapportés volontairement par une population d'une taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système immunitaire : anaphylaxie, réactions d'hypersensibilité [voir Mises en garde et précautions (5.2)]

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Malaise

6.4 Signalement obligatoire des événements indésirables graves et des erreurs de médication

Le professionnel de santé prescripteur et/ou son représentant sont tenus de signaler obligatoirement tous les événements indésirables graves* et les erreurs de médication potentiellement liés à PAXLOVID dans les 7 jours calendaires suivant la prise de connaissance de l'événement par le professionnel de santé, à l'aide du formulaire 3500 de la FDA (pour obtenir des informations sur la façon d'accéder à ce formulaire, voir ci-dessous). La FDA exige que ces rapports, en utilisant le formulaire 3500 de la FDA, comprennent les éléments suivants :

- Données démographiques et caractéristiques à la référence du patient (par ex., identifiant du patient, âge ou date de naissance, sexe, poids, origine ethnique et race).
- Une déclaration « Utilisation de PAXLOVID pour la COVID-19 dans le cadre d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) » sous la rubrique « **Décrire l'événement, le problème ou l'erreur d'utilisation du produit/de médication** ».
- Informations sur l'événement indésirable grave ou l'erreur de médicament (par ex., signes et symptômes, données d'analyse/de laboratoire, complications, moment de l'instauration du médicament par rapport à la survenue de l'événement, durée de l'événement, traitements requis pour atténuer l'événement, preuve d'amélioration/de disparition de l'événement après l'arrêt ou la réduction de la dose, preuve de la réapparition de l'événement après la réintroduction du traitement, résultats cliniques).
- Affections médicales préexistantes du patient et utilisation de produits concomitants.
- Informations sur le produit (par ex., posologie, voie d'administration, n° NDC).

Envoyez les rapports d'événements indésirables et d'erreurs de médicament, à l'aide du formulaire 3500, à la FDA MedWatch en utilisant l'une des méthodes suivantes :

- Remplissez et soumettez le rapport en ligne : <https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- Remplissez et soumettez un formulaire FDA 3500 affranchi (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) et renvoyez-le par :
 - courrier à MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, ou
 - télécopie au 1-800-FDA-0178, ou
- appelez le 1-800-FDA-1088 pour demander un formulaire de signalement

En outre, veuillez fournir un exemplaire de tous les formulaires de la FDA MedWatch à :

Site Internet	Numéro de télécopie	Numéro de téléphone
www.pfizersafetyreporting.com	1 866 635 8337	1 800 438 1985

Le professionnel de santé prescripteur et/ou son représentant sont responsables des réponses obligatoires aux demandes de la FDA concernant des informations sur les événements indésirables et les erreurs de médicament survenus après la réception de PAXLOVID.

* Les événements indésirables graves sont définis comme suit :

- Décès ;
- Événement indésirable mettant en jeu le pronostic vital ;
- Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation ;
- Incapacité persistante ou significative ou perturbation importante de la capacité à mener des fonctions normales de la vie quotidienne ;
- Anomalie congénitale/malformation congénitale ;
- Autre événement médical important pouvant nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir le décès, un événement mettant en jeu le pronostic vital, une hospitalisation, un handicap ou une anomalie congénitale.

6.5 Autres exigences en matière de signalement

Les établissements et les professionnels de santé communiqueront les informations relatives au traitement et les données d'utilisation conformément aux instructions du Département américain de la Santé et des Services sociaux.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Risque que PAXLOVID influe sur d'autres médicaments

PAXLOVID (nirmatrelvir et ritonavir conditionnés ensemble) est un inhibiteur fort du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de PAXLOVID et de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital est contre-indiquée [voir *Contre-indications (4) et Tableau 1*]. L'administration concomitante avec d'autres substrats du CYP3A peut nécessiter un ajustement de la dose ou une surveillance supplémentaire, comme indiqué dans le Tableau 1.

7.2 Risque que d'autres médicaments influent sur PAXLOVID

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats du CYP3A ; par conséquent, les médicaments qui induisent le CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir et du ritonavir et réduire l'effet thérapeutique de PAXLOVID.

7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Le Tableau 1 fournit la liste des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, y compris les médicaments contre-indiqués [voir *Contre-indications (4)*]. Les médicaments énumérés dans le Tableau 1 sont fournis à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles pouvant interagir avec PAXLOVID. Le professionnel de santé doit consulter d'autres ressources appropriées telles que les informations de prescription du médicament susceptible d'interagir pour obtenir des informations complètes sur la posologie ou la surveillance en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A tel que le ritonavir.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques	alfuzosine	↑ alfuzosine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques	tamsulosine	↑ tamsulosine	Éviter l'utilisation concomitante avec PAXLOVID.
Antiangineux	ranolazine	↑ ranolazine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Antiarythmiques	amiodarone, dronedarone, flécaïnide, propafénone, quinidine	↑ antiarythmiques	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'arythmies cardiaques [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Antiarythmiques	lidocaïne (systémique) disopyramide	↑ antiarythmiques	La prudence est de rigueur et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée pour les antiarythmiques, le cas échéant.
Médicament anticancéreux	apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de perte potentielle de la réponse virologique et d'une éventuelle résistance [voir <i>Contre-indications (4)</i>].

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Médicament anticancéreux	abémaciclib, céritinib, dasatinib, encorafénib, ibrutinib, ivosidénib, nélatinib, nilotinib, vénétoclax, vinblastine, vincristine	↑ médicaments anticancéreux	<p>Éviter l'administration concomitante de l'encorafénib ou de l'ivosidénib en raison du risque potentiel d'événements indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. Éviter l'utilisation du nélatinib, du vénétoclax ou de l'ibrutinib.</p> <p>L'administration concomitante de vincristine et de vinblastine peut entraîner des effets secondaires hématologiques ou gastro-intestinaux significatifs.</p> <p>Pour plus d'informations, se reporter à la notice individuelle du produit pour le médicament anticancéreux.</p>
Anticoagulants	warfarine rivaroxaban dabigatran ^a apixaban	<p>↑↓ warfarine</p> <p>↑ rivaroxaban</p> <p>↑ dabigatran</p> <p>↑ apixaban</p>	<p>Surveiller étroitement l'INR si l'administration concomitante avec la warfarine est nécessaire.</p> <p>Augmentation du risque de saignement avec le rivaroxaban. Éviter l'utilisation concomitante.</p> <p>Augmentation du risque de saignement avec le dabigatran. En fonction de l'indication du dabigatran et de la fonction rénale, réduire la dose de dabigatran ou éviter l'utilisation concomitante. Se reporter à la notice du produit du dabigatran pour plus d'informations.</p> <p>Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et combinés de la P-gp augmentent les taux sanguins d'apixaban et augmentent le risque de saignement. Les recommandations posologiques pour l'administration concomitante d'apixaban et de PAXLOVID dépendent de la dose d'apixaban. Consulter la notice du produit de l'apixaban pour plus d'informations.</p>
Anticonvulsivants	carbamazépine ^a , phénobarbital, primidone, phénytoïne	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de perte potentielle de la réponse virologique et d'une éventuelle résistance [voir Contre-indications (4)].

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Anticonvulsivants	clonazépam	↑ anticonvulsivant	Une diminution de la dose peut être nécessaire pour le clonazépam en cas d'administration concomitante avec PAXLOVID et une surveillance clinique est recommandée.
Antidépresseurs	bupropion trazodone	↓ bupropion et métabolite actif hydroxy-bupropion ↑ trazodone	Surveiller la réponse clinique adéquate au bupropion. Des effets indésirables de nausées, de vertiges, d'hypotension et de syncope ont été observés après l'administration concomitante de trazodone et de ritonavir. Une dose plus faible de trazodone doit être envisagée. Se reporter à la notice du produit de la trazodone pour plus d'informations.
Antifongiques	voriconazole, kétoconazole, sulfate d'isavuconazonium, itraconazole ^a	↓ voriconazole ↑ kétoconazole ↑ sulfate d'isavuconazonium ↑ itraconazole ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Éviter l'utilisation concomitante de voriconazole. Se reporter aux notices du kétoconazole, du sulfate d'isavuconazonium et de l'itraconazole pour plus d'informations.
Antigoutteux	colchicine	↑ colchicine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique [voir Contre-indications (4)].
Inhibiteurs de la protéase anti-VIH	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inhibiteur de protéase	Pour plus d'informations, se reporter aux informations de prescription des inhibiteurs de protéase respectifs. Les patients sous traitement contre le VIH contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué. Surveiller l'augmentation des événements indésirables liés au PAXLOVID ou aux inhibiteurs de protéase [voir Posologie et administration (2.4)].

