

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paxlovid 150 mg + 100 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé rose contient 150 mg de PF-07321332\*.

Chaque comprimé pelliculé blanc contient 100 mg de ritonavir.

\* PF-07321332 correspond à la substance dont la dénomination chimique est:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidine-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.

### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé rose de 150 mg de PF-07321332 contient 176 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

### PF-07321332

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

### Ritonavir

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée est de 300 mg de PF-07321332 (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Paxlovid doit être administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il est recommandé de suivre le traitement complet

de 5 jours, même si le patient doit être hospitalisé en raison d'une évolution vers une forme sévère ou critique de la COVID-19 après le début du traitement par Paxlovid.

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

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 60$  à  $< 90$  ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 30$  à  $< 60$  ml/min), la dose de Paxlovid doit être réduite en administrant 150 mg de PF-07321332 et 100 mg de ritonavir, toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une surexposition pharmacocinétique (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement). Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [DFGe  $< 30$  ml/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse] (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### **Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée**

La plaquette quotidienne est séparée en deux parties, chacune contenant deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard.

Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale modérée doivent être alertés sur le fait qu'un seul comprimé de PF-07321332 doit être pris avec le comprimé de ritonavir et ce toutes les 12 heures.

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Traitement concomitant contenant du ritonavir ou du cobicistat*

Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est nécessaire.

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

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Paxlovid chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale.

PF-07321332 doit être administré en concomitance avec le ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement administré en concomitance avec le ritonavir, les taux plasmatiques de cette substance active seront insuffisants pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Paxlovid peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, car aucune donnée n'est actuellement disponible.

### 4.3 Contre-indications

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

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

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques significativement réduites de PF-07321332/ritonavir peuvent être associées à un risque de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle.

Le traitement par Paxlovid ne peut pas être débuté immédiatement après l'arrêt de l'un des médicaments suivants en raison de la disparition retardée de leur effet inducteur sur le CYP3A (voir rubrique 4.5).

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

- Antagoniste des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques : alfuzosine
- Analgésiques : péthidine, piroxicam, propoxyphène
- Antiangineux : ranolazine
- Anticancéreux : nératinib, vénétoclax
- Antiarythmiques : amiodarone, bépridil, dronédarone, encainide, flécanide, propafénone, quinidine
- Antibiotiques : acide fusidique, rifampicine
- Anticonvulsants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Antigoutteux : colchicine
- Antihistaminiques : astémizole, terféndine
- Antipsychotiques/neuroleptiques : lurasidone, pimozide, clozapine, quétiapine
- Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthyleergométrine
- Agents de la motilité gastro-intestinale : cisapride
- Préparation à base de plantes : millepertuis (*hypericum perforatum*)
- Agents hypolipémiants :
  - o Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine
  - o Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) : lomitapide
- Inhibiteurs du PDE5 : avanafil, sildénafil, vardénafil
- Sédatifs/hypnotiques : clorazépine, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Ces interactions peuvent conduire à :

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

Voir le tableau 1 pour les médicaments dont l'utilisation concomitante avec PF-07321332/ritonavir est contre-indiquée et pour les interactions potentiellement significatives avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5). Il faut tenir compte du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments avant et pendant le traitement par Paxlovid ; les médicaments concomitants doivent être examinés pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants.

#### Insuffisance rénale sévère

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (y compris les patients atteints d'IRT). D'après les données pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), l'utilisation de Paxlovid chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère pourrait entraîner une surexposition pharmacocinétique avec une toxicité potentielle. Aucune recommandation d'ajustement posologique n'a pu être élaborée à ce stade dans l'attente de d'investigations spécifiques. Par conséquent, Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min, y compris les patients atteints d'IRT sous hémodialyse).

#### Insuffisance hépatique sévère

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

#### Hépatotoxicité

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

#### Risque de développement de résistance du VIH-1

PF-07321332 étant co-administré avec du ritonavir, ceci pourrait être associé à un risque de développement de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes présentant une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée.

#### Excipients

Les comprimés de PF-07321332 contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés de PF-07321332 et de ritonavir contiennent chacun moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

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

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) est un inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Les médicaments

qui sont largement métabolisés par le CYP3A et qui ont un métabolisme de premier passage élevé semblent être les plus susceptibles de présenter une forte augmentation de leur exposition lorsqu'ils sont co-administrés avec PF-07321332/ritonavir. Ainsi, l'administration concomitante de PF-07321332/ritonavir avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou qui engagent le pronostic vital du patient est contre-indiquée (voir tableau 1).

