

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paxlovid 150 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Nirmatrelvir

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

Ritonavir

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

La posologie recommandée est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) et 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) pris ensemble, par voie orale, deux fois par jour pendant 5 jours. Paxlovid doit être administré dès que possible après l'obtention de résultats positifs de tests virologiques de détection directe du SARS-CoV-2 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, même si les symptômes initiaux de la COVID-19 sont légers.

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère de la fonction rénale ($\text{DFGe} \geq 60$ à < 90 mL/min).

Chez les patients présentant une atteinte modérée de la fonction rénale ($\text{DFGe} \geq 30$ à < 60 mL/min), la dose de Paxlovid doit être réduite à nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg (1 comprimé de chaque) deux fois par jour pendant 5 jours. Le comprimé restant de nirmatrelvir doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur (voir rubrique 6.6).

Paxlovid est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ($\text{DFGe} < 30$ mL/min) ou une insuffisance rénale, car la dose appropriée n'a pas encore été déterminée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Déficiência hépatique

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

En l'absence de données de pharmacocinétique ou de sécurité concernant l'utilisation de nirmatrelvir ou de ritonavir chez les sujets présentant une déficiencia hépatique sévère (score de Child-Pugh C), Paxlovid est contre-indiqué chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Traitement concomitant par un schéma contenant du ritonavir ou du cobicistat

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

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

Mode d'administration

Voie orale.

Paxlovid peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers sans les croquer, les casser ou les broyer.

4.3 Contre-indications

Paxlovid est contre-indiqué chez les patients :

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

Paxlovid est également contre-indiqué avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital. Paxlovid est également contre-indiqué avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et qui entraînent des concentrations plasmatiques significativement réduites de nirmatrelvir/ritonavir pouvant être associées à un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle. Les médicaments énumérés dans le tableau 1 et le tableau 2 (rubrique 4.5) constituent un guide et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'être contre-indiqués avec Paxlovid.

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

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
Interactions entraînant des concentrations accrues du médicament concomitant, car Paxlovid inhibe leur voie métabolique du CYP3A4		
Antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant induire une hypotension sévère.
Anti angoreux	Ranolazine	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital.
Agents anticancéreux	Nératinib	Augmentation des concentrations plasmatiques de nératinib pouvant accroître le risque de développer des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, notamment une hépatotoxicité.
	Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax pouvant accroître le risque de développer un syndrome de lyse tumorale lors de l'instauration du traitement et durant la phase d'augmentation graduelle de la dose.
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil,	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques

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

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
	dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine pouvant entraîner des arythmies ou tout autre effet indésirable grave.
Antibiotiques	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir.
Antigoutteux	Colchicine	Augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine pouvant entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et/ou une déficience hépatique.
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole et de terfénadine pouvant entraîner des arythmies graves causées par ces agents.
Antipsychotiques/neuroleptiques	Lurasidone, pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone et pimozide entraînant des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital.
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant conduire à un coma.
Agents anti-hypertrophie bénigne de la prostate	Silodosine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'agent anti-hypertrophie bénigne de la prostate.
Agents cardiovasculaires	Éplérénone, ivabradine	Augmentation des concentrations plasmatiques des agents cardiovasculaires.
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant une toxicité aiguë de l'ergot de seigle, notamment un vasospasme et une ischémie.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, augmentant par conséquent le risque d'arythmies graves causées par cet agent.

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

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
Immunosuppresseurs	Voclosporine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur.
Hypolipémiants		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine entraînant un risque accru de myopathie, notamment de rhabdomyolyse.
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP)	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide.
Antimigraineux	Élétriptan, ubrogépan	Augmentation des concentrations plasmatiques des antimigraineux.
Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes	Finérénone	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes.
Antagonistes des opiacés	Naloxécol	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antagoniste des opiacés.
Inhibiteurs de la PDE5	Avanafil, vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'avanafil et du vardénafil.
	Sildénafil (Revatio®) lorsqu'il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil risquant d'entraîner des troubles visuels, une hypotension, une érection prolongée et une syncope.
Sédatifs/hypnotiques	Triazolam, midazolam administré par voie orale ^a	Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam et de midazolam administré par voie orale pouvant accroître le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire.
Agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A/antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A	Flibansérine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A/antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A.
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine	Tolvaptan	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antagoniste des récepteurs de la vasopressine.
Interactions entraînant des concentrations moindres de nirmatrelvir/ritonavir, car les médicaments concomitants induisent la voie métabolique du CYP3A4 de Paxlovid		

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

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Commentaires cliniques
Anticonvulsivants	Carbamazépine ^a , phénobarbital, phénytoïne, primidone	Diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Agents anticancéreux	Enzalutamide	Diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Antimycobactériens	Rifampicine rifapentine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Potentialisateurs du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose)	Lumacaftor/ivacaftor	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.
Produits de phytothérapie	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir/ritonavir pouvant entraîner une perte de réponse virologique et une résistance potentielle.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Ces interactions peuvent engendrer :

- des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant conduire à des événements sévères, menaçant le pronostic vital ou fatals dus à des expositions plus importantes aux médicaments concomitants ;

- des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante au Paxlovid ;
- une perte de l'effet thérapeutique de Paxlovid et un développement possible de résistance virale.

Des effets indésirables sévères, menaçant le pronostic vital ou fatals dus à des interactions médicamenteuses, ont été rapportés chez des patients traités par Paxlovid.

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

Administration concomitante de Paxlovid et d'inhibiteurs de la calcineurine et d'inhibiteurs de mTOR
La consultation d'un groupe pluridisciplinaire (composé p. ex. de médecins, de spécialistes du traitement immunosuppresseur et/ou de spécialistes en pharmacologie clinique) est nécessaire pour gérer la complexité de cette administration concomitante en surveillant étroitement et régulièrement les concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et en ajustant la dose de l'immunosuppresseur conformément aux directives les plus récentes (voir rubrique 4.5).

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie, de réactions d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves (notamment nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés avec Paxlovid (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une anaphylaxie, arrêter immédiatement Paxlovid et instaurer un traitement approprié et/ou des soins de soutien.

Hépatotoxicité

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

Résistance du VIH

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

Excipients

Les comprimés de nirmatrelvir contiennent du lactose. 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 nirmatrelvir 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 (nirmatrelvir/ritonavir) est un inhibiteur puissant du CYP3A et un inhibiteur du CYP2D6, de la P-gp et de l'OATP1B1. L'administration concomitante de Paxlovid et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6, ou transportés par la P-gp ou l'OATP1B1, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et accroître le risque d'effets indésirables.

Les médicaments qui sont largement métabolisés par le CYP3A et dont le métabolisme de premier passage est élevé semblent être les plus susceptibles de subir d'importantes augmentations d'exposition lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec nirmatrelvir/ritonavir. L'administration concomitante de 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 menaçant le pronostic vital est, par conséquent, contre-indiquée (voir tableau 1, rubrique 4.3).