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Anti-VIH	éfavirenz, maraviroc, névirapine, zidovudine, bictégravir/emtricitabine/ténofovir	↑ éfavirenz ↑ maraviroc ↑ névirapine ↓ zidovudine ↑ bictégravir ↔ emtricitabine ↑ ténofovir	Pour plus d'informations, se reporter aux informations de prescription des médicaments anti-VIH respectifs.
Anti-infectieux	clarithromycine, érythromycine	↑ clarithromycine ↑ érythromycine	Se reporter aux informations de prescription respectives pour l'ajustement de la dose du traitement anti-infectieux.
Antimycobactériens	rifampine	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'un risque de perte de la réponse virologique et d'une éventuelle résistance. D'autres médicaments antimycobactériens tels que la rifabutine doivent être envisagés [voir Contre-indications (4)].
Antimycobactériens	bédaquiline rifabutine rifapentine	↑ bédaquiline ↑ rifabutine ↓ nirmatrelvir/ritonavir	Se reporter à la notice du produit de la bédaquiline pour plus d'informations. Se reporter à la notice du produit de la rifabutine pour plus d'informations sur la réduction de la dose de rifabutine. Éviter l'utilisation concomitante avec PAXLOVID.
Antipsychotiques	lurasidone, le pimozide	↑ lurasidone ↑ pimozide	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital telles que des arythmies cardiaques [voir Contre-indications (4)].
Antipsychotiques	quétiapine clozapine	↑ quétiapine ↑ clozapine	Si l'administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de quétiapine et surveiller les effets indésirables associés à la quétiapine. Se reporter aux informations de prescription de la quétiapine pour les recommandations. Si l'administration concomitante est nécessaire, envisager de réduire la dose de clozapine et surveiller les effets indésirables.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Agents contre l'hyperplasie prostatique bénigne	silodosine	↑ silodosine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension orthostatique [<i>voir Contre-indications (4)</i>].
Inhibiteurs calciques	amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine	↑ inhibiteur calcique	La prudence est de rigueur et une surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec PAXLOVID. En cas d'administration concomitante, se reporter à la notice individuelle du produit pour les inhibiteurs calciques pour plus d'informations.
Glucosides cardiotoniques	digoxine	↑ digoxine	La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de PAXLOVID et de digoxine, avec une surveillance appropriée des taux sériques de digoxine. Se reporter à la notice du produit de la digoxine pour plus d'informations.
Agents cardiovasculaires	éplérénone ivabradine	↑ éplérénone ↑ ivabradine	L'administration concomitante d'éplérénone est contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie [<i>voir Contre-indications (4)</i>]. L'administration concomitante d'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque de bradycardie ou de troubles de la conduction [<i>voir Contre-indications (4)</i>].
Agents cardiovasculaires	aliskirène, ticagrélor, vorapaxar clopidogrel cilostazol	↑ aliskirène ↑ ticagrélor ↑ vorapaxar ↓ métabolite actif du clopidogrel ↑ cilostazol	Éviter l'utilisation concomitante avec PAXLOVID. Un ajustement de la posologie du cilostazol est recommandé. Consulter le résumé des caractéristiques du produit cilostazol pour plus d'informations.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Corticoïdes principalement métabolisés par le CYP3A	bétaméthasone, budésonide, ciclésionide, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, mométasone, triamcinolone	↑ corticoïdes	L'administration concomitante de corticoïdes (toutes voies d'administration) dont les expositions sont significativement augmentées par les inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Cependant, le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne associé à l'utilisation à court terme d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est faible. D'autres corticoïdes, y compris la béclométhasone, la prednisone et la prednisolone, doivent être envisagés.
Potentialisateurs régulateurs de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose	lumacaftor / ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de perte potentielle de la réponse virologique et d'une éventuelle résistance [voir Contre-indications (4)].
Potentialisateurs régulateurs de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose	ivacaftor éléxacaftor/tézacaftor/ ivacaftor tézacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ éléxacaftor/tézacaftor/ ivacaftor ↑ tézacaftor/ivacaftor	Réduire la posologie en cas d'administration concomitante avec PAXLOVID. Pour plus d'informations, consulter les notices de produit individuelles.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)	saxagliptine	↑ saxagliptine	Un ajustement de la posologie de la saxagliptine est recommandé. Consulter le résumé des caractéristiques du produit saxagliptine pour plus d'informations.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	bosentan	↑ bosentan	Arrêter l'utilisation du bosentan au moins 36 heures avant le début du traitement par PAXLOVID. Se reporter à la notice du produit du bosentan pour plus d'informations.
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ méthylergonovine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de toxicité aiguë de l'ergot de seigle caractérisée par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central [voir Contre-indications (4)].

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Antiviraux à action directe contre l'hépatite C	elbasvir/grazoprévir, glécaprévir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprévir /ritonavir et dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir	↑ antiviraux	<p>Une augmentation des concentrations de grazoprévir peut entraîner des élévations de l'ALAT.</p> <p>Éviter l'utilisation concomitante de glécaprévir/pibrentasvir avec PAXLOVID.</p> <p>Se reporter à la notice de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir pour plus d'informations.</p> <p>Se reporter à la notice du produit du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pour plus d'informations.</p> <p>Les patients sous schémas thérapeutiques anti-VHC contenant du ritonavir doivent poursuivre leur traitement comme indiqué. Surveiller l'augmentation des événements indésirables liés au PAXLOVID ou au médicament anti-VHC en cas d'utilisation concomitante [voir <i>Posologie et administration (2.4)</i>].</p>
Produits à base de plantes	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de perte potentielle de la réponse virologique et d'une éventuelle résistance [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	↑ lovastatine ↑ simvastatine	<p>L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse [voir <i>Contre-indications (4)</i>].</p> <p>Arrêter l'utilisation de la lovastatine et du simvastatine au moins 12 heures avant l'instauration du traitement par PAXLOVID, pendant les 5 jours de traitement par PAXLOVID et pendant 5 jours après la fin du traitement par PAXLOVID.</p>