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

L'administration concomitante d'autres substrats du CYP3A4 pouvant entraîner une interaction potentiellement significative (voir tableau 1) ne doit être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

PF-07321332 et le ritonavir sont des substrats du CYP3A ; par conséquent, les médicaments qui induisent le CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de PF-07321332 et de ritonavir et réduire l'effet thérapeutique de Paxlovid.

**De façon conservatrice**, les interactions médicamenteuses relatives au ritonavir utilisé dans l'infection chronique par le VIH (600 mg, 2 fois par jour, comme initialement utilisé en tant que médicament antirétroviral et 100 mg, 2 fois par jour, comme actuellement utilisé en tant que booster pharmacocinétique avec des médicaments antirétroviraux) devraient s'appliquer à Paxlovid. Des investigations futures pourraient permettre d'ajuster les recommandations relatives aux interactions médicamenteuses à la durée de traitement de 5 jours de Paxlovid.

Les médicaments énumérés dans le tableau 1 sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles contre-indiqués ou susceptibles d'interagir avec PF-07321332/ritonavir.

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
Antagoniste des récepteurs Alpha <sub>1</sub> -adrénergiques	↑Alfuzosine	Une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine peut entraîner une hypotension sévère et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Dérivés d'amphétamine	↑Amphétamine	Le ritonavir dosé comme un médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Paxlovid.
Analgésiques	↑Buprénorphine (57 %, 77 %), ↑Norbuprénorphine (33 %, 108 %)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Péthidine, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphène</p> <p>↑Fentanyl</p> <p>↓Méthadone (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morphine</p>	<p>opioïdes. L'adaptation de la dose de buprénorphine peut donc ne pas être nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble.</p> <p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, de piroxicam et de propoxyphène peut entraîner une dépression respiratoire grave ou des anomalies hématologiques et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques du fentanyl. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables (notamment une dépression respiratoire) est recommandée lorsque le fentanyl est administré de façon concomitante avec le ritonavir.</p> <p>Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec du ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucuronidation. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse clinique du patient au traitement par méthadone.</p> <p>Les taux de morphine peuvent être diminués en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir co-administré et dosé comme un booster pharmacocinétique.</p>
Antiangineux	↑Ranolazine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine devraient augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiarythmiques	<p>↑Amiodarone, ↑Bépridil ↑Dronédarone, ↑Encaïnide ↑Flécaïnide, ↑Propafénone, ↑Quinidine</p>	La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

<b>Classe des médicaments</b>	<b>Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C<sub>max</sub>)</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
	↑Digoxine	Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine dépendant de la P-gp par le ritonavir dosé comme un amplificateur pharmacocinétique.
Antiasthmatique	↓Théophylline (43 %, 32 %)	Une augmentation de la dose de théophylline peut être nécessaire en cas de co-administration avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.
Agents anticancéreux	↑Afatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de l'inhibition aiguë de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> dépend du moment de l'administration du ritonavir. La prudence est de mise lors de l'administration de l'afatinib avec Paxlovid (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller les EI liés à l'afatinib.
	↑Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. La co-administration d'abémaciclib et de Paxlovid doit être évitée. Si cette co-administration est jugée inévitable, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations en matière d'ajustement posologique. Surveiller les EI liés à l'abémaciclib.
	↑Apalutamide	L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. De plus, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec l'apalutamide n'est pas recommandée.
	↑Céritinib	Les concentrations sériques de céritinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristine, ↑Vinblastine</p> <p>↑Encorafénib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>ritonavir. La prudence est de mise lors de l'administration du cécitinib avec Paxlovid. Se reporter au RCP du cécitinib pour les recommandations en matière d'ajustement posologique. Surveiller les EI liés au cécitinib.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence des événements indésirables.</p> <p>Les concentrations sériques d'encorafénib peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, notamment le risque d'événements indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. La co-administration d'encorafénib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter des problèmes de sécurité.</p> <p>La co-administration de fostamatinib et de ritonavir peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib et entraîner des événements indésirables liés à la dose, tels qu'une hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou une diarrhée. Se reporter au RCP du fostamatinib pour les recommandations en matière de réduction de la dose si de tels événements se produisent.</p> <p>Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de toxicité, notamment un risque de syndrome de lyse tumorale. La co-administration d'ibrutinib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveiller étroitement le patient en vue de détecter des problèmes de toxicité.</p>