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

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

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

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

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

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

Classe thérapeutique	Médicament de la classe thérapeutique (modification de l'ASC, modification de la C _{max})	Commentaires cliniques
Antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-1	↑Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère. Ce

	↑Tamsulosine	médicament est donc contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
Dérivés d'amphétamines	↑Méthylphénidate, ↑dexamphétamine	Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations de l'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments et de Paxlovid.
Analgésiques	↑Buprénorphine (57 %, 77 %), ↑norbuprénorphine (33 %, 108 %) ↑Fentanyl ↑hydrocodone, ↑oxycodone, ↑mépéridine ↓Méthadone (36 %, 38 %)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives au sein d'une population de patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes. L'ajustement posologique de la buprénorphine peut donc ne pas s'avérer nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble. Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables (notamment une dépression respiratoire) est recommandée en cas d'administration concomitante de fentanyl, d'hydrocodone, d'oxycodone ou de mépéridine avec Paxlovid. Si une utilisation concomitante avec Paxlovid est nécessaire, envisager une réduction de la dose de l'analgésique narcotique et surveiller étroitement les patients à intervalles fréquents. Se reporter au RCP du médicament concerné pour obtenir des informations supplémentaires. Une augmentation de la dose de méthadone peut s'avérer nécessaire lorsqu'elle est co-administrée avec le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucurono-conjugaison. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse

	↓Morphine	clinique du patient au traitement par méthadone. Les concentrations de morphine peuvent être réduites en raison de l'induction de la glucurono-conjugaison par l'administration concomitante du ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique.
Anti-angoreux	↑Ranolazine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine devraient augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Anti-arythmiques	↑Amiodarone, ↑dronédarone, ↑flécaïnide, ↑propafénone, ↑quinidine ↑Digoxine ↑Disopyramide	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amiodarone, de la dronédarone, de la flécaïnide, de la propafénone et de la quinidine et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine médié par la P-gp par le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique. La prudence est de rigueur et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée pour l'antiarythmique si elle est disponible.
Anti-asthmatiques	↓Théophylline (43 %, 32 %)	Une augmentation de la dose de théophylline peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.
Agents anticancéreux	Enzalutamide ↑Afatinib	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une perte potentielle de la réponse virologique et d'une résistance possible (voir rubrique 4.3). Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) et de l'inhibition aiguë de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} dépend du moment de l'administration du ritonavir. La prudence est de rigueur lors de l'administration d'afatinib avec Paxlovid (se reporter au RCP de l'afatinib).

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

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

		progressive de la dose et qui reçoivent une dose journalière stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP du vénétoclax pour prendre connaissance des instructions relatives à la posologie).
Anticoagulants	↑Apixaban ↑Dabigatran^a (194 %, 233 %) ↑Rivaroxaban (153 %, 53 %) ↑Vorapaxar Warfarine, ↑↓S-warfarine (9 %, 9 %), ↓↔R-warfarine (33 %)	L'association d'inhibiteurs de la P-gp et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente les concentrations sanguines de l'apixaban et accroît le risque de saignements. Les posologies recommandées pour une administration concomitante d'apixaban et de Paxlovid dépendent de la dose d'apixaban. Se reporter au RCP de l'apixaban pour plus d'informations. Augmentation du risque de saignements avec le dabigatran. Selon l'indication du dabigatran et la fonction rénale, réduire la dose de dabigatran ou éviter une utilisation concomitante. Se reporter au RCP du dabigatran pour obtenir davantage d'informations. 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 un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de ritonavir n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban. Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. L'administration concomitante de vorapaxar et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter au RCP du vorapaxar). L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des concentrations de R-warfarine tandis que l'on observe un léger effet pharmacocinétique sur la S-warfarine en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. Une diminution des concentrations de R-warfarine pouvant entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est recommandé de

		surveiller les paramètres d'anticoagulation lorsque la warfarine et le ritonavir sont co-administrés.
Anticonvulsivants	Carbamazépine^a, Phénobarbital, phénytoïne, primidone ↓Divalproex, ↓lamotrigine	La carbamazépine est un inducteur puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir et au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de carbamazépine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une perte potentielle de la réponse virologique et d'une résistance possible (voir rubrique 4.3) Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique induit l'oxydation par le CYP2C9 et la glucurono-conjugaison et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés avec du ritonavir.
Antidépresseurs	↑Amitriptyline, ↑fluoxétine, ↑imipramine, ↑nortriptyline, ↑paroxétine, ↑sertraline ↑Désipramine (145 %, 22 %)	Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de doses antirétrovirales de ritonavir. L'ASC et la C_{max} du métabolite 2-hydroxy ont diminué, respectivement, de 15 % et de 67 %. Une réduction de la posologie de la désipramine est recommandée quand elle est co-administrée avec le ritonavir.
Antifongiques	↑Kétoconazole (3,4 fois, 55 %)	Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. En raison d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée en cas

	↑Itraconazole ↓Voriconazole (39 %, 24 %)	d'administration concomitante avec le ritonavir. Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante d'itraconazole et de ritonavir. L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir (utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique) doit être évitée, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Antigoutteux	↑Colchicine	Les concentrations de colchicine devraient augmenter en cas d'administration concomitante de ritonavir. Des interactions médicamenteuses menaçant le pronostic vital et fatales ont été signalées chez des patients traités par colchicine et ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp). L'utilisation concomitante de colchicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antihistaminiques	↑Fexofénadine ↑Loratadine	Le ritonavir est susceptible de modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est administré comme potentialisateur pharmacocinétique, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine. Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de loratadine et de ritonavir.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	↑Atazanavir (86 %, 11 fois) ↑Darunavir (14 fois)	Le ritonavir augmente les concentrations sériques d'atazanavir du fait de l'inhibition du CYP3A4. Les médecins doivent se reporter au RCP de l'atazanavir pour obtenir davantage d'informations. Le ritonavir augmente les concentrations sériques de darunavir du fait de l'inhibition

		du CYP3A. Le darunavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Se reporter au RCP du darunavir pour obtenir davantage d'informations.
Médicaments anti-VIH	↑Éfavirenz (21 %) ↑Maraviroc (161 %, 28 %) ↓Zidovudine (25 %, ND)	Une fréquence plus élevée des effets indésirables (p. ex., étourdissements, nausées, paresthésie) et des anomalies des analyses biologiques (taux d'enzymes hépatiques élevés) a été observée en cas d'administration concomitante d'éfavirenz et de ritonavir. Le ritonavir augmente les concentrations sériques du maraviroc du fait de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir afin d'augmenter l'exposition au maraviroc. Se reporter au RCP du maraviroc pour obtenir davantage d'informations. Le ritonavir peut induire la glucurono-conjugaison de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire.
Anti-infectieux	↓Atovaquone ↑Clarithromycine (77 %, 31 %) ↓Métabolite 14-OH-clarithromycine (100 %, 99 %)	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique induit la glucurono-conjugaison, ce qui devrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone. Une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. En raison de l'importante fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour ne doivent pas être co-administrées avec le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique. Chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée : chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min,