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	atorvastatine, rosuvastatine	↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine	Envisager l'arrêt temporaire de l'atorvastatine et de la rosuvastatine pendant le traitement par PAXLOVID. L'atorvastatine et la rosuvastatine n'ont pas besoin d'être suspendues avant ou après la fin du traitement par PAXLOVID.
Contraceptif hormonal	éthinylestrodiol	↓ éthinylestrodiol	Une méthode de contraception non hormonale supplémentaire doit être envisagée pendant les 5 jours de traitement par PAXLOVID et jusqu'à un cycle menstruel après l'arrêt du PAXLOVID.
Immunosuppresseurs	voclosporine	↑ voclosporine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de néphrotoxicité aiguë et/ou chronique [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Immunosuppresseurs	cyclosporine, tacrolimus, évérolimus sirolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ évérolimus ↑ sirolimus	Éviter l'utilisation de PAXLOVID lorsqu'une surveillance étroite des concentrations d'immunosuppresseur n'est pas possible. En cas d'administration concomitante, il est recommandé d'ajuster la dose de l'immunosuppresseur et de surveiller les concentrations d'immunosuppresseur et les effets indésirables associés. Se référer à la notice du produit immunosuppresseur individuelle pour plus d'informations et consulter l'expertise du spécialiste du traitement immunosuppresseur du patient. Éviter l'utilisation concomitante d'évérolimus et de sirolimus et de PAXLOVID.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
inhibiteurs de Janus Kinase (JAK)	tofacitinib, upadacitinib	↑ tofacitinib ↑ upadacitinib	Un ajustement posologique du tofacitinib est recommandé. Consulter le résumé des caractéristiques du produit tofacitinib pour plus d'informations. Les recommandations posologiques pour l'administration concomitante d'upadacitinib et de PAXLOVID dépendent de l'indication d'upadacitinib. Consulter le résumé des caractéristiques du produit upadacitinib pour plus d'informations.
Agonistes bêta-adrénergiques de longue durée d'action	salmétérol	↑ salmétérol	Éviter l'utilisation concomitante avec PAXLOVID. L'association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP)	lomitapide	↑ lomitapide	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hépatotoxicité et d'effets indésirables gastro-intestinaux [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Médicaments contre la migraine	élétriptan ubrogépan	↑ élétriptan ↑ ubrogépan	L'administration concomitante d'élétriptan dans les 72 heures au moins suivant l'administration de PAXLOVID est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves, y compris des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires [voir <i>Contre-indications (4)</i>]. L'administration concomitante d'ubrogépan et de PAXLOVID est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Médicaments contre la migraine	rimégépan	↑ rimégépan	Éviter l'utilisation concomitante avec PAXLOVID.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	finirénone	↑ finirénone	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment hyperkaliémie, hypotension et hyponatrémie [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Antagonistes des récepteurs muscariniques	darifénacine	↑ darifénacine	La dose quotidienne de darifénacine ne doit pas dépasser 7,5 mg en cas d'administration concomitante avec PAXLOVID. Consulter le résumé des caractéristiques du produit darifénacine pour plus d'informations.
Antalgiques narcotiques	fentanyl, hydrocodone, oxycodone, mépéridine	↑ fentanyl ↑ hydrocodone ↑ oxycodone ↑ mépéridine	Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables (y compris une dépression respiratoire potentiellement mortelle) est recommandée lorsque le fentanyl, l'hydrocodone, l'oxycodone ou la mépéridine est administré en concomitance avec PAXLOVID. Si l'utilisation concomitante avec PAXLOVID est nécessaire, envisager une réduction de la posologie de l'analgésique narcotique et surveiller étroitement les patients à intervalles fréquents. Pour plus d'informations, consulter les notices de produit individuelles. Surveiller étroitement les patients sous traitement d'entretien par méthadone pour détecter des signes d'effets de sevrage et ajuster la dose de méthadone en conséquence.
	méthadone	↓ méthadone	
Agents neuropsychiatriques	suvorexant	↑ suvorexant	Éviter l'utilisation concomitante de suvorexant et de PAXLOVID.
	aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, ilopéridone, lumatépérone, pimavansérine	↑ aripiprazole ↑ brexpiprazole ↑ cariprazine ↑ ilopéridone ↑ lumatépérone ↑ pimavansérine	Un ajustement posologique de l'aripiprazole, du brexpiprazole, de la cariprazine, de l'ilopéridone, de la lumatépérone et de la pimavansérine est recommandé. Pour plus d'informations, consulter les notices de produit individuelles.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
Agents antihypertenseurs pulmonaires (inhibiteurs de la PDE5)	sildénafil (Revatio®)	↑ sildénafil	L'administration concomitante de sildénafil et de PAXLOVID est contre-indiquée en raison du risque d'événements indésirables associés au sildénafil, notamment des troubles de la vision, une hypotension, une érection prolongée et une syncope [voir Contre-indications (4)].
Agents antihypertenseurs pulmonaires (inhibiteurs de la PDE5) Agents contre l'hypertension pulmonaire (stimulateurs de la GCs)	tadalafil (Adcirca®) riociguat	↑ tadalafil ↑ riociguat	Éviter l'utilisation concomitante de tadalafil et de PAXLOVID. Un ajustement posologique est recommandé pour le riociguat. Consulter le résumé des caractéristiques du produit riociguat pour plus d'informations.
Agents de dysfonction érectile (inhibiteurs de la PDE5)	avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil	↑ avanafil ↑ sildénafil ↑ tadalafil ↑ vardénafil	N'utilisez pas PAXLOVID avec l'avanafil, car aucun schéma posologique sûr et efficace de l'avanafil n'a été établi. Un ajustement posologique est recommandé pour l'utilisation du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil avec PAXLOVID. Pour plus d'informations, consulter les notices de produit individuelles.
Antagonistes opioïdes	naloxécol	↑ naloxécol	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de symptômes de sevrage d'opioïde [voir Contre-indications (4)].
Sédatifs/hypnotiques	triazolam, midazolam oral ^a	↑ triazolam ↑ midazolam	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de sédation extrême et de dépression respiratoire [voir Contre-indications (4)].
Sédatifs/hypnotiques	bupirone, clorzépaté, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem midazolam (administré par voie parentérale)	↑ sédatifs/hypnotiques ↑ midazolam	Une diminution de la dose et une surveillance des événements indésirables peuvent être nécessaires pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec PAXLOVID. L'administration concomitante de midazolam (par voie parentérale)

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Classe de médicaments	Médicaments de la même classe	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
			doit être effectuée dans un contexte qui garantit une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une réduction de la dose de midazolam doit être envisagée, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée. Se reporter à la notice du produit du midazolam pour plus d'informations.
Agoniste du récepteur de la sérotonine 1A/antagoniste du récepteur de la sérotonine 2A	flibansérine	↑ flibansérine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension, de syncope et de dépression du SNC [voir <i>Contre-indications (4)</i>].
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine	tolvaptan	↑ tolvaptan	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de déshydratation, d'hypovolémie et d'hyperkaliémie [voir <i>Contre-indications (4)</i>].

a. Voir la section Études de pharmacocinétique et d'interactions médicamenteuses menées avec le nirmatrelvir et le ritonavir (12.3).

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Il n'existe pas de données disponibles chez l'homme sur l'utilisation du nirmatrelvir pendant la grossesse pour évaluer un risque associé au médicament de malformations congénitales majeures, de fausses couches ou d'issues indésirables pour la mère ou le fœtus. Les études observationnelles publiées sur l'utilisation du ritonavir chez la femme enceinte n'ont pas permis d'identifier d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Les études publiées sur le ritonavir sont insuffisantes pour identifier un risque de fausse couche associé au médicament (*voir Données*). Il existe des risques pour la mère et le fœtus associés à la COVID-19 non traitée pendant la grossesse (*voir Considérations cliniques*).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal avec le nirmatrelvir, une réduction du poids corporel fœtal a été observée après l'administration par voie orale de nirmatrelvir à des lapines gravides à des expositions systémiques (ASC) environ 10 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Aucun autre résultat indésirable sur le développement n'a été observé dans les études sur la reproduction animale avec le nirmatrelvir à des expositions systémiques (ASC) supérieures ou égales à 3 fois l'exposition clinique à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme (*voir Données*).

Dans les études sur la reproduction animale avec le ritonavir, aucune preuve de résultats indésirables sur le développement n'a été observée après l'administration par voie orale de ritonavir à des rates et des lapines gravides à des doses (selon les conversions de surface corporelle) ou des expositions systémiques (ASC) supérieures ou égales à 3 fois les doses cliniques ou l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme (*voir Données*).

Le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans la population dans laquelle le traitement est indiqué est inconnu. Toutes les grossesses présentent un risque de malformations congénitales, de fausses couches ou d'autres issues défavorables. Dans la population générale des États-Unis, le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Considérations cliniques

Risque pour la mère et/ou l'embryon ou le fœtus associé à la maladie

La COVID-19 pendant la grossesse est associée à des issues indésirables pour la mère et le fœtus, notamment pré-éclampsie, éclampsie, naissance prématurée, rupture prématurée des membranes, maladie thromboembolique veineuse et mort du fœtus.

Données

Données chez l'homme

Ritonavir

D'après les rapports prospectifs du registre des grossesses antirétrovirales sur les naissances vivantes après une exposition à des schémas thérapeutiques contenant du ritonavir (y compris plus de 3 400 naissances vivantes exposées au cours du premier trimestre et plus de 3 500 naissances vivantes exposées au cours des deuxième et troisième trimestres), il n'y avait aucune différence dans le taux de malformations congénitales globales pour le ritonavir par rapport au taux de malformation congénitale de fond de 2,7 % dans la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). La prévalence de malformations congénitales dans les naissances vivantes était de 2,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,9 %-2,9 %) après une exposition à des schémas thérapeutiques contenant du ritonavir au cours du premier trimestre et de 2,9 % (IC à 95 % : 2,4 %-3,6 %) après une exposition à des schémas thérapeutiques contenant du ritonavir au cours des deuxième et troisième trimestres. Bien que le transfert placentaire du ritonavir et des concentrations fœtales de ritonavir soit généralement faible, des taux détectables ont été observés dans les échantillons de sang de cordon ombilical et les cheveux des nouveau-nés.

Données chez l'animal

Nirmatrelvir

Des études de toxicité sur le développement embryo-fœtal (DEF) ont été menées chez des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses orales de nirmatrelvir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour pendant l'organogenèse [les Jours de gestation (JG) 6 à 17 chez les rates et 6 à 19 chez les lapines]. Aucun effet sur le développement biologiquement significatif n'a été observé dans l'étude DEF chez le rat. À la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour, l'exposition systémique au nirmatrelvir (ASC₂₄) chez le rat était environ 8 fois plus élevée que les expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Dans l'étude DEF chez le lapin, des poids corporels fœtaux inférieurs (baisse de 9 %) ont été observés à 1 000 mg/kg/jour en l'absence de résultats significatifs de toxicité maternelle. À

1 000 mg/kg/jour, l'exposition systémique (ASC₂₄) chez les lapins était environ 10 fois plus élevée que les expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Aucune autre toxicité significative sur le développement (malformations et létalité embryo-fœtale) n'a été observée jusqu'à la dose la plus élevée testée, à savoir 1 000 mg/kg/jour. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez les lapins à 300 mg/kg/jour, entraînant une exposition systémique (ASC₂₄) environ 3 fois supérieure aux expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Une étude sur le développement prénatal et post-natal (DPPN) chez des rates gravides ayant reçu des doses orales de nirmatrelvir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour entre le JG 6 et le Jour de lactation (JL) 20 est en cours et seules des données intermédiaires jusqu'au Jour post-natal (JPN) 56 sont actuellement disponibles. Bien qu'aucune différence de poids corporel n'ait été notée à la naissance lors de la comparaison entre la progéniture née chez les animaux traités par nirmatrelvir et les animaux témoins, une diminution (8 % chez les mâles et les femelles) du poids corporel de la progéniture a été observée au JPN 17. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du poids corporel de la progéniture entre le JPN 28 et le JPN 56. L'exposition systémique maternelle (ASC₂₄) à 1 000 mg/kg/jour était environ 8 fois plus élevée que les expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Aucune variation du poids corporel chez la progéniture n'a été observée à 300 mg/kg/jour, entraînant une exposition systémique (ASC₂₄) environ 5 fois supérieure aux expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