**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Nélatinib</p> <p>↑Vénétoclax</p>	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'utilisation concomitante du nélatinib et de Paxlovid est contre-indiquée en raison de réactions potentielles graves et/ou engageant le pronostic vital, notamment une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de syndrome de lyse tumorale à l'instauration de la dose et pendant la phase de démarrage et est par conséquent contre-indiqué (voir rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax). Pour les patients ayant terminé la phase de démarrage et recevant une dose quotidienne régulière de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP du vénétoclax pour les instructions posologiques).</p>
Anticoagulants	<p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarine,            ↑↓S-Warfarine (9 %, 9 %),            ↓↔R-Warfarine (33 %)</p>	<p>L'inhibition du CYP3A et de la P-gp entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation du ritonavir n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. La co-administration de vorapaxar et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du vorapaxar).</p> <p>L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des taux de R-warfarine, tandis qu'un faible effet pharmacocinétique est noté sur la S-warfarine lorsqu'elle est co-administrée avec le ritonavir. La diminution des taux de R-warfarine peut entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller les paramètres</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
		d'anticoagulation lorsque la warfarine est co-administrée avec le ritonavir.
Anticonvulsivants	<p>Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne</p> <p>↓Divalproex, Lamotrigine, Phénytoïne</p>	<p>La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs puissants du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au PF-07321332 et au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les taux sériques de ritonavir.</p>
Antidépresseurs	<p>↑Amitriptyline, Fluoxétine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxétine, Sertraline</p> <p>↑Désipramine (145 %, 22 %)</p>	<p>Le ritonavir dosé comme un agent antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir (voir rubrique 4.4).</p> <p>L'ASC et la C<sub>max</sub> du métabolite 2-hydroxy ont diminué de 15 % et 67 %, respectivement. Une réduction de la dose de désipramine est recommandée en cas de co-administration avec le ritonavir.</p>
Antigoutteux	↑Colchicine	Les concentrations de colchicine devraient augmenter en cas de co-administration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportées chez des patients traités par colchicine et ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp).

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
		L'utilisation concomitante de colchicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antihistaminiques	<p>↑Astémizole ↑Terfénadine</p> <p>↑Fexofénadine</p> <p>↑Loratadine</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine. Ainsi, le risque d'arythmies graves liées à ces agents est accru et par conséquent l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir peut modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est dosé comme un booster pharmacocinétique, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la loratadine est co-administrée avec le ritonavir.</p>
Anti-infectieux	<p>↑Rifabutine (4 fois, 2,5 fois), ↑Métabolite 25-O-désacétyl de la rifabutine (38 fois, 16 fois)</p> <p>↓Voriconazole (39 %, 24 %)</p> <p>↑Kétoconazole (3,4 fois, 55 %)</p> <p>↑Itraconazole<sup>a</sup>, ↑Érythromycine</p>	<p>En raison de la forte augmentation de l'ASC de la rifabutine, une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée en cas de co-administration avec le ritonavir comme booster pharmacocinétique.</p> <p>La co-administration de voriconazole et de ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique doit être évitée, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.</p> <p>Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. En raison d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée en cas de co-administration avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bédaquiline</p> <p>Délamanide</p>	<p>devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole et de l'érythromycine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque l'érythromycine ou l'itraconazole est co-administré(e) avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique induit une glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque l'atovaquone est co-administré avec le ritonavir.</p> <p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. En raison du risque d'événements indésirables liés à la bédaquiline, la co-administration doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de la bédaquiline avec le ritonavir doit être effectuée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et un contrôle des transaminases sont recommandés (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).</p> <p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le délamanide 100 mg deux fois par jour et le lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours menée chez des volontaires sains, l'exposition au métabolite DM-6705 du délamanide a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si la co-administration du délamanide avec le ritonavir est jugée nécessaire, une surveillance ECG très fréquente pendant toute la durée du traitement par délamanide est recommandée (voir rubrique 4.4 et se</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑ Clarithromycine (77 %, 31 %), ↓ Métabolite 14-OH de la clarithromycine (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfaméthoxazole/triméthoprime</p> <p>↑ Acide fusidique</p> <p>Rifampicine</p>	<p>reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du délamamide).</p> <p>En raison de la large marge thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour ne doivent pas être co-administrées avec le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée : pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose doit être réduite de 50 %, pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose doit être réduite de 75 %.</p> <p>Une modification de la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprime pendant un traitement concomitant par ritonavir ne devrait pas être nécessaire.</p> <p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et de ritonavir et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de rifampicine avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
Anti-VIH	↑ Efavirenz (21%)	<p>Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par exemple, étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques) a été observée</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltégravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudine (25 %, ND)</p>	<p>lorsque l'éfavirenz est coadministré avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques de maraviroc en raison de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.</p> <p>La co-administration de ritonavir et de raltégravir entraîne une réduction mineure des taux de raltégravir</p> <p>Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des taux de zidovudine. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose.</p>
Anti-VHC	↑Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de Paxlovid n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'élévation des ALAT associé à une exposition accrue au glécaprévir.
Antipsychotiques	<p>↑Clozapine, ↑Pimozide</p> <p>↑Halopéridol, ↑Rispéridone, ↑Thioridazine</p> <p>↑Lurasidone</p>	<p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir.</p> <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lurasidone devraient augmenter. L'administration</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	↑Quétiapine	concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).  En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de quétiapine devraient augmenter. L'administration concomitante de Paxlovid et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).
β2-agoniste (à action prolongée)	↑Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques de salmétérol est attendue. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.
Inhibiteur calcique	↑Amlodipine, ↑Diltiazem, ↑Nifédipine	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec du ritonavir.
Antagonistes de l'endothéline	↑Bosentan  ↑Riociguat	La co-administration de bosentan et de ritonavir peut augmenter les concentrations maximales (C <sub>max</sub> ) et l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre.  Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La co-administration de riociguat et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du riociguat).
Dérivés de l'ergot de seigle	↑Dihydroergotamine, ↑Ergométrine, ↑Ergotamine, ↑Méthylergométrine	La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Agent de la motilité gastro-intestinale	↑Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride. Ainsi, le risque d'arythmies graves dues à cet agent est accru et par conséquent l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Préparation à base de plantes	Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) en raison du risque de diminution des