	Délamanid	la dose doit être réduite de 50 %, chez les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min, la dose doit être réduite de 75 %. Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des volontaires sains ayant reçu du délamanid (100 mg deux fois par jour) et du lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) pendant 14 jours, une augmentation de 30 % de l'exposition au métabolite DM-6705 du délamanid a été observée. Compte tenu du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à DM-6705, si l'administration concomitante de délamanid et de ritonavir est jugée nécessaire, une surveillance très fréquente de l'électrocardiogramme est recommandée pendant toute la durée du traitement par délamanid (voir rubrique 4.4 et le RCP du délamanid).
	↑Érythromycine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques d'érythromycine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas de co-administration d'érythromycine et de ritonavir.
	↑Acide fusidique	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	Sulfaméthoxazole/triméthoprim	Aucune modification de la posologie de sulfaméthoxazole/triméthoprim ne devrait être nécessaire pendant un traitement concomitant par ritonavir.
Antimycobactérien	↑Bédaquiline	Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le ritonavir seul. En raison du risque d'événements indésirables liés à la bédaquiline, l'administration concomitante avec le ritonavir doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, l'administration concomitante de bédaquiline et de ritonavir doit être

	↑Rifabutine (4 fois, 2,5 fois) ↑Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine (38 fois, 16 fois) Rifampicine, rifapentine	effectuée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et des transaminases est recommandée (voir le RCP de la bédaquiline). En raison de l'importante augmentation de l'ASC de la rifabutine, une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg trois fois par semaine peut être indiquée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. La rifampicine et la rifapentine sont des inducteurs puissants du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au nirmatrelvir/ritonavir et un risque de perte de réponse virologique. L'utilisation concomitante de la rifampicine ou de la rifapentine avec Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiparasitaire	↓Albendazole	Une diminution significative des concentrations plasmatiques d'albendazole et de son métabolite actif peut survenir en raison d'une induction par le ritonavir, ce qui pourrait réduire l'efficacité de l'albendazole. Une surveillance clinique de la réponse thérapeutique et, si nécessaire, un ajustement de la posologie de l'albendazole sont recommandés pendant le traitement par Paxlovid ainsi qu'après son arrêt.
Antipsychotiques	↑Lurasidone, ↑pimozide ↑Quétiapine ↑Clozapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lurasidone et de pimozide devraient augmenter. L'administration concomitante avec la lurasidone et le pimozide 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 est susceptible d'augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3). Si une administration concomitante est nécessaire, envisager de réduire la dose de clozapine et surveiller l'apparition d'effets indésirables.

	↑Halopéridol, ↑rispéridone, ↑thioridazine	Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de doses antirétrovirales de ritonavir.
Agents anti-hypertrophie bénigne de la prostate	↑Silodosine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension orthostatique (voir rubrique 4.3).
Antagonistes calciques	↑Amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifédipine, ↑vérapamil	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques des antagonistes calciques. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments et du ritonavir.
Agents cardiovasculaires	↑Éplérénone	L'administration concomitante avec l'éplérénone est contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.3)
	↑Ivabradine	L'administration concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque de bradycardie ou de troubles de la conduction (voir rubrique 4.3)
	↑Aliskirène, ↑ticagrélor, ↑vorapaxar	Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
	↓Clopidogrel	L'administration concomitante est susceptible d'entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel.
	↑Cilostazol	Un ajustement de la posologie du cilostazol est recommandé. Se reporter au RCP du cilostazol pour obtenir plus d'informations.
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A	↑Bétaméthasone, ↑budésônide, ↑ciclésônide, ↑fluticasone, ↑méthylprednisolone, ↑mométasone, ↑triamcinolone	L'administration concomitante avec des corticostéroïdes (toutes voies d'administration) dont les expositions sont significativement accrues par les inhibiteurs puissants du CYP3A peut

	↑Dexaméthasone	augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Cependant, le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne associé à une utilisation de courte durée d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est faible. Envisager l'utilisation d'autres corticostéroïdes, notamment la béclo méthasone et la prednisone. Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la dexaméthasone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de la dexaméthasone et du ritonavir.
Corticostéroïdes	↑Prednisolone (28 %, 9 %)	Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite de la prednisolone a augmenté respectivement de 37 et 28 % après 4 et 14 jours d'administration de ritonavir.
Potentialisateurs du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose)	Lumacaftor/ivacaftor ↑Ivacaftor, ↑élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ↑tezacaftor/ivacaftor	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une perte potentielle de réponse virologique et d'une résistance possible (voir rubrique 4.3). Réduire la posologie en cas d'administration concomitante avec Paxlovid. Se reporter au RCP du médicament concerné pour obtenir des informations supplémentaires.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)	↑Saxagliptine	Un ajustement posologique de la saxagliptine est recommandé. Se reporter au RCP de la saxagliptine pour obtenir des informations supplémentaires.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	↑Bosentan	L'administration concomitante de bosentan et de ritonavir peut augmenter la C _{max} et l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre.
Dérivés de l'ergot de seigle	↑Dihydroergotamine, ↑ergonovine, ↑ergotamine, ↑méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de

		seigle et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiviraux à action directe contre le VHC	↑Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de Paxlovid doit être évitée en raison d'un risque accru d'élévations de l'ALT associées à une exposition accrue au glécaprévir.
Produits de phytothérapie	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une perte potentielle de réponse virologique et d'une résistance possible (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑Lovastatine, ↑simvastatine ↑Atorvastatine, ↑rosuvastatine ↑Fluvastatine, ↑pravastatine	Des concentrations accrues de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients aux myopathies, notamment une rhabdomyolyse, l'association de ces médicaments et du ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Arrêter l'utilisation de la lovastatine et de la simvastatine au moins 12 heures avant l'instauration de Paxlovid, pendant les 5 jours du traitement par Paxlovid et pendant 5 jours après la fin du traitement par Paxlovid. Envisager une interruption temporaire de l'atorvastatine et de la rosuvastatine pendant le traitement par Paxlovid. Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'atorvastatine et la rosuvastatine avant le traitement ou après la fin du traitement par Paxlovid. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.
Contraceptifs hormonaux	↓Éthinylestradiol (40 %, 32 %)	En raison de la diminution des concentrations d'éthinylestradiol, des méthodes de contraception dites de barrière ou d'autres méthodes non hormonales doivent être envisagées pendant les 5 jours du traitement par Paxlovid et jusqu'à un cycle menstruel après l'arrêt de Paxlovid. Le ritonavir est susceptible de modifier le profil de saignement utérin et de réduire

		l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol.
Immunosuppresseurs	↑Voclosporine Inhibiteurs de la calcineurine : ↑ciclosporine, ↑tacrolimus Inhibiteurs de mTOR : ↑évérolimus, ↑sirolimus	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de néphrotoxicité aiguë et/ou chronique (voir rubrique 4.3) Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la calcineurine et d'inhibiteurs de mTOR pendant le traitement par Paxlovid. Un ajustement de la dose de l'immunosuppresseur et une surveillance étroite et régulière des concentrations de l'immunosuppresseur et des effets indésirables associés à l'immunosuppresseur sont recommandés pendant et après le traitement par Paxlovid. Se reporter au RCP de l'immunosuppresseur et aux dernières directives pour obtenir plus d'informations et consulter un groupe pluridisciplinaire d'experts (voir rubrique 4.4).
Inhibiteurs de JAK (Janus kinases)	↑Tofacitinib ↑Upadacitinib	Un ajustement de la dose de tofacitinib est recommandé. Se reporter au RCP du tofacitinib pour obtenir des informations supplémentaires. Les recommandations posologiques pour l'administration concomitante de l'upadacitinib et de Paxlovid dépendent de l'indication de l'upadacitinib. Se reporter au RCP de l'upadacitinib pour obtenir des informations supplémentaires.
Agonistes bêta-adrénergiques à action prolongée	↑Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et devrait donc entraîner une augmentation notable des concentrations plasmatiques du salmétérol. Par conséquent, il convient d'éviter une utilisation concomitante avec Paxlovid.
Inhibiteurs de la MTTP (<i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , protéine microsomale de transfert des triglycérides)	↑Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants entraînant une augmentation d'environ 27 fois. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lomitapide devraient augmenter. L'utilisation concomitante de Paxlovid et du lomitapide est contre-indiquée en raison du risque d'hépatotoxicité et d'effets indésirables