Ritonavir

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates gravides (à 0, 15, 35 et 75 mg/kg/jour) et à des lapines (à 0, 25, 50 et 110 mg/kg/jour) pendant l'organogenèse (aux JG 6 à 17 et 6 à 19, respectivement). Aucune preuve de tératogénicité due au ritonavir n'a été observée chez les rats et les lapins à des expositions systémiques (ASC) environ 4 fois supérieures à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Des incidences accrues de résorptions précoces, de retards d'ossification et de variations du développement, ainsi qu'une diminution du poids corporel du fœtus ont été observés chez le rat en présence d'une toxicité maternelle, à des expositions systémiques environ 4 fois supérieures à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Une légère augmentation de l'incidence des cryptorchidies a également été observée chez le rat (à une dose toxique pour la mère) à une exposition environ 5 fois supérieure à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Chez les lapins, des résorptions fœtales, une diminution de la taille des portées et une diminution du poids fœtal ont été observées à des doses toxiques pour la mère environ 11 fois supérieures à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme, sur la base d'un facteur de conversion de la surface corporelle. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat, l'administration de 0, 15, 35 et 60 mg/kg/jour de ritonavir entre le JG 6 et le jour postnatal 20 n'a entraîné aucune toxicité développementale, à des doses de ritonavir 3 fois supérieures à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme, sur la base d'un facteur de conversion de la surface corporelle.

8.2 Allaitement

Résumé des risques

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de nirmatrelvir dans le lait maternel humain ou animal, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. Une diminution passagère du poids corporel a été observée chez les petits allaités des rats ayant reçu du nirmatrelvir (*voir Données*). Quelques données publiées indiquent que le ritonavir est présent dans le lait maternel humain. Il n'existe aucune information sur les effets du ritonavir sur le nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique en PAXLOVID pour la mère et tout effet indésirable potentiel de PAXLOVID ou de l'affection sous-

jacente de la mère sur le nourrisson allaité. Les personnes atteintes de COVID-19 qui allaitent doivent suivre des pratiques conformes aux directives cliniques pour éviter d'exposer le nourrisson à la COVID-19.

Données

Dans l'étude sur le développement prénatal et post-natal, des diminutions du poids corporel (jusqu'à 8 %) ont été observées chez la progéniture de rates gravides ayant reçu du nirmatrelvir à une exposition systémique maternelle (ASC₂₄) environ 8 fois supérieure aux expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Aucune variation du poids corporel chez la progéniture n'a été observée à l'exposition systémique maternelle (ASC₂₄) environ 5 fois supérieure aux expositions cliniques à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

8.3 Femmes et hommes aptes à procréer

Contraception

L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode contraceptive alternative efficace ou une méthode contraceptive barrière supplémentaire [voir *Interactions médicamenteuses (7.3)*].

8.4 Utilisation en pédiatrie

PAXLOVID n'est pas autorisé pour une utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg. La sécurité d'emploi et l'efficacité de PAXLOVID chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Le schéma posologique autorisé chez l'adulte devrait entraîner des expositions sériques de nirmatrelvir et de ritonavir chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg comparables à celles observées chez les adultes, et des adultes ayant un poids corporel similaire ont été inclus dans l'essai EPIC-HR [voir *Effets indésirables (6.1)*, *Pharmacologie clinique (12.3)* et *Études cliniques (14)*].

8.5 Utilisation en gériatrie

Les études cliniques sur PAXLOVID incluent des sujets âgés de 65 ans et plus et leurs données contribuent à l'évaluation globale de la sécurité d'emploi et de l'efficacité [voir *Effets indésirables (6.1)* et *Études cliniques (14.1)*]. Sur le nombre total de sujets dans l'étude EPIC-HR randomisés pour recevoir PAXLOVID (N = 1 120), 13 % étaient âgés de 65 ans et plus et 3 % étaient âgés de 75 ans et plus.

8.6 Insuffisance rénale

L'exposition systémique du nirmatrelvir augmente chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec une augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale [voir *Pharmacologie clinique (12.3)*].

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), réduire la dose de PAXLOVID à 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours. *Les prescriptions doivent préciser la dose numérique de chaque substance active contenue dans PAXLOVID.* Les professionnels de santé doivent conseiller les patients sur les instructions d'administration en cas d'insuffisance rénale [voir *Informations relatives au conseil aux patients (17)*].

PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min selon la formule CKD-EPI) tant qu'il n'y a pas de données supplémentaires disponibles. La posologie appropriée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été déterminée.

8.7 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de PAXLOVID n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité d'emploi n'est disponible concernant l'utilisation du nirmatrelvir ou du ritonavir chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'utilisation de PAXLOVID n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [voir *Mises en garde et précautions (5.3)* et *Pharmacologie clinique (12.3)*].

10 SURDOSAGE

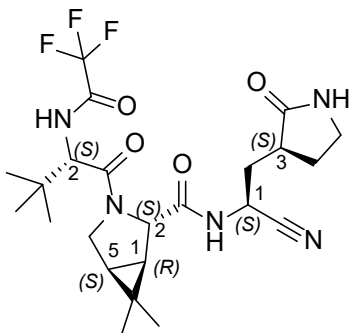
Le traitement d'un surdosage de PAXLOVID doit consister en des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage de PAXLOVID.

11 DESCRIPTION

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir conditionnés ensemble. Le nirmatrelvir est un inhibiteur de la protéase principale (M^{pro}) du SARS-CoV-2 et le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du VIH-1 et un inhibiteur du CYP3A.

Nirmatrelvir

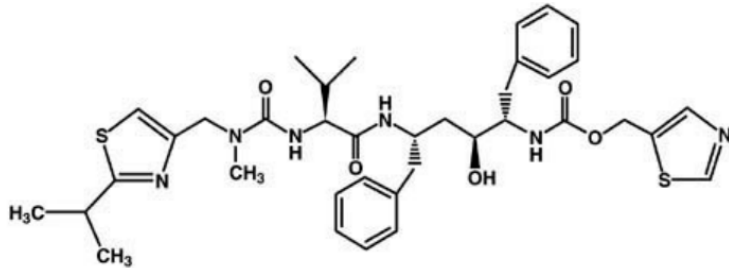
Le nom chimique de la substance active du nirmatrelvir est (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)-3-((2S)-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)butanoyl)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide]. Sa formule moléculaire est C₂₃H₃₂F₃N₅O₄ et son poids moléculaire est de 499,54. Le nirmatrelvir a la formule structurelle suivante :



Le nirmatrelvir est disponible sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate. Chaque comprimé contient 150 mg de nirmatrelvir avec les composants inactifs suivants : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline et stéaryl fumarate de sodium. Les composants du pelliculage sont les suivants : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Ritonavir

Le nom chimique du ritonavir est ester de 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phénylméthyl)-acide 2,4,7,12-tétrazatridécane-13-oïque, 5-thiazolylméthyl, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Sa formule moléculaire est $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ et son poids moléculaire est de 720,95. Le ritonavir a la formule structurale suivante :



Le ritonavir est disponible sous forme de comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient 100 mg de ritonavir avec les ingrédients inactifs suivants : phosphate de calcium dibasique anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Le pelliculage peut contenir les substances suivantes : silice colloïdale anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale (M^{pro}) du SARS-CoV-2, également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5. L'inhibition de la M^{pro} du SARS-CoV-2 la rend incapable de traiter les polyprotéines précurseurs, empêchant ainsi la réplication virale. Le nirmatrelvir a inhibé l'activité de la M^{pro} du SARS-CoV-2 recombinante dans un test biochimique avec une valeur de K_i de 3,1 nM et une valeur de Cl_{50} de 19,2 nM. L'examen par cristallographie aux rayons X a mis en évidence que le nirmatrelvir se lie directement au site actif de la M^{pro} du SARS-CoV-2.

Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du VIH-1, mais il n'est pas actif contre la M^{pro} du SARS-CoV-2. Le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du nirmatrelvir.

12.3 Pharmacocinétique

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

Le ritonavir est administré avec le nirmatrelvir comme potentialisateur pharmacocinétique, ce qui entraîne des concentrations systémiques plus élevées et une demi-vie plus longue du nirmatrelvir, soutenant ainsi le schéma d'administration de deux fois par jour.