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

<b>Classe des médicaments</b>	<b>Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C<sub>max</sub>)</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
		concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de PF-07321332 et du ritonavir ; l'utilisation concomitante avec Paxlovid est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑ Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine	<p>Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui dépendent fortement du métabolisme par le CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, devraient avoir des concentrations plasmatiques nettement plus élevées lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir dosé comme un agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients à des myopathies, notamment des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>L'atorvastatine est moins dépendante du CYP3A pour le métabolisme. Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne dépende pas du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas de co-administration de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais pourrait résulter de l'inhibition du transporteur. En cas d'utilisation avec le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A, et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. Si un traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.</p>
Contraceptif hormonal	↓ Éthinylestradiol (40 %, 32 %)	En raison de la réduction des concentrations d'éthinylestradiol, il convient d'envisager l'utilisation d'une méthode de contraception barrière ou d'autres méthodes de contraception non hormonales lors de l'utilisation concomitante de ritonavir lorsqu'il est dosé comme un agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique. Le



**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
		ritonavir est susceptible de modifier le profil de saignement utérin et de réduire l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol.
Immunosupresseurs	↑Ciclosporine, ↑Tacrolimus, ↑Évérolimus	Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou de l'évérolimus. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec du ritonavir.
Agents hypolipémiants	↑Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants multipliant l'exposition par 27 environ. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lomitapide devraient augmenter. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec le lomitapide est contre-indiquée (voir les informations de prescription du lomitapide) (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)	↑Avanafil (13 fois, 2,4 fois)  ↑Sildénafil (11 fois, 4 fois)  ↑Tadalafil (124 %, ↔)	L'utilisation concomitante d'avanafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).  L'utilisation concomitante du sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme un médicament antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique doit se faire avec prudence et en aucun cas les doses de sildénafil ne doivent dépasser 25 mg en 48 heures. L'utilisation concomitante de sildénafil et de Paxlovid est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).  L'utilisation concomitante du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme un agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique doit se faire avec prudence à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures avec une surveillance accrue des effets indésirables.