		gastro-intestinaux (voir le RCP du lomitapide) (voir rubrique 4.3).
Antimigraineux	↑Élétriptan	L'administration concomitante d'élétriptan est contre-indiquée pendant au moins 72 heures après la fin de l'administration de Paxlovid en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (voir rubrique 4.3).
	↑Ubrogépan	L'administration concomitante d'ubrogépan et de Paxlovid est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.3).
	↑Rimégépan	Éviter l'utilisation concomitante avec Paxlovid.
Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes	↑Finérénone	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'hyponatrémie (voir rubrique 4.3).
Antagonistes des récepteurs muscariniques	↑Darifénacine	La dose quotidienne de darifénacine ne doit pas dépasser 7,5 mg en cas d'administration concomitante avec Paxlovid. Se reporter au RCP de la darifénacine pour obtenir des informations supplémentaires.
Agents neuropsychiatriques	↑Suvorexant	Éviter l'utilisation concomitante du suvorexant et de Paxlovid.
	↑Aripiprazole, ↑brexpiprazole, ↑cariprazine, ↑ilopéridone, ↑lumatéperone, ↑pimavansérine	Un ajustement posologique de l'aripiprazole, du brexpiprazole, de la cariprazine, de l'ilopéridone, de la lumatéperone et de la pimavansérine est recommandé. Se reporter au RCP du médicament concerné pour obtenir des informations supplémentaires.

Antagonistes des opiacés	↑Naloxéfol	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de symptômes du sevrage des opioïdes (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la PDE5 (traitements de la dysfonction érectile)	↑Avanafil (13 fois, 2,4 fois) ↑Sildénafil (11 fois, 4 fois), ↑tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardénafil (49 fois, 13 fois)	L'utilisation concomitante d'avanafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), aucun schéma posologique sûr et efficace de l'avanafil n'ayant été établi. Un ajustement posologique est recommandé pour l'utilisation du sildénafil ou du tadalafil avec Paxlovid. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante de sildénafil ou de tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile et du ritonavir administré en tant que médicament antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique et la surveillance de l'apparition d'effets indésirables doit être renforcée. Les doses de sildénafil ne doivent dépasser 25 mg en 48 h et les doses de tadalafil doivent être réduites à un maximum de 10 mg toutes les 72 h. Se reporter au RCP du médicament concerné pour obtenir des informations supplémentaires. L'utilisation concomitante de vardénafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la PDE5 (traitements de l'hypertension pulmonaire)	↑Sildénafil (Revatio®)	L'administration concomitante de sildénafil et de Paxlovid est contre-indiquée en raison du risque d'événements indésirables associés au sildénafil, notamment les anomalies visuelles, l'hypotension, une érection prolongée et la syncope (voir rubrique 4.3)

	↑Tadalafil (Adcirca®)	Éviter l'utilisation concomitante du tadalafil et de Paxlovid.
Stimulateurs de la sGC (traitements de l'hypertension pulmonaire)	↑Riociguat	Un ajustement posologique est recommandé pour le riociguat. Se reporter au RCP du riociguat pour obtenir des informations supplémentaires.
Sédatifs/hypnotiques	↑Midazolam par voie orale (1 430 %, 368 %) et parentérale ^a	Le midazolam est largement métabolisé par le CYP3A4. Son administration concomitante avec Paxlovid peut provoquer une augmentation importante de la concentration de midazolam. Les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées s'il est administré par voie orale. Paxlovid ne doit donc pas être administré de façon concomitante avec le midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3) et la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale. Les données concernant l'utilisation concomitante du midazolam par voie parentérale et d'autres inhibiteurs de protéase suggèrent une augmentation possible d'un facteur 3 ou 4 des concentrations plasmatiques de midazolam. L'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale doit se faire en service de soins intensifs ou dans un cadre similaire garantissant une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Il convient d'envisager un ajustement posologique du midazolam, particulièrement en cas d'administration de plusieurs doses de midazolam.
	↑Triazolam (> 20 fois, 87 %)	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↑Alprazolam (2,5 fois, ↔)	Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. La prudence est de rigueur au cours des premiers jours en cas d'administration concomitante d'alprazolam et de ritonavir administré en tant que médicament

	↑Buspirone, ↑clonazépam, ↑clorazépate, ↑diazépam, ↑estazolam, ↑flurazépam ↑Zolpidem (28 %, 22 %)	antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique, avant l'apparition de l'induction du métabolisme de l'alprazolam . Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la buspirone, du clonazépam, du clorazépate, du diazépam, de l'estazolam et du flurazépam. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour ces médicaments en cas d'administration concomitante avec Paxlovid et une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante avec Paxlovid. L'administration concomitante de zolpidem et de ritonavir est possible en surveillant attentivement tout effet sédatif excessif.
Agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A/antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A	↑Flibansérine	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension, de syncope et de dépression du SNC (voir rubrique 4.3)
Sevrage tabagique	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir devrait diminuer les concentrations de bupropion. On pense que ces effets représentent une induction du métabolisme du bupropion. Toutefois, comme il a également été démontré que le ritonavir inhibait le CYP2B6 <i>in vitro</i>, il convient de ne pas dépasser la dose recommandée de bupropion. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, aucune interaction significative avec le bupropion après l'administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours) n'a été observée, ce qui suggère que les diminutions des concentrations de bupropion ont pu survenir plusieurs jours

		après le début de l'administration concomitante de ritonavir.
Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine	Des cas indiquant une interaction possible entre des produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine ont été rapportés après la commercialisation. Il convient de surveiller la thyroïdostimuline (TSH) chez les patients traités par lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine	↑Tolvaptan	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de déshydratation, d'hypovolémie et d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.3)

Abréviations : ALT = alanine aminotransférase ; ASC = aire sous la courbe ; C_{max} = concentrations maximales.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les données sur l'utilisation de Paxlovid chez la femme enceinte permettant d'informer sur le risque d'effets indésirables de ce médicament sur le développement sont limitées. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Paxlovid.

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

Grossesse

Les données sur l'utilisation de Paxlovid chez la femme enceinte sont limitées. Paxlovid ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

Les données chez l'animal portant sur le nirmatrelvir ont montré une toxicité pour le développement chez le lapin (poids plus faible des fœtus) mais pas chez le rat. Aucun effet lié au nirmatrelvir n'a été observé sur la morphologie du fœtus ou sur la viabilité embryofœtale, quelle qu'ait été la dose testée dans les études de toxicité pour le développement embryofœtal chez le rat ou le lapin. Une étude de développement pré et post-natal n'a fait apparaître aucun effet indésirable lié au nirmatrelvir chez le rat (voir rubrique 5.3).