Après administration par voie orale de nirmatrelvir/ritonavir, l'augmentation de l'exposition systémique semble être moins que proportionnelle à la dose jusqu'à 750 mg en dose unique et jusqu'à 500 mg deux fois par jour en doses multiples. Une administration deux fois par jour sur 10 jours a permis d'obtenir un état d'équilibre au Jour 2 avec une accumulation multipliée par 2 environ. Les propriétés pharmacocinétiques du nirmatrelvir/ritonavir sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques du nirmatrelvir et du ritonavir chez des sujets sains

	Nirmatrelvir (lorsqu'il est administré avec du ritonavir)	Ritonavir
Absorption		
T _{max} (h), médiane	3,00 ^a	3,98 ^a
Distribution		
% lié aux protéines plasmatiques humaines	69 %	98-99 %
Rapport sang/plasma	0,60	0,14 ^c
V _z /F (l), moyenne	104,7 ^b	112,4 ^b
Élimination		
Principale voie d'élimination	Élimination rénale ^d	Métabolisme hépatique
Demi-vie (t _{1/2}) (h), moyenne	6,05 ^a	6,15 ^a
Clairance orale (CL/F), moyenne	8,99 ^b	13,92 ^b
Métabolisme		
Voies métaboliques	Minimes ^d	CYP3A4 majeur, CYP2D6 mineur
Excrétion		
% de matières liées au médicament dans les selles	35,3 % ^e	86,4 % ^f
% de matières liées au médicament dans les urines	49,6 % ^e	11,3 % ^f

- Représente les données obtenues après une dose unique de 300 mg de nirmatrelvir (formulation en comprimé de 2 x 150 mg) administrée avec un comprimé de 100 mg de ritonavir chez des sujets sains.
- 300 mg de nirmatrelvir (sous forme de suspension buvable) et 100 mg de ritonavir (sous forme de comprimés) administrés ensemble deux fois par jour pendant 3 jours.
- Rapport globules rouges/plasma.
- Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4, mais lorsqu'il est administré avec du ritonavir, la clairance métabolique est minime.
- Déterminé par analyse RMN au ¹⁹F après une suspension buvable de 300 mg boostée avec 100 mg de ritonavir à - 12 heures, 0 heure, 12 heures et 24 heures.
- Déterminé par analyse au ¹⁴C après une solution buvable de 600 mg de ritonavir marqué au ¹⁴C.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de PAXLOVID chez des sujets sains sont présentées ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Pharmacocinétique d'une dose unique de nirmatrelvir après administration de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir chez des sujets sains

Paramètre PK (unités)	Nirmatrelvir (N = 12)
C _{max} (µg/ml)	2,21 (33)
ASC _{inf} (µg*h/ml)	23,01 (23)
T _{max} (h)	3,00 (1,02-6,00)
T _{1/2} (h)	6,05 ± 1,79

Représente les données de 2 comprimés de 150 mg de nirmatrelvir. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (% du CV géométrique), à l'exception de la médiane (intervalle) pour le T_{max} et de la moyenne arithmétique ± ET pour le T_{1/2}.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale du nirmatrelvir

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

Populations particulières

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

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.

À l'aide d'un modèle de PK de population, le schéma posologique devrait entraîner une exposition plasmatique comparable à l'état d'équilibre du nirmatrelvir chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg à celle observée chez les adultes après ajustement en fonction du poids corporel.

Groupes raciaux ou ethniques

L'exposition systémique chez les sujets japonais était numériquement inférieure, mais pas significativement différente sur le plan clinique, de celle observée chez les sujets occidentaux.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude en ouvert a comparé la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir chez des sujets adultes en bonne santé et chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min), modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min) et sévère (DFGe < 30 ml/min) après l'administration d'une dose orale unique de nirmatrelvir 100 mg boostée avec 100 mg de ritonavir administrée à -12, 0, 12 et 24 heures. Par rapport aux sujets témoins sains sans insuffisance rénale, la C_{max} et l'ASC du nirmatrelvir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère étaient de 30 et 24 % plus élevées, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, de 38 et 87 % plus élevées et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de 48 et 204 % plus élevées, respectivement (Tableau 4).

Tableau 4 : Impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir

	Fonction rénale normale (n = 8)	Insuffisance rénale légère (n = 8)	Insuffisance rénale modérée (n = 8)	Insuffisance rénale sévère (n = 8)
C _{max} (µg/ml)	1,60 (31)	2,08 (29)	2,21 (17)	2,37 (38)
ASC _{inf} (µg*h/ml)	14,46 (20)	17,91 (30)	27,11 (27)	44,04 (33)
T _{max} (h)	2,0 (1,0 - 4,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,50 (1,0 - 6,0)	3,0 (1,0 - 6,1)
T _{1/2} (h)	7,73 ± 1,82	6,60 ± 1,53	9,95 ± 3,42	13,37 ± 3,32

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (% du CV géométrique), à l'exception de la médiane (intervalle) pour le T_{max} et de la moyenne arithmétique ± ET pour le T_{1/2}.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Une dose orale unique de 100 mg de nirmatrelvir boostée avec 100 mg de ritonavir à -12 heures, 0 heure, 12 heures et 24 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée a entraîné des expositions similaires à celles observées chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (Tableau 5).

Tableau 5 : Impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir/ritonavir

	Fonction hépatique normale (n = 8)	Insuffisance hépatique modérée (n = 8)
C _{max} (µg/ml)	1,89 (20)	1,92 (48)
ASC _{inf} (µg*h/ml)	15,24 (36)	15,06 (43)
T _{max} (h)	2,0 (0,6 - 2,1)	1,5 (1,0 - 2,0)
T _{1/2} (h)	7,21 ± 2,10	5,45 ± 1,57

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (% du CV géométrique), à l'exception de la médiane (intervalle) pour le T_{max} et de la moyenne arithmétique ± ET pour le T_{1/2}.

Le nirmatrelvir/ritonavir n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Études sur les interactions médicamenteuses menées avec le nirmatrelvir

Les données *in vitro* indiquent que le nirmatrelvir est un substrat pour le MDR1 (P-gp) et le 3A4 humains, mais pas un substrat pour les BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP 1B1, 1B3, 2B1 ou 4C1 humains.

Le nirmatrelvir n'inhibe pas de manière réversible le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou le CYP2D6 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Le nirmatrelvir a le potentiel d'inhiber de manière réversible et dépendante du temps le CYP3A4 et d'inhiber le MDR1 (P-gp).

Le nirmatrelvir n'induit aucun CYP à des concentrations cliniquement pertinentes.

Études sur les interactions médicamenteuses menées avec le ritonavir

Des études *in vitro* indiquent que le ritonavir est principalement un substrat du CYP3A. Le ritonavir semble être également un substrat du CYP2D6, qui contribue à la formation du métabolite M-2 de l'oxydation de l'isopropylthiazole.

Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et, dans une moindre mesure, du CYP2D6. Le ritonavir semble induire le CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6, ainsi que d'autres enzymes, notamment la glucuronosyltransférase.

Les effets de l'administration concomitante de PAXLOVID avec l'itraconazole (inhibiteur du CYP3A) et la carbamazépine (inducteur du CYP3A) sur l'ASC et la C_{max} du nirmatrelvir sont résumés dans le Tableau 6 (Effet d'autres médicaments sur le nirmatrelvir).

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir en présence des médicaments administrés en concomitance

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

Abréviations : ASC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ; IC = intervalle de confiance ;

C_{max} = concentrations plasmatiques maximales.

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

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

Les effets de l'administration concomitante de PAXLOVID et de midazolam (substrat du CYP3A4) ou de dabigatran (substrat de la P-gp) sur l'ASC et la C_{max} du midazolam et du dabigatran, respectivement, sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effet du nirmatrelvir/ritonavir sur la pharmacocinétique du médicament administré en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose (schéma posologique)		N	Rapport en pourcentage des moyennes géométriques testées/de référence (IC à 90 %) ; aucun effet = 100	
	Médicament administré en concomitance	Nirmatrelvir/Ritonavir		C _{max}	ASC ^a
Midazolam ^b	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (9 doses)	10	368,33 (318,91, 425,41)	1 430,02 (1 204,54, 1 697,71)
Dabigatran ^b	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses) ^b	24	233,06 (172,14, 315,54)	194,47 (155,29, 243,55)

Abréviations : ASC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ; IC = intervalle de confiance ;

C_{max} = concentrations plasmatiques maximales.

a. ASC = ASC_{inf} pour le midazolam et le dabigatran.

b. Pour le midazolam, test = nirmatrelvir/ritonavir plus midazolam, référence = midazolam. Le midazolam est un substrat de référence du CYP3A4. Pour le dabigatran, test = nirmatrelvir/ritonavir plus dabigatran, référence = dabigatran. Le dabigatran est un substrat de référence de la P-gp.

12.4 Microbiologie

Activité antivirale

Le nirmatrelvir présentait une activité antivirale contre l'infection par le SARS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) des cellules épithéliales bronchiques humaines normales différenciées (dNHBE) avec des valeurs CE₅₀ et CE₉₀ de 62 nM et 181 nM, respectivement, après 3 jours d'exposition au médicament.