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Vardénafil (49 fois, 13 fois)</p>	<p>L'utilisation concomitante de vardénafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
Sédatifs/hypnotiques	<p>↑Clorazébate, ↑Diazépam, ↑Estazolam, ↑Flurazépam,</p> <p>↑Par voie orale et parentérale Midazolam</p>	<p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clorazébate, de diazépam, d'estazolam et de flurazépam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le midazolam est largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de Paxlovid peut entraîner une forte augmentation de la concentration de midazolam. Les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. Par conséquent, Paxlovid ne doit pas être co-administré avec du midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que la prudence est de mise lors de la co-administration de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale. Les données concernant l'utilisation concomitante de midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase suggèrent une augmentation possible de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam. Si Paxlovid est co-administré avec du midazolam par voie parentérale,</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	<p>↑Triazolam (&gt; 20 fois, 87 %)</p> <p>↓Péthidine (62 %, 59 %), ↑Métabolite de la norpéthidine (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5 fois, ↔)</p> <p>↑Buspirone</p>	<p>cela doit être fait dans une unité de soins intensifs (USI) ou un environnement similaire qui assure une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.</p> <p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du triazolam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>L'utilisation de la péthidine et du ritonavir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui a une activité analgésique et stimulante sur le SNC. Des concentrations élevées de norpéthidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple, convulsions) (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. La prudence est de mise pendant les premiers jours où l'alprazolam est co-administré avec le ritonavir dosé comme un médicament antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam ne se développe.</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent antirétroviral inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la buspirone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de buspirone et de ritonavir.</p>
Somnifère	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Le zolpidem et le ritonavir peuvent être co-administrés en surveillant attentivement les effets sédatifs excessifs.
Sevrage tabagique	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6.

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
		<p>L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir devrait diminuer les taux de bupropion. On pense que ces effets représentent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, étant donné qu'il a été démontré que le ritonavir inhibait également le CYP2B6 <i>in vitro</i>, la dose recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après l'administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), ce qui suggère que les réductions des concentrations de bupropion peuvent avoir commencé plusieurs jours après le début de la co-administration de ritonavir.</p>
Stéroïdes	<p>Propionate de fluticasone administré par voie inhalée, injectable ou intranasale, Budésonide, Triamcinolone</p> <p>↑Dexaméthasone</p>	<p>Des effets systémiques des corticoïdes, notamment un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne (une diminution de 86 % des taux plasmatiques de cortisol a été observée), ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par voie inhalée ou intranasale ; des effets similaires pourraient également se produire avec d'autres corticoïdes métabolisés par le CYP3A, par exemple le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir dosé comme un agent antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets corticoïdes systémiques. Une réduction de la dose du glucocorticoïde doit être envisagée avec une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou un passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, béclo méthasone). De plus, en cas de retrait des glucocorticoïdes, une réduction progressive de la dose peut être nécessaire sur une plus longue période.</p> <p>Le ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique ou comme un agent</p>

**Tableau 1 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Classe des médicaments	Médicament de la classe (variation de l'ASC, variation de la C <sub>max</sub> )	Commentaires cliniques
	↑Prednisolone (28 %, 9 %)	<p>antirétroviral inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la dexaméthasone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.</p> <p>Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37 % et 28 % après 4 et 14 jours de ritonavir, respectivement.</p>
Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine	Des cas post-commercialisation ont été rapportés, indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine. L'hormone thyroïdienne (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASC = aire sous la courbe

#### Effet d'autres médicaments sur PF-07321332

L'administration concomitante de doses multiples de 200 mg d'itraconazole par voie orale a entraîné l'augmentation de l'ASC<sub>tau</sub> et la C<sub>max</sub> de PF-07321332. Les rapports des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) pour l'ASC<sub>tau</sub> et la C<sub>max</sub> de PF-07321332 étaient respectivement de 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) et de 118,57 % (112,50 %, 124,97 %) lorsque PF-07321332/ritonavir était administré en concomitance avec des doses multiples d'itraconazole par rapport à l'administration seule de PF-07321332/ritonavir.

L'administration concomitante de doses multiples de 300 mg de carbamazépine par voie orale a entraîné une diminution de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> de PF-07321332. Les rapports des moyennes géométriques ajustées de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> de PF-07321332 (IC à 90 %) étaient respectivement de 44,50 % (IC à 90 % : 33,77 %, 58,65 %) et de 56,82 % (IC à 90 % : 47,04 %, 68,62 %) après l'administration concomitante de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg et de plusieurs doses orales de carbamazépine, comparativement à l'administration seule de PF-07321332/ritonavir.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

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

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

### Grossesse

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

Aucun effet lié à PF-07321332 n'a été observé sur la morphologie du fœtus ou la viabilité embryofœtale, quelle que soit la dose testée dans les études de toxicité sur le développement embryofœtal menées chez le rat ou le lapin. Cependant une diminution des poids fœtaux a été observée chez le lapin (voir rubrique 5.3).

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

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

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

### Allaitement

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

On ne sait pas si PF-07321332 est présent dans le lait humain ou animal, ni quels sont ses effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou ses effets sur la production de lait. Des données publiées limitées rapportent que le ritonavir est présent dans le lait humain. Il n'existe aucune information sur les effets du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et, par mesure de précaution, pendant 7 jours après la fin du traitement par Paxlovid.