Un grand nombre (6 100 naissances vivantes) de femmes enceintes ont été exposées au ritonavir pendant leur grossesse, parmi lesquelles 2 800 naissances vivantes ont été exposées au cours du premier trimestre. Ces données font largement référence à des expositions où le ritonavir a été utilisé dans le cadre d'une association thérapeutique et non pas aux doses thérapeutiques, mais à des doses plus faibles en tant que potentialisateur pharmacocinétique pour d'autres inhibiteurs de protéase. Ces doses étaient similaires à la dose de ritonavir utilisée dans le cadre de l'association nirmatrelvir/ritonavir. Ces données n'indiquent aucune augmentation du taux de malformations

congénitales par rapport aux taux observés dans les systèmes de surveillance des malformations congénitales au sein de la population. Des études portant sur le ritonavir, effectuées chez l'animal, ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Lors d'une étude pharmacocinétique clinique, 8 femmes allaitantes en bonne santé, étant à 12 semaines post-partum minimum, ont reçu 3 doses (à l'état d'équilibre) de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir. Le nirmatrelvir et le ritonavir ont été excrétés dans le lait maternel en petites quantités, avec un rapport ASC lait/plasma de 0,26 et 0,07, respectivement. La dose journalière moyenne (plage) estimée pour le nourrisson (en supposant une consommation moyenne de lait de 150 mL/kg/jour) a été de 1,8 % (1,3 à 2,5 %) et de 0,2 % (0,1 à 0,3 %) de la dose maternelle.

Il n'existe pas de données sur les effets du nirmatrelvir ou 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. Il convient d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Paxlovid et pendant 48 heures après la dernière dose de Paxlovid.

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Paxlovid reposait sur les données de trois essais randomisés de phase II/III, contrôlés par placebo menés chez des participants adultes non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire (voir rubrique 5.1).

- L'étude C4671005 (EPIC-HR) et l'étude C4671002 (EPIC-SR) ont évalué Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) administré toutes les 12 heures pendant 5 jours chez des participants symptomatiques pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire. Les participants devaient présenter une COVID-19 légère à modérée à l'inclusion.
- L'étude C4671006 (EPIC-PEP) a évalué Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) administré toutes les 12 heures pendant 5 ou 10 jours à des contacts intrafamiliaux asymptomatiques d'une personne chez qui on a récemment diagnostiqué une infection par le SARS-CoV-2. Les participants devaient avoir un résultat négatif au test de détection du SARS-CoV-2 à l'inclusion.

Dans l'ensemble des trois études, 3 515 participants ont reçu une dose de Paxlovid et 2 585 participants ont reçu une dose de placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence

≥ 1 % dans le groupe Paxlovid et survenant à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo) ont été la dysgueusie (5,9 % et 0,4 %, respectivement) et la diarrhée (2,9 % et 1,9 %, respectivement).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables indiqués dans le tableau 3 sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables avec Paxlovid

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
	Rare	Anaphylaxie*
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie, céphalée
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées*
	Peu fréquent	Vomissement, douleur abdominale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Nécrolyse épidermique toxique*, syndrome de Stevens-Johnson*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise*

*Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la commercialisation.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le portail de signalement Coronavirus Yellow Card <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/> ou recherchez MHRA Yellow Card dans le Google Play ou l'Apple App Store.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase, code ATC : J05AE30.

Mécanisme d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (M^{pro}), également appelée protéase de type 3C (3CL^{pro}) ou protéase nsp5. L'inhibition de la M^{pro} du SARS-CoV-2 rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiniques, ce qui permet d'empêcher la réplication virale.

Le ritonavir n'est pas actif contre la M^{pro} du SARS-CoV-2. Il inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui augmente les concentrations plasmatiques de nirmatrelvir.

Activité antivirale

Activité antivirale in vitro

Le nirmatrelvir a présenté une activité antivirale contre l'infection par le SARS-CoV-2 dans des cellules épithéliales bronchiques humaines normales différenciées (dNHBE), une lignée de cellules primaires épithéliales bronchiques humaines (valeur de la CE₅₀ de 61,80 nM et valeur de la CE₉₀ de 181 nM) après 3 jours d'exposition.

L'activité antivirale du nirmatrelvir contre les sous-variants Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 et XBB.1.5 a été évaluée sur des cellules Vero E6-TMPRSS2 en présence d'un inhibiteur de la P-gp. Le nirmatrelvir a présenté une valeur médiane de la CE₅₀ de 73 nM (intervalle : 39 à 146 nM) contre ces sous-variants Omicron, ce qui correspond à un facteur de variation de la CE₅₀ ≤ 1,5 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

En outre, l'activité antivirale du nirmatrelvir contre les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Lambda, Mu et Omicron BA.1 du SARS-CoV-2 a été évaluée sur des cellules Vero E6 déficientes en P-gp (P-gp knock-out). Le nirmatrelvir a présenté une valeur médiane de la CE₅₀ de 25 nM (intervalle : 16 à 141 nM). Le variant Bêta était le variant testé le moins sensible, avec un facteur de variation de la CE₅₀ de 3,7 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020. Les autres variants présentaient des facteurs de variation de la CE₅₀ ≤ 1,1 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

Résistance antivirale en culture cellulaire et en analyses biochimiques

Des résidus de la M^{pro} du SARS-CoV-2 potentiellement associés à une résistance au nirmatrelvir ont été identifiés à l'aide de diverses méthodes, notamment la sélection de souches résistantes du SARS-CoV-2, l'analyse de virus recombinants du SARS-CoV-2 contenant des substitutions de la M^{pro} et des analyses biochimiques ayant porté sur une M^{pro} recombinante du SARS-CoV-2 contenant des substitutions d'acides aminés. Le tableau 4 présente les substitutions de la M^{pro} et les combinaisons de ces substitutions observées dans des virus du SARS-CoV-2 sélectionnés par le nirmatrelvir en culture cellulaire. Les substitutions uniques de la M^{pro} sont listées qu'elles soient survenues seules ou en association avec d'autres substitutions de la M^{pro}. Il convient de noter que les substitutions S301P et T304I de la M^{pro} chevauchent les positions P6 et P3 du site de clivage nsp5/nsp6 situé à l'extrémité C-terminale de la M^{pro}. Les substitutions identifiées à d'autres sites de clivage de la M^{pro} n'ont pas été associées à une résistance au nirmatrelvir en culture cellulaire. La signification clinique de ces substitutions est inconnue.

Tableau 4 : Substitutions d'acides aminés de la M^{pro} du SARS-CoV-2 sélectionnées par le nirmatrelvir en culture cellulaire

Substitution unique (facteur de variation de la valeur de la CE ₅₀)	T21I (1,1-4,6), L50F (1,5-4,2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (4,1), S144A (2,2-5,3), C160F (ND), E166A (3,3), E166V (25-288), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0,9-1,7), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5,9), S301P (ND) et T304I (1,4-5,5).
≥ 2 substitutions (facteur de variation de la valeur de la CE ₅₀)	T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3,1), T21I+T304I (3,0-7,9), L50F+E166V (34-175), 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).
--	--

Abréviations : ND = données non disponibles (la substitution est apparue lors de la sélection de souches résistantes au nirmatrelvir, mais n'a pas été testée pour la détermination de la CE₅₀ dans un essai antiviral).