Le nirmatrelvir avait une activité antivirale similaire dans la culture cellulaire (valeurs CE₅₀ ≤ 3 fois par rapport à USA-WA1/2020) contre les isolats de SARS-CoV-2 appartenant aux variants Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, et BA.4). Le variant Bêta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible avec une sensibilité environ 3,7 fois plus faible par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

Activité antivirale contre le SARS-CoV-2 dans des modèles animaux

Le nirmatrelvir a montré une activité antivirale chez les souris BALB/c et 129 infectées par le SARS-CoV-2 adapté à la souris. L'administration orale de nirmatrelvir à 300 mg/kg ou 1 000 mg/kg deux fois par jour instaurée 4 heures après l'inoculation ou à 1 000 mg/kg deux fois par jour instaurée 12 heures après l'inoculation a entraîné une réduction des titres viraux pulmonaires et a amélioré les indicateurs de la maladie (perte de poids et pathologie pulmonaire) par rapport aux animaux traités par placebo.

En outre, les activités antivirales du nirmatrelvir seul (300 mg/kg deux fois par jour), du ritonavir seul (50 mg/kg deux fois par jour) et du nirmatrelvir associé au ritonavir (300 mg/kg + 50 mg/kg deux fois par jour) ont été évaluées chez des souris BALB/c infectées par le SARS-CoV-2 adapté à la souris. L'administration a été instaurée 4 heures après l'inoculation. Le ritonavir seul n'a pas affecté les titres viraux pulmonaires ou la pathologie pulmonaire. Cependant, l'association du nirmatrelvir et du ritonavir a entraîné une réduction des titres du virus pulmonaire et de la pathologie pulmonaire par rapport au nirmatrelvir seul.

Résistance antivirale en culture cellulaire et essais biochimiques

Les résidus de M^{pro} de 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 M^{pro}, et des dosages biochimiques avec de la M^{pro} du SARS-CoV-2 recombinant contenant des substitutions d'acides aminés. Le Tableau 8 indique les substitutions de M^{pro} et des associations de substitutions de M^{pro} qui ont été observées dans le SARS-CoV-2 sélectionné par le nirmatrelvir en culture cellulaire. Les substitutions individuelles de M^{pro} sont listées qu'elles soient survenues seules ou en association avec d'autres substitutions de M^{pro}. Notez que les substitutions de 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 M^{pro} n'ont pas été associées à une résistance au nirmatrelvir en culture cellulaire. La signification clinique de ces substitutions est inconnue.

Tableau 8 : Substitutions d'acides aminés M^{pro} du SARS-CoV-2 sélectionnées par le nirmatrelvir en culture cellulaire

Substitution unique (facteur de valeur CE ₅₀)	T21I (1,1-4,6), L50F (1,4-4,2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (ND), S144A (2,2-2,5), C160F (ND), E166A (3,3), E166V (25-267), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0,9-2,3), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5,9), S301P (ND), et T304I (2,1-5,5).
≥ 2 substitutions (facteur de variation de la valeur CE ₅₀)	T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-163), L50F+T304I (5,9), T135I+T304I (3,8), F140L+A173V (10,1), H172Y+P252L (ND), A173V+T304I (20,2), T21I+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), et L50F+F140L+L167F+T304I (54,7).

Abréviation : ND = aucune donnée.

Lors d'un dosage biochimique utilisant la M^{pro} du SARS-CoV-2 recombinant contenant des substitutions d'acides aminés, les substitutions suivantes de la M^{pro} du SARS-CoV-2 ont entraîné une activité réduite de ≥ 3 fois (facteur de variation basé sur les valeurs K_i) du nirmatrelvir : G15S (4,4), Y54A (24,0), T135I (3,2), F140A (39,0), F140L (50,4), S144A (92,0), S144E (470), S144T (160), H164N (6,4), E166A (33,0), E166G (16,0), H172Y (230), A173V (26,0), V186G (13,0), Q189K (65,0), Q192L (28,0), Q192P (33,0), et D248E (3,7). La signification clinique de ces substitutions est inconnue.

Résistance antivirale dans les essais cliniques

Parmi les sujets de l'essai clinique EPIC-HR avec des données d'analyse séquentielle disponibles à la fois à la référence et dans un échantillon post-dose (n = 361 traités par nirmatrelvir/ritonavir, n = 402 traités par placebo), les modifications suivantes des acides aminés dans la M^{pro} du SARS-CoV-2 ou au site de clivage de la M^{pro} ont été détectées comme des substitutions apparues sous traitement qui étaient plus fréquentes chez les sujets traités par nirmatrelvir/ritonavir que chez les sujets traités par placebo (n = nombre de sujets traités par nirmatrelvir/ritonavir présentant une nouvelle substitution) ; substitutions de la M^{pro} : A7S/T/V (n = 3), L30F (n = 3), M82I/R (n = 3), G109E/R/V (n = 3), P132L/S (n = 4), C145F/R/Y (n = 3), D153H/Y (n = 3), E166V (n = 3), T196A/K/M/R (n = 4), W207L/S/del (n = 5), A260D/T/V (n = 8), D263E (n = 3), A266P/V (n = 3) et V297A/F/del (n = 3) ; substitutions au site de clivage d'ORF1ab de la M^{pro} : Q5324H/R (n = 3), A5328P/S (n = 6) et T6449I/P (n = 3). Chez un sujet présentant une substitution L50F de la M^{pro} à l'entrée dans l'étude, la substitution E166V de la M^{pro} s'est produite conjointement avec la mutation L50F le Jour 5 (compris dans les numérations ci-dessus). Les substitutions E166V et L50F+E166V de la M^{pro} ont été associées à une résistance au nirmatrelvir en culture cellulaire (Tableau 8). Aucune de ces substitutions de la M^{pro} ou des régions de clivage n'est survenue chez les participants traités par nirmatrelvir/ritonavir qui ont également été hospitalisés. Ainsi, la signification clinique de ces substitutions est inconnue.

Rebond de l'ARN viral

Des augmentations post-traitement des taux d'excrétion de l'ARN du SARS-CoV-2 (c.-à-d., rebond de l'ARN viral) dans les échantillons nasopharyngés ont été observées le Jour 10 et/ou le Jour 14 dans un sous-ensemble de patients recevant PAXLOVID et recevant le placebo dans EPIC-HR, indépendamment des symptômes de COVID-19. La fréquence de détection du rebond de l'ARN viral post-traitement variait selon les paramètres d'analyse, mais était généralement similaire entre les

patients recevant PAXLOVID et ceux recevant le placebo, indépendamment de la définition du rebond utilisée. Un pourcentage similaire ou inférieur de patients recevant le placebo par rapport aux patients recevant du PAXLOVID a obtenu des résultats d'ARN viral nasopharyngé < limite inférieure de quantification (LIQ) à tous les points temporels de l'étude, à la fois pendant les périodes de traitement et après traitement.

Le rebond de l'ARN viral post-traitement n'était pas associé au résultat clinique principal d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues jusqu'au Jour 28 après le cycle unique de 5 jours de traitement par PAXLOVID. Le rebond de l'ARN viral post-traitement n'était pas non plus associé à une résistance au médicament, telle que mesurée par le séquençage M^{Pro}. La pertinence clinique des augmentations post-traitement de l'ARN viral après un traitement par PAXLOVID ou par placebo est inconnue.

Résistance croisée

Une résistance croisée n'est pas attendue entre le nirmatrelvir et les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2, le molnupiravir ou le remdésivir en raison de leurs mécanismes d'action différents.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, troubles de la fertilité

Nirmatrelvir

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le nirmatrelvir.

Le nirmatrelvir était négatif pour l'activité mutagène ou clastogène dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test de mutation inverse bactérienne d'Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, le test *in vitro* du micronoyau utilisant des cellules TK6 lymphoblastoïdes humaines et les tests *in vivo* du micronoyau chez le rat.

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire, le nirmatrelvir a été administré par voie orale à des rats mâles et femelles à des doses de 60, 200 ou 1 000 mg/kg/jour une fois par jour à partir de 14 jours avant l'accouplement, tout au long de la phase d'accouplement, puis jusqu'au JG 6 pour les femelles et pour un total de 32 doses pour les mâles. Aucun effet sur la fertilité, les performances reproductives ou les premiers stades du développement embryonnaire n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, entraînant une exposition systémique (ASC₂₄) environ 4 fois supérieure à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

Ritonavir

Des études de carcinogénicité ont été menées sur le ritonavir chez la souris et le rat. Chez les souris mâles, à des taux de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et des adénomes et carcinomes combinés du foie a été observée. D'après les mesures de l'ASC, l'exposition à la dose élevée était environ 2 fois plus élevée (chez les mâles) que l'exposition chez l'homme à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Aucun effet cancérigène n'a été observé chez les femelles aux doses testées. L'exposition à la dose élevée était environ 4 fois plus élevée (chez les femelles) que l'exposition chez l'homme à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Chez les rats ayant reçu des doses de 7, 15 ou 30 mg/kg/jour, aucun effet cancérigène n'a été observé. Dans cette étude, l'exposition à la dose élevée était d'environ 36 % de

l'exposition chez l'homme à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

Le ritonavir s'est avéré négatif pour l'activité mutagène ou clastogène dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test de mutation inverse bactérienne d'Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, le test du lymphome de souris, le test du micronoyau de souris et les tests d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains.

Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat à des expositions au médicament environ 2 (mâle) et 4 (femelle) fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les études sur le nirmatrelvir comprenaient des études de toxicité à doses répétées chez le rat (14 jours) et le singe (15 jours). L'administration orale quotidienne répétée chez le rat à une dose allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour a entraîné des effets hématologiques, hépatiques et thyroïdiens non indésirables. Tous les résultats hématologiques et de coagulation (c.-à-d., augmentations du TP et du TCA) n'avaient pas de corrélation clinique ou microscopique, et tous les résultats sont complètement revenus à la normale à la fin de la période de récupération de 2 semaines. Les résultats concernant le foie (c.-à-d., hypertrophie et vacuolisation minimales à légères des hépatocytes périportaux) et la glande thyroïde (c.-à-d., hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde) étaient cohérents avec les effets adaptatifs secondaires liés à l'augmentation induite par les enzymes microsomiales de la clairance des hormones thyroïdiennes dans le foie, un mécanisme dont les rats sont connus pour être particulièrement sensibles par rapport à l'homme. Tous les résultats observés dans le foie et la thyroïde étaient de faible gravité et sont survenus en l'absence d'altérations corrélées dans les paramètres de pathologie clinique, et tous ces résultats sont complètement revenus à la normale. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, entraînant une exposition systémique environ 4 fois supérieure aux expositions à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme. Les résultats liés au nirmatrelvir après une administration orale répétée chez le singe pendant 15 jours se limitaient aux vomissements et à l'augmentation du fibrinogène. L'augmentation du fibrinogène pourrait être attribuée à un état inflammatoire, mais n'avait pas de corrélation microscopique. À la dose élevée de 600 mg/kg/jour, l'exposition systémique chez le singe était environ 18 fois plus élevée que les expositions à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'homme.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Efficacité chez les sujets à haut risque de progression vers une COVID-19 sévère

Les données à l'appui de cette EUA sont basées sur l'analyse de l'étude EPIC-HR (NCT04960202), une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des sujets adultes symptomatiques non hospitalisés avec un diagnostic confirmé en laboratoire d'infection par le SARS-CoV-2. Les sujets éligibles étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient au moins 1 des facteurs de risque suivants de progression vers une maladie sévère : diabète, surpoids (IMC > 25), maladie pulmonaire chronique (y compris asthme), maladie rénale chronique, tabagisme actuel, maladie immunosuppressive ou traitement immunosuppresseur, maladie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, troubles neurodéveloppementaux, cancer actif, dépendance technologique d'ordre médical, ou étaient âgés de 60 ans et plus, indépendamment des comorbidités. Les sujets présentant un début des symptômes de COVID-19 datant de ≤ 5 jours ont été inclus dans l'étude. Les sujets 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. L'étude excluait les personnes ayant des antécédents d'infection par le virus de la COVID-19

ou de vaccination contre la COVID-19. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de sujets hospitalisés en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues jusqu'au Jour 28. L'analyse a été menée dans l'ensemble d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) (tous les sujets traités avec une apparition des symptômes datant de ≤ 3 jours qui, à la référence, n'avaient pas reçu ou ne devaient pas recevoir de traitement par AcM anti-COVID-19), dans l'ensemble d'analyse mITT1 (tous les sujets traités avec une apparition des symptômes datant de ≤ 5 jours qui, à la référence, n'avaient pas reçu ou ne devaient pas recevoir de traitement par AcM anti-COVID-19) et dans l'ensemble d'analyse mITT2 (tous les sujets traités avec une apparition des symptômes datant de ≤ 5 jours).

Au total, 2 246 sujets ont été randomisés pour recevoir PAXLOVID ou un placebo. À la référence, l'âge moyen était de 46 ans ; 51 % étaient des hommes ; 72 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, et 14 % étaient asiatiques ; 45 % étaient hispaniques ou latino ; 66 % des sujets présentaient une apparition des symptômes datant de ≤ 3 jours après le début du traitement à l'étude ; 47 % des sujets étaient sérologiquement négatifs à la référence ; l'excrétion d'ARN viral moyenne (ET) dans les échantillons nasopharyngés à la référence était de 4,63 \log_{10} copies/ml (2,87) ; 26 % des sujets avaient une excrétion d'ARN viral à la référence $> 7 \log_{10}$ copies/ml ; 6 % des sujets ont reçu ou devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonal thérapeutique anti-COVID-19 au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses mITT et mITT1.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à la référence étaient équilibrées entre les groupes PAXLOVID et placebo.

Le tableau 9 présente les résultats du critère d'évaluation principal dans la population d'analyse mITT1. Pour le critère d'évaluation principal, la réduction du risque relatif dans la population d'analyse mITT1 pour PAXLOVID par rapport au placebo était de 88 % (IC à 95 % : 75 %, 94 %).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité chez des adultes non hospitalisés atteints de COVID-19 ayant reçu une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et n'ayant pas reçu de traitement par anticorps monoclonaux anti-COVID-19 à la référence (ensemble d'analyse mITT1)

	PAXLOVID (N = 1 039)	Placebo (N = 1 046)
Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues jusqu'au Jour 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Réduction par rapport au placebo ^a [IC à 95 %], %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'au Jour 28, %	0	12 (1,1 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

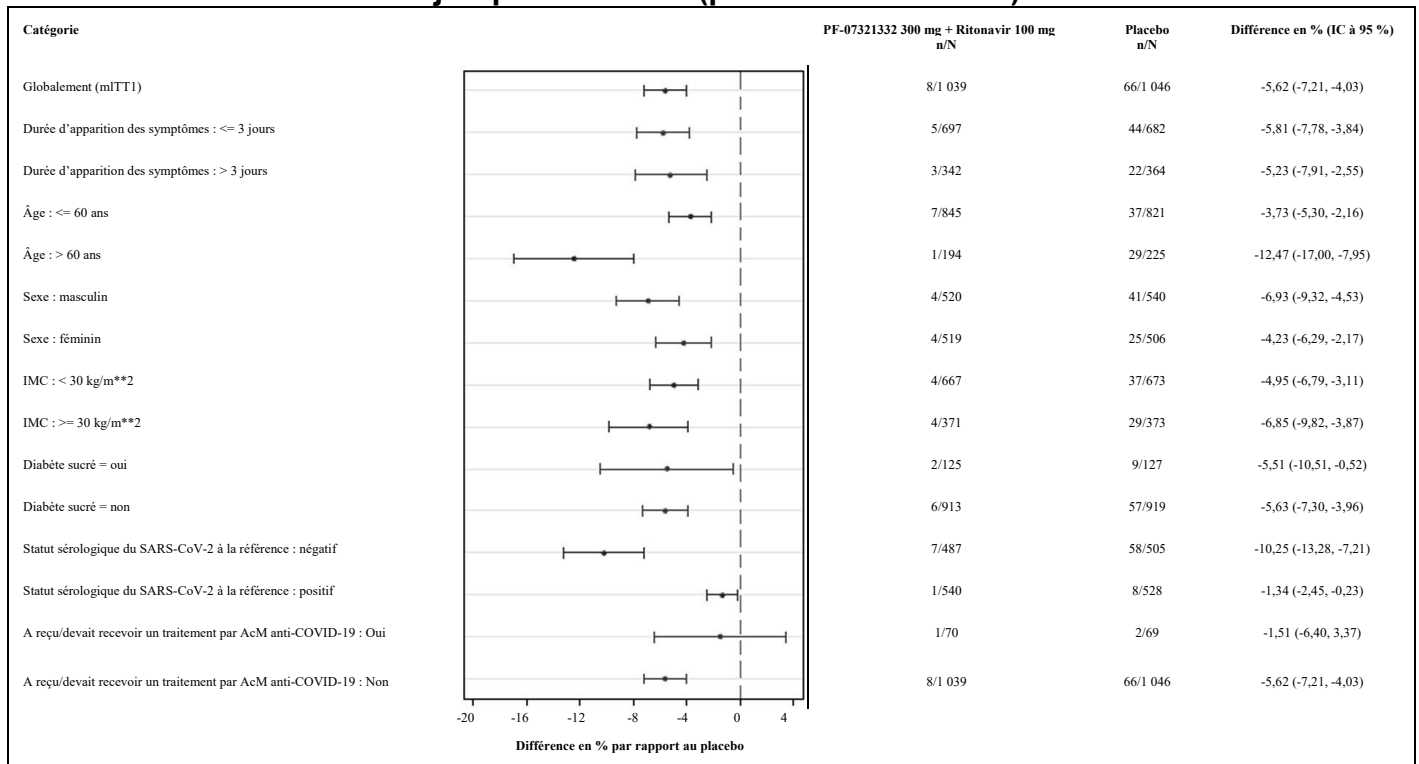
La détermination de l'efficacité principale était basée sur une analyse intermédiaire prévue de 780 sujets dans la population mITT. La réduction du risque estimée était de -6,3 % avec un IC à 95 % de (-9,0 %, -3,6 %) et une valeur p bilatérale $< 0,0001$.

a. La proportion cumulée estimée de participants hospitalisés ou décédés au Jour 28 a été calculée pour chaque bras de traitement en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, où les sujets sans hospitalisation et avec statut de décès jusqu'au Jour 28 étaient censurés au moment de l'interruption de l'étude.