### Fertilité

Il n'existe pas de données humaines concernant l'effet de Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) ou du ritonavir seul sur la fertilité. Le PF-07321332 et le ritonavir, testés séparément, n'ont produit aucun effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Paxlovid (PF 07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) toutes les 12 heures pendant 5 jours et pendant les 34 jours suivant la dernière dose étaient la dysgueusie (5,6%), la diarrhée (3,1%), les céphalées (1,4%) et les vomissements (1,1%).

## Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables du tableau 2 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables avec Paxlovid**

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

**Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); email: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)).

**Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr), ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592 E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, Code ATC : <{code}> <non encore attribué>

#### Mécanisme d'action

PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5. L'inhibition de la Mpro du SARS-CoV-2 rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.

Le ritonavir inhibe le métabolisme de PF-07321332 médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de PF-07321332.

#### Activité antivirale

PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules dNHBE, une lignée primaire de cellules épithéliales alvéolaires bronchiques humaines (valeur de  $CE_{50}$  de

61,8 nM et valeur de CE<sub>90</sub> de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF-07321332 a présenté une activité antivirale en culture cellulaire (avec des valeurs de CE<sub>50</sub> dans la plage nanomolaire faible ≤ 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). Le variant Bêta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible, avec une sensibilité environ 3,3 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020.

### *Résistance*

Aucune information sur la résistance antivirale n'est actuellement disponible pour PF-07321332 avec le SARS-CoV-2. Les études visant à évaluer la sélection de la résistance à PF-07321332 avec le SARS-CoV-2 en culture cellulaire et les études cliniques sont encore en cours. Seule une étude de sélection de la résistance *in vitro* avec la Mpro du virus de l'hépatite murine (MHV) est disponible. Elle a révélé une diminution de 4,4 à 5 fois de la sensibilité à PF-07321332 contre les virus mutants présentant 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) dans la Mpro du MHV après 10 passages en culture cellulaire. On ne peut déterminer dans quelle mesure ces données sont applicables au SARS-CoV-2.

### Efficacité clinique

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

Les participants ont été randomisés (1/1) pour recevoir Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) ou un placebo par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au Jour 28. L'analyse a été menée dans la population d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) (tous les sujets traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 3 jours et qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonaux [AcM] thérapeutique anti-COVID-19), la population d'analyse mITT1 (tous les sujets traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 5 jours et qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19) et la population d'analyse mITT2 (tous les sujets traités dont l'apparition des symptômes est ≤ 5 jours).

Au total, 2 246 participants ont été randomisés pour recevoir soit Paxlovid, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 46 ans, 13 % des participants étant âgés de 65 ans et plus (3 % âgés de 75 ans et plus) ; 51 % étaient des hommes ; 72 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, et 14 % étaient asiatiques ; 45 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 66 % des participants présentaient un début de symptômes à 3 jours ou moins après le début du traitement à l'étude ; 81 % présentaient un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (37 % présentaient un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ; 12 % étaient atteints de diabète; moins de 1 % de la population étudiée présentait une déficience immunitaire, 47 % des participants étaient sérologiquement négatifs à l'inclusion et 51 % étaient sérologiquement positifs. La charge virale initiale moyenne (ET) était de 4,63 log<sub>10</sub> copies/ml (2,87) ; 26 % des participants avaient une charge virale initiale > 10<sup>7</sup> (copies/ml) ; 6,2 % des participants recevaient ou devaient recevoir un traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19 au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses mITT et mITT1. Le principal variant du SARS-CoV-2 dans les deux groupes de traitement était Delta (98 %), principalement du clade 21J (d'après l'analyse intermédiaire).



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

La détermination de l'efficacité primaire était basée sur une analyse intermédiaire planifiée de 774 sujets dans la population mITT. La réduction du risque estimée était de -6,3 % avec un IC à 95 % non ajusté de ( 9,0 %, 3,6 %) et un IC à 95 % de (-10,61 %, -2,02 %) après ajustement pour la multiplicité. La valeur p bilatérale était <0,0001 avec un niveau de signification bilatéral de 0,002.