Dans une analyse biochimique portant sur une M^{pro} recombinante du SARS-CoV-2 contenant des substitutions d'acides aminés, les substitutions suivantes de la M^{pro} ont entraîné une réduction ≥ 3 fois de l'activité du nirmatrelvir (variation du facteur basée sur les valeurs de Ki) : Y54A (25), F140A (21), F140L (7,6), F140S (230), G143S (3,6), S144A (46), S144E (480), S144T (170), H164N (6,7), E166A (35), E166G (6,2), E166V (7 700), P168del (9,3), H172Y (250), A173S (4,1), A173V (16), R188G (38), Q192L (29), Q192P (7,8) et V297A (3,0). En outre, les combinaisons suivantes des substitutions de la M^{pro} ont entraîné une réduction ≥ 3 fois de l'activité du nirmatrelvir : T21I+S144A (20), T21I+E166V (11 000), T21I+A173V (15), L50F+E166V (4 500), E55L+S144A (56), T135I+T304I (5,1), F140L+A173V (95), S144A+T304I (28), E166V+L232R (5 700), P168del+A173V (170), H172Y+P252L (180), A173V+T304I (28), T21I+S144A+T304I (51), T21I+A173V+T304I (55), L50F+E166A+L167F (180), T21I+L50F+A193P+S301P (7,3), L50F+F140L+L167F+T304I (190) et T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28). Les substitutions et combinaisons de substitutions suivantes sont apparues en culture cellulaire, mais ont entraîné une réduction de l'activité du nirmatrelvir < 3 fois dans les essais biochimiques : T21I (1,6), L50F (0,2), P108S (2,9), T135I (2,2), C160F (0,6), L167F (0,9), T169I (1,4), V186A (0,8), A191V (0,8), A193P (0,9), P252L (0,9), S301P (0,2), T304I (1,0), T21I+T304I (1,8) et L50F+T304I (1,3). La signification clinique de ces substitutions est inconnue.

La plupart des substitutions uniques et certaines des substitutions doubles d'acides aminés de la M^{pro}, identifiées qui réduisent la sensibilité du SARS-CoV-2 au nirmatrelvir, ont entraîné une variation de la CE₅₀ < 5 fois par rapport au virus SARS-CoV-2 de type sauvage dans une analyse de l'activité antivirale en culture cellulaire. Le virus contenant la substitution E166V présente la réduction la plus importante de la sensibilité au nirmatrelvir et semble présenter un défaut de réplication, car il n'a pu être généré ou n'a produit qu'un titre viral très bas⁴². De manière générale, les substitutions triples et certaines substitutions doubles de la M^{pro} ont entraîné des variations de la CE₅₀ > 5 fois par rapport à celle du type sauvage. La signification clinique reste à préciser, en particulier dans le contexte d'une forte exposition clinique au nirmatrelvir ($\geq 5 \times \text{CE}_{90}$). À ce jour, ces substitutions n'ont pas été identifiées comme apparues sous traitement et associées à une hospitalisation ou à un décès dans les études EPIC-HR ou EPIC-SR.

Les substitutions apparues sous traitement ont été évaluées chez les participants des essais cliniques EPIC-HR/SR pour lesquels les données de séquençage étaient disponibles à la fois à l'inclusion et lors d'une visite post-inclusion (n = 907 participants traités par Paxlovid, n = 946 participants sous placebo). Les modifications des acides aminés de la M^{pro} du SARS-CoV-2 ont été considérées comme des substitutions apparues sous traitement par Paxlovid si elles étaient absentes à l'inclusion, survenaient à la même position des acides aminés chez au moins 3 participants traités par Paxlovid et étaient $\geq 2,5$ fois plus fréquentes chez les participants traités par Paxlovid que chez ceux recevant le placebo après administration. Les substitutions suivantes de la M^{pro} apparues sous traitement par Paxlovid ont été observées : T98I/R/del (n = 4), E166V (n = 3) et W207L/R/del (n = 4). Au niveau des sites de clivage de la M^{pro}, les substitutions suivantes sont également apparues sous traitement par Paxlovid : A5328S/V (n = 7) et S6799A/P/Y (n = 4). Ces substitutions au niveau des sites de clivage n'étaient pas associées à la présence concomitante de substitutions spécifiques de la M^{pro}. Aucune des substitutions apparues sous traitement mentionnées ci-dessus, que ce soit au niveau de la M^{pro} ou des sites de clivage de la M^{pro}, n'a été observée chez les participants traités par Paxlovid ayant été hospitalisés. La signification clinique de ces substitutions est donc inconnue.

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

Rebond de la charge virale

Après le traitement, des augmentations des taux d’ARN du SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasaux (c’est-à-dire un rebond de l’ARN viral) ont été observées aux jours 10 et/ou au jour 14 chez un sous-groupe de participants traités par Paxlovid ou ayant reçu un placebo dans les études EPIC-HR et EPIC-SR, indépendamment de la présence de symptômes de la COVID-19. La fréquence de détection d’un rebond de l’ARN viral nasal après traitement a varié selon les paramètres d’analyse, mais a généralement été comparable entre les groupes Paxlovid et placebo. Un pourcentage similaire, voire inférieur, de participants sous placebo, comparativement à ceux sous Paxlovid, a présenté des résultats d’ARN viral nasal inférieurs à la limite inférieure de quantification (LLOQ) à tous les points d’évaluation de l’étude, à la fois pendant la période de traitement et celle post-traitement.

Le rebond de l’ARN viral après traitement n’était pas associé au critère primaire d’évaluation clinique, à savoir l’hospitalisation liée à la COVID-19 ou le décès, toutes causes confondues, dans les 28 jours suivant un traitement unique de 5 jours par Paxlovid. La pertinence clinique de l’augmentation post-traitement de l’ARN viral après le traitement par Paxlovid ou par placebo est inconnue.

Les études EPIC-HR et EPIC-SR n’étaient pas conçues pour évaluer le rebond des symptômes lié à l’ARN viral, et la majorité des épisodes de rebond des symptômes sont survenus après le jour 14 (dernier jour des évaluations de routine des taux d’ARN du SARS-CoV-2). La fréquence de rebond des symptômes jusqu’au jour 28 était similaire dans les groupes Paxlovid et placebo, indépendamment des résultats de l’évaluation du taux d’ARN viral.

Résistance croisée

Une résistance croisée n’est pas attendue entre le nirmatrelvir et le remdésivir ou tout autre agent anti-SARS-CoV-2 ayant un mécanisme d’action différent (c’est-à-dire qui ne sont pas des inhibiteurs de la M^{pro}).

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À une concentration plasmatique maximale (C_{max}) 3 fois supérieure à celle observée à l’état d’équilibre à la dose recommandée, le nirmatrelvir n’entraîne pas d’allongement de l’intervalle QTc cliniquement significatif.

Effets sur les taux d’ARN viral

Les variations des taux d’ARN viral dans les prélèvements nasopharyngés entre la valeur initiale et celle au jour 5 par rapport au placebo, sont présentées par étude dans le tableau 5.