Des résultats cohérents ont été observés dans les populations d'analyse mITT et mITT2. Au total, 1 379 sujets ont été inclus dans la population d'analyse mITT. Les taux d'événements étaient de 5/697 (0,72 %) dans le groupe PAXLOVID et de 44/682 (6,45 %) dans le groupe placebo. Le principal variant du SARS-CoV-2 dans les deux bras de traitement était le variant Delta (98 %), y compris les clades 21J, 21A et 21I.

Des tendances similaires ont été observées dans les sous-groupes de sujets (voir Figure 1). Ces analyses de sous-bras sont considérées comme exploratoires.

Figure 1 : Adultes atteints de COVID-19 ayant reçu une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes avec hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues jusqu'au Jour 28 (protocole C4671005)



N = nombre de participants dans la catégorie de l'ensemble d'analyse.

Toutes les catégories sont basées sur la population mITT1, à l'exception du traitement par AcM anti-COVID-19 qui est basé sur la population mITT2.

La séropositivité était définie si les résultats étaient positifs dans le test Elecsys anti-SARS-CoV-2 S ou Elecsys anti-SARS-CoV-2 (N).

La différence des proportions dans les 2 groupes de traitement et son intervalle de confiance à 95 % basé sur l'approximation normale des données sont présentés.

Par rapport au placebo, le traitement par PAXLOVID a été associé à un déclin plus important d'environ 0,9 log₁₀ copies/ml des taux d'ARN viral dans les échantillons nasopharyngés jusqu'au Jour 5, avec des résultats similaires observés dans les populations d'analyse mITT, mITT1 et mITT2.

16 CONDITIONS DE DISTRIBUTION/CONSERVATION ET MANIPULATION

Présentation

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir conditionnés ensemble. Il est fourni dans deux boîtes de doses différentes.

Les comprimés de nirmatrelvir et les comprimés de ritonavir sont fournis dans des compartiments de plaquettes thermoformées distincts à l'intérieur de la même plaquette thermoformée à l'épreuve des enfants.

Boîte de dose	Contenu	NDC	du bras
300 mg de nirmatrelvir ; 100 mg de ritonavir	Chaque boîte contient : 30 comprimés répartis en 5 plaquettes thermoformées de doses quotidiennes	0069-1085-30	Comprimés de nirmatrelvir : Comprimés pelliculés ovales, roses, à libération immédiate, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre. Comprimés de ritonavir : Comprimés ovoïdes pelliculés blancs portant le logo « a » et le code NK gravés.
		Ou	
		0069-0345-30	Comprimés de nirmatrelvir : Comprimés pelliculés ovales, roses, à libération immédiate, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre. Comprimés de ritonavir : Comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, en forme de gélule, portant la mention « H » gravée sur une face et « R9 » sur l'autre face.
		Chaque plaquette thermoformée^a contient : 4 comprimés de nirmatrelvir (150 mg chacun) et 2 comprimés de ritonavir (100 mg chacun)	
Ou			
0069-0345-06	Comprimés de nirmatrelvir : Comprimés pelliculés ovales, roses, à libération immédiate, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre. Comprimés de ritonavir : Comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, en forme de gélule, portant la mention « H » gravée sur une face et « R9 » sur l'autre face.		

150 mg de nirmatrelvir ; 100 mg de ritonavir	Chaque boîte contient : 20 comprimés répartis en 5 plaquettes thermoformées de doses quotidiennes	0069-1101-20	Comprimés de nirmatrelvir : Comprimés pelliculés ovales, roses, à libération immédiate, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre. Comprimés de ritonavir : Comprimés ovoïdes pelliculés blancs portant le logo « a » et le code NK gravés.
	Chaque plaquette thermoformée^a contient : 2 comprimés de nirmatrelvir (150 mg chacun) et 2 comprimés de ritonavir (100 mg chacun)	0069-1101-04	Comprimés de nirmatrelvir : Comprimés pelliculés ovales, roses, à libération immédiate, portant la mention « PFE » gravée sur une face et « 3CL » sur l'autre. Comprimés de ritonavir : Comprimés ovoïdes pelliculés blancs portant le logo « a » et le code NK gravés.

a. Indique quels comprimés doivent être pris le matin et le soir.

Conservation et manipulation

Conserver à température ambiante contrôlée USP entre 20 °C et 25 °C ; écarts autorisés entre 15 °C et 30 °C.

17 INFORMATIONS RELATIVES AU CONSEIL AUX PATIENTS

En tant que professionnel de santé, vous devez communiquer au patient et/ou à l'aidant des informations cohérentes avec la « FICHE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS, PARENTS ET AIDANTS » et leur fournir une copie de cette Fiche d'information avant l'administration de PAXLOVID.

Réactions d'hypersensibilité

Informez les patients que des réactions d'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, même après une dose unique de PAXLOVID. Conseillez-leur d'arrêter le médicament et d'informer leur professionnel de santé dès les premiers signes d'éruption cutanée, d'urticaire ou d'autres réactions cutanées, de difficultés à avaler ou à respirer, de tout gonflement suggérant un angio-œdème (par exemple, gonflement des lèvres, de la langue, du visage, serrement de la gorge, enrouement) ou d'autres symptômes de réaction allergique [voir *Mises en garde et précautions (5.2)*].

Modification de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée

Afin de garantir une posologie appropriée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, indiquez à ces patients qu'ils prendront un comprimé de nirmatrelvir de 150 mg simultanément avec un comprimé de ritonavir de 100 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

Dans le cas où la boîte de dose de PAXLOVID 150 mg ; 100 mg n'est pas disponible : le pharmacien doit se référer aux instructions fournies intitulées « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA DÉLIVRANCE DU PAXLOVID™ DANS LE CADRE D'UNE EUA DESTINÉES AUX PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE » pour la délivrance du PAXLOVID aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée [voir *Posologie et administration (2.2)*] et les patients doivent

être informés que leur plaquette thermoformée de doses quotidiennes a été modifiée pour s'assurer qu'ils reçoivent la bonne dose.

Interactions médicamenteuses

Signalez aux patients que PAXLOVID peut interagir avec certains médicaments et qu'il est contre-indiqué de l'utiliser avec certains médicaments ; par conséquent, il doit être conseillé aux patients de signaler à leur professionnel de santé l'utilisation de tout médicament sur ordonnance, en vente libre ou à base de plantes [voir *Posologie et administration (2.4)*, *Contre-indications (4)*, *Mises en garde et précautions (5.1)* et *Interactions médicamenteuses (7)*].

Instructions relatives à l'administration

Indiquez aux patients qu'il faut prendre PAXLOVID avec ou sans nourriture, comme indiqué. Conseillez aux patients d'avaler tous les comprimés de PAXLOVID en entier et de ne pas les mâcher, les casser ou les écraser. Veillez à bien signaler au patient qu'il est important de terminer le cycle de traitement complet de 5 jours et de poursuivre l'isolement conformément aux recommandations de santé publique pour maximiser la clairance virale et minimiser la transmission du SARS-CoV-2. Si le patient oublie une dose de PAXLOVID dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de prise, il doit la prendre dès que possible et reprendre le schéma posologique normal. Si le patient oublie une dose et que plus de 8 heures se sont écoulées, il ne doit pas prendre cette dose et doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée [voir *Posologie et administration (2.1)*].

18 INFORMATIONS SUR LE FABRICANT

Pour toute question d'ordre général, consultez le site Internet ou appelez le numéro de téléphone indiqué ci-dessous.

Site Internet	Numéro de téléphone
www.COVID19oralRx.com [QR code]	1-877-219-7225 (1-877-C19-PACK)

Pour obtenir des informations médicales sur PAXLOVID, veuillez consulter le site www.pfizermedinfo.com ou appeler le 1-800-438-1985.



Distribué par

Laboratoires Pfizer

Division de Pfizer Inc.

New York, NY 10017,

États-Unis

LAB-1492-11.0

Révision : 26 septembre 2022