Le tableau 3 présente les résultats du critère d'évaluation principal dans la population de l'analyse mITT1 pour l'ensemble de données à la fin de l'étude.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez les adultes non hospitalisés atteints de COVID-19, ayant reçu la première dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et n'ayant pas reçu de traitement par anticorps monoclonaux anti-COVID-19 à l'inclusion (population d'analyse mITT1).**

	<b>Paxlovid (N = 1 039)</b>	<b>Placebo (N = 1 046)</b>
Hospitalisation liés à la COVID-19 ou décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au Jour 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Réduction par rapport au placebo <sup>a</sup> [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.

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

La réduction du risque estimée était de -5,8 % avec un IC à 95 % de ( -7,8 %, -3,8 %) chez les participants ayant reçu la première dose dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, et de -5,2 % avec un IC à 95 % de (-7,9 %, -2,5 %) dans la sous-population de mITT1 des participants ayant reçu la première dose > 3 jours après l'apparition des symptômes.

Des résultats cohérents ont été observés dans les populations d'analyse finale mITT et mITT2. Au total, 1 379 sujets ont été inclus dans la population de l'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.

**Tableau 4 : Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au Jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la maladie ; population d'analyses mITT1.**

	<b>PAXLOVID 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Nombre de patients (%)	N = 1,039	N = 1,046
Sérologie négative	n = 487	n = 505
Patients hospitalisés ou décédés <sup>a</sup> (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-10,25 (-13,28, -7,21)	
Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001	
Sérologie positive	n = 540	n = 528
Patients hospitalisés ou décédés <sup>a</sup> (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-1,34 (-2,45, -0,23)	
Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,0180	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée. Tous les participants affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose de l'intervention de

**Tableau 4 :Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu’au Jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru d’évolution vers une forme sévère de la maladie ; population d’analyses mITT1.**

l’étude, qui, à l’inclusion, n’ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonaux thérapeutique contre la COVID-19, et pour lesquels le traitement a débuté  $\leq 5$  jours après l’apparition des symptômes de la COVID-19.

La séropositivité a été définie si les résultats étaient positifs dans le cadre d’un test immunologique sérologique spécifique des anticorps de l’hôte contre les protéines virales S ou N.

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de PF-07321332/ritonavir a été étudiée chez des participants sains.

Le ritonavir est administré avec PF-07321332 en tant que booster pharmacocinétique, ce qui entraîne des concentrations systémiques plus élevées de PF-07321332.

Lors de l’administration de doses répétées de PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg et 500 mg/100 mg deux fois par jour, l’augmentation de l’exposition systémique à l’état d’équilibre semble être moins que proportionnelle à la dose. L’administration de doses multiples pendant 10 jours a permis d’atteindre l’état d’équilibre au Jour 2 avec une accumulation double. Les expositions systémiques au Jour 5 étaient similaires à celles du Jour 10 pour toutes les doses.

#### Absorption

Après l’administration, par voie orale, de 300 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir après une dose unique, la moyenne géométrique de la  $C_{max}$  et de l’ $ASC_{inf}$  de PF-07321332 à l’état d’équilibre était de 2,21  $\mu\text{g}/\text{ml}$  et de 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivement. Le délai médian jusqu’à la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) était de 3,00 heures. La moyenne arithmétique de la demi-vie d’élimination terminale était de 6,1 heures.

Après l’administration, par voie orale, de 300 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir après une dose unique, la moyenne géométrique de la  $C_{max}$  et de l’ $ASC_{inf}$  de ritonavir était de 0,36  $\mu\text{g}/\text{ml}$  et de 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivement. Le délai médian jusqu’à la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) était de 3,98 heures. La moyenne arithmétique de la demi-vie d’élimination terminale était de 6,1 heures.

#### *Effet de l’alimentation sur l’absorption orale*

L’administration d’un repas riche en graisses a augmenté modestement l’exposition à PF-07321332 (augmentation d’environ 15 % de la  $C_{max}$  moyenne et de 1,6 % de l’ $ASC_{dernière}$  moyenne) par rapport

aux conditions de jeûne après l'administration d'une formulation de suspension de PF-07321332 administrée en concomitance avec des comprimés de ritonavir.

### Distribution

La liaison protéique de PF-07321332 dans le plasma humain est d'environ 69 %.

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

### Biotransformation

Des études *in vitro* évaluant PF-07321332 sans ritonavir concomitant suggèrent que PF-07321332 est principalement métabolisé par le CYP3A4. PF-07321332 n'inhibe pas de façon réversible les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. PF-07321332 n'est pas un inducteur ou un substrat d'autres enzymes CYP autres que CYP3A pour laquelle PF-07321332/ritonavir est un inhibiteur. L'administration de PF-07321332 avec du ritonavir inhibe le métabolisme de PF-07321332. Dans le plasma, la seule entité liée au médicament observée était le PF-07321332, sous forme inchangée. Des métabolites oxydatifs mineurs ont été observés dans les fèces et l'urine.