Tableau 5 :Analyse de la variation entre la valeur initiale et celle au jour 5 en log₁₀ (taux d’ARN viral, copies/mL) ; EPIC-HR, EPIC-SR et EPIC-PEP (population d’analyse mITT1)

	EPIC-HR (mITT1 ^a)		EPIC-SR (mITT1 ^b)		EPIC-PEP (mITT1 ^c)	
	Paxlovid	Placebo	Paxlovid	Placebo	Paxlovid	Placebo

Variant préoccupant (VoC) primaire^d	Delta (99 %)		Delta (79 %) Omicron (19 %)		Omicron (82 %) Delta (18 %)	
Valeur initiale	n = 764	n = 784	n = 542	n = 514	n = 86 ^e	n = 29
Médiane	6,075	5,990	6,615	6,430	4,330	4,930
Moyenne (ET)	5,780 (2,077)	5,617 (2,143)	6,214 (1,794)	6,045 (1,862)	4,647 (1,780)	4,837 (1,577)
Jour 5	n = 676	n = 683	n = 498	n = 473	n = 84	n = 28
Variation médiane par rapport à la valeur initiale	-2,990	-2,160	-3,680	-2,630	-3,020	-1,895
Réduction médiane par rapport au placebo	-0,830		-1,050		-1,125	
Variation ajustée par rapport à la valeur initiale, moyenne (IC à 95 %)	-3,087 (-3,219 ; -2,955)	-2,310 (-2,439 ; -2,180)	-3,419 (-3,584 ; -3,253)	-2,551 (-2,723 ; -2,378)	-3,279 (-3,795 ; -2,762)	-1,715 (-2,524 ; -0,906)
Réduction Moyenne par rapport au placebo, moyenne (IC à 95 %)	-0,777 (-0,937 ; -0,617)		-0,868 (-1,073 ; -0,663)		-1,564 (-2,418 ; -0,710)	
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		0,0004	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; COVID-19 = maladie à coronavirus 2019 ; AcM = anticorps monoclonal ; mITT = population en intention de traiter modifiée ; RT-PCR = amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse ; ET = écart-type ; VoC = variant préoccupant.

- Tous les participants traités présentant des symptômes depuis ≤ 5 jours et qui, à l'inclusion, n'ont pas et ne devaient pas recevoir de traitement par anticorps monoclonal anti-COVID-19.
- Tous les participants traités ayant eu au moins une visite post-inclusion jusqu'au jour 28 ; 57 % de ces participants étaient vaccinés contre la COVID-19 à l'inclusion.
- Tous les participants traités avec un résultat RT-PCR positif à l'inclusion.
- Le pourcentage de lignage VoC se rapporte à l'ensemble des populations étudiées dans les études EPIC-HR et EPIC-SR, et aux participants infectés par la COVID-19 dans les populations mITT et mITT1 de l'étude EPIC-PEP.
- Les participants ayant reçu Paxlovid pendant 5 ou 10 jours sont regroupés.

Le degré de réduction des taux d'ARN viral par rapport au placebo après 5 jours de traitement par Paxlovid était similaire entre les différentes études, y compris celles incluant des participants non vaccinés (EPIC-HR) et celles incluant à la fois des participants vaccinés et non vaccinés (EPIC-SR et EPIC-PEP).

Effet sur les lipides

Les variations des concentrations en lipides observées dans le groupe traité par nirmatrelvir/ritonavir n'étaient pas statistiquement différentes de celles observées dans le groupe placebo/ritonavir, selon une analyse exploratoire des lipides menée chez des participants sains dans des cohortes à doses multiples croissantes. Dans ces cohortes, les participants ont été randomisés pour recevoir soit des

doses croissantes (75, 250 et 500 mg) de nirmatrelvir (n = 4 par cohorte), soit un placebo (n = 2 par cohorte), en association avec du ritonavir 100 mg, deux fois par jour pendant 10 jours.

Chez les participants ayant reçu le placebo/ritonavir deux fois par jour, une augmentation modérée du cholestérol total ($\leq 27,2$ mg/dL), du cholestérol LDL ($\leq 23,2$ mg/dL), des triglycérides ($\leq 64,3$ mg/dL), ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL (≤ 4 mg/dL) ont été observées. La signification clinique de ces variations dans le cadre d'un traitement de courte durée est inconnue.

Efficacité clinique

Efficacité chez les participants à haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19 (EPIC-HR)

L'efficacité de Paxlovid repose sur l'analyse finale de l'étude EPIC-HR, une étude de phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo menée chez des participants adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire. Les participants dont les symptômes de COVID-19 étaient apparus depuis ≤ 5 jours ont été inclus dans l'étude. Les participants ont été randomisés (1:1) afin de recevoir Paxlovid (nirmatrelvir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg) ou le placebo par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Les personnes ayant des antécédents d'infection par la COVID-19 ou ayant été vaccinées ont été exclues de l'étude. Le critère primaire d'efficacité était la proportion de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou de décès, toutes causes confondues, jusqu'au jour 28. L'analyse a été menée sur la population d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) (tous les participants traités dont les symptômes étaient apparus depuis ≤ 3 jours et qui n'avaient pas reçu ni ne devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonal [AcM] thérapeutique anti-COVID-19 à l'inclusion), la population mITT1 (tous les participants traités dont les symptômes étaient apparus depuis ≤ 5 jours et qui n'avaient pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19 à l'inclusion) et la population mITT2 (tous les participants traités dont les symptômes étaient apparus depuis ≤ 5 jours). Les critères secondaires d'efficacité étaient les évaluations des hospitalisations dues à la COVID-19 ou des décès, toutes causes confondues, jusqu'au jour 28 dans la population d'analyse mITT1.

Au total, 2 113 participants ont été randomisés pour recevoir soit Paxlovid, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 45 ans ; 51 % étaient de sexe masculin ; 71 % étaient blancs, 4 % étaient noirs ou afro-américains, 15 % étaient asiatiques et 41 % étaient hispaniques ou latinos ; 67 % des participants ont vu leurs symptômes apparaître ≤ 3 jours avant l'instauration du traitement de l'étude ; 49 % des participants étaient séronégatifs à l'inclusion. Les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés étaient un IMC ≥ 25 kg/m² (1 692 participants [80,1 %]), le tabagisme (826 participants [39,1 %]), l'hypertension (671 participants [31,8 %]), l'âge ≥ 60 ans (438 participants [20,7 %]) et le diabète sucré (228 participants [10,8 %]). Les autres facteurs de risque étaient les suivants : affection cardiovasculaire (87 participants [4,1 %]), maladie rénale chronique (12 participants [0,6 %]), maladie pulmonaire chronique (100 participants [4,7 %]), immunosuppression (13 participants [0,6 %]), cancer (114 participants [0,5 %]), troubles neurologiques du développement (3 participants [0,1 %]), infection par le VIH (1 participant [$< 0,1$ %]) et dépendance à un dispositif médical (7 participants [0,3 %]). La charge virale moyenne (ET) initiale était de 4,71 log₁₀ copies/mL (2,89) ; 27 % des participants présentaient une charge virale initiale ≥ 7 log₁₀ copies/mL ; 6 % des participants avaient reçu ou devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19 au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses en mITT et mITT1.

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

Le tableau 6 présente les résultats relatifs au critère primaire dans la population d'analyse mITT1. Pour ce critère primaire, la réduction du risque relatif observée dans la population mITT1 pour Paxlovid par rapport au placebo était de 86 % (IC à 95 % : 72 % à 93 %). La détermination du critère primaire d'efficacité repose sur une analyse intermédiaire programmée portant sur 754 participants de la population mITT. La réduction du risque estimée était de -6,5 % (IC à 95 % : -9,3 % à -3,7 %), avec une valeur p bilatérale < 0,0001.