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

De faibles doses de ritonavir ont montré des effets considérables sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase (et d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de la protéase peuvent avoir une influence sur la pharmacocinétique du ritonavir.

### Élimination

La principale voie d'élimination de PF-07321332 lorsqu'il est administré avec le ritonavir est l'excrétion rénale du médicament intact. Environ 49,6 % et 35,3 % de la dose administrée de PF-07321332 300 mg ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. PF-07321332 était l'entité prédominante liée au médicament avec de petites quantités de métabolites provenant de réactions d'hydrolyse dans les excréments. Dans le plasma, la seule entité liée au médicament quantifiable était le PF-07321332, sous forme inchangée.

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

### Populations particulières

La pharmacocinétique de PF-07321332/ritonavir en fonction de l'âge et du sexe n'a pas été évaluée.

#### *Groupes raciaux ou ethniques*

L'exposition systémique chez les participants japonais était numériquement plus faible mais pas cliniquement significativement différente de celle des participants occidentaux.

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Par rapport aux témoins sains sans insuffisance rénale, la  $C_{max}$  et l'ASC de PF-07321332 chez les patients présentant une insuffisance rénale légère étaient respectivement 30 % et 24 % plus élevées, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, 38 % et 87 % plus élevées, et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, 48 % et 204 % plus élevées.

### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Par rapport aux témoins sains sans insuffisance hépatique, la PK de PF-07321332 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée n'a pas été significativement différente. Le rapport de la moyenne géométrique ajustée (IC à 90 %) de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> de PF-07321332 comparant une insuffisance hépatique modérée (test) à une fonction hépatique normale (référence) était de 98,78 % (70,65 % ; 138,12 %) et de 101,96 % (74,20 % ; 140,11 %), respectivement.

PF-07321332/ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

### Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir

Le CYP3A4 a été le principal contributeur au métabolisme oxydatif de PF-07321332, lorsque PF-07321332 a été testé seul dans des microsomes hépatiques humains. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et augmente les concentrations plasmatiques de PF-07321332 et d'autres médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Bien que le ritonavir soit administré en concomitance pour améliorer la pharmacocinétique, il est possible que de puissants inhibiteurs et inducteurs modifient la pharmacocinétique de PF-07321332.

PF-07321332 n'inhibe pas de façon réversible les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Les résultats des études *in vitro* ont montré que PF-07321332 peut être un inducteur de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. La pertinence clinique est inconnue. Selon les données *in vitro*, PF-07321332 a un faible potentiel d'inhibition de BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 et OCT2. PF-07321332 peut potentiellement inhiber MDR1, MATE1, OCT1 et OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de sécurité non clinique n'a été menée avec PF-07321332 en association avec le ritonavir.

#### PF-07321332

Les études de toxicité en administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun danger dû au PF-07321332. Aucun effet toxique n'a été observé dans les études de fertilité et de développement embryo-fœtal chez le rat. Une étude chez la lapine gestante a montré une diminution indésirable du poids corporel du fœtus, en l'absence de toxicité maternelle significative. L'exposition systémique (AUC<sub>24</sub>) chez la lapine à la dose maximale sans effet toxique sur le poids corporel du fœtus a été estimée être environ 3 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose thérapeutique de Paxlovid.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec PF-07321332.

#### Ritonavir

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

étaient réversibles à l'arrêt du ritonavir. L'investigation clinique chez l'être humain n'a révélé aucune altération cliniquement significative des tests de la fonction thyroïdienne.

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### PF-07321332, comprimé pelliculé

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Dioxyde de silicium colloïdal

Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Hydroxypropylméthylcellulose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Polyéthylène glycol (E1521)

Oxyde de fer rouge (E172)

#### Ritonavir, comprimé pelliculé

Noyau du comprimé :

Copovidone

Laurate de sorbitan

Silice colloïdale anhydre (E551)

Hydrogénophosphate de calcium anhydre

Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Polysorbate 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

1 an.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en OPA/Alu/PVC de 30 comprimés.

Paxlovid est conditionné dans des boîtes de 30 comprimés contenant 5 plaquettes de dose quotidienne.

Chaque plaquette quotidienne contient 4 comprimés de PF-07321332 et 2 comprimés de ritonavir (dose du matin et du soir).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/22/1625/001

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

Date de première autorisation : 28 janvier 2022.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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