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

	Paxlovid (N = 977)	Placebo (N = 989)
Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès, toutes causes confondues, jusqu'au jour 28		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Réduction par rapport au placebo ^a [IC à 95 %], %	-5,64 (-7,31 ; -3,97)	
Valeur p	< 0,0001	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'à la semaine 24, %	0	15 (1,5 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; COVID-19 = maladie à coronavirus 2019 ; AcM = anticorps monoclonal ; mITT1 = population en intention de traiter modifiée 1 (tous les participants randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, avec au moins une visite post-inclusion jusqu'au jour 28, n'ayant pas reçu ni ne devant recevoir de traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19 à l'inclusion, et ayant été traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19).

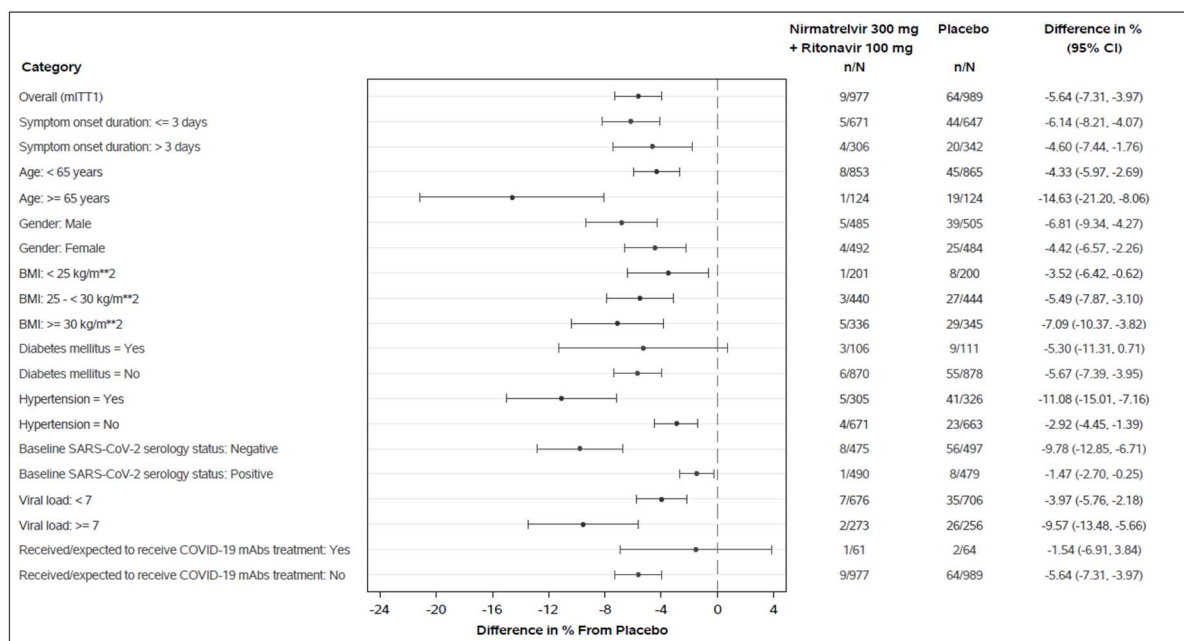
- a. La proportion cumulée estimée de participants hospitalisés ou décédés au jour 28 a été calculée pour chaque groupe de traitement selon la méthode de Kaplan-Meier. Les participants sans statut connu d'hospitalisation ou de décès au jour 28 ont été censurés à la date d'arrêt de l'étude.

Jusqu'à la semaine 24, aucun décès n'a été rapporté dans le groupe Paxlovid, contre 15 décès dans le groupe placebo. Les proportions de participants ayant interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable ont été de 2,0 % dans le groupe Paxlovid et de 4,3 % dans le groupe placebo.

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

Des tendances similaires ont été observées dans les différents sous-groupes de participants (voir figure 1).

Figure 1 : Adultes atteints de la COVID-19 traités 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



Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; COVID-19 = maladie à coronavirus 2019 ; AcM = anticorps monoclonal ; mITT1 = population en intention de traiter modifiée 1 (tous les participants randomisés dans le cadre de l'étude, ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, avec au moins une visite post-inclusion jusqu'au jour 28, n'ayant pas reçu ni ne devant recevoir un traitement par AcM thérapeutique anti-COVID-19 à l'inclusion, et traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19) ; N = nombre de participants dans la catégorie considérée de la population d'analyse ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

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

La séropositivité était définie par un résultat positif à l'un ou l'autre des tests suivants : Elecsys anti-SARS-CoV-2 S ou Elecsys SARS-CoV-2 (N).

La différence entre les proportions dans les deux groupes de traitement ainsi les intervalles de confiance à 95 % correspondants, calculé selon l'approximation normale des données, sont présentés.

Efficacité chez les participants vaccinés présentant au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19 (EPIC-SR)

EPIC-SR était une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des participants adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmé par des tests en laboratoire. Les participants éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus, avec des symptômes de la COVID-19 apparus depuis ≤ 5 jours, et un risque standard d'évolution vers une forme sévère de la maladie. L'étude incluait soit des participants non vaccinés sans facteur de risque, soit des participants complètement vaccinés présentant au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (tel que défini dans la section EPIC-HR ci-dessus, et conformément aux réglementations et pratiques locales). Au total, 1 296 participants ont été randomisés (1:1) pour recevoir Paxlovid ou un placebo, par voie orale, toutes les 12 heures pendant 5 jours. Parmi eux, 57 % étaient vaccinés à l'inclusion.

Les analyses d'efficacité présentées ci-dessous sont basées sur les participants vaccinés présentant au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Chez ces participants, le tableau 7 présente les résultats concernant la proportion de participants ayant été hospitalisés en lien avec la COVID-19 ou décédés, toutes causes confondues, jusqu'au jour 28 (critère d'évaluation secondaire de l'étude EPIC-SR). La réduction du risque relatif observée dans la population mITT1

pour Paxlovid par rapport au placebo était de 58 %. Ce résultat n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez des adultes vaccinés non hospitalisés présentant au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 et traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (population d'analyse mITT1)

	Paxlovid (n = 317)	Placebo (n = 314)
Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues jusqu'au jour 28		
n (%)	3 (0,9 %)	7 (2,2 %)
Réduction par rapport au placebo ^a (IC à 95 %), %	-1,292 (-3,255 ; 0,671)	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 28, %	0	1 (0,3 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; COVID-19 = maladie à coronavirus 2019 ; mITT1 = population en intention de traiter modifiée 1 (tous les participants randomisés dans l'étude, ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et au moins une visite post-inclusion jusqu'au jour 28).

- a. La proportion cumulée estimée de participants hospitalisés ou décédés au jour 28 a été calculée pour chaque groupe de traitement selon la méthode de Kaplan-Meier. Les participants sans statut connu d'hospitalisation ou de décès au jour 28 ont été censurés à la date d'arrêt de l'étude.

Prophylaxie post-exposition (EPIC-PEP)

EPIC-PEP était une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, à double placebo, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité de Paxlovid (administré pendant 5 jours ou 10 jours) en prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez des contacts intrafamiliaux de personnes symptomatiques infectées par le SARS-CoV-2. Les participants éligibles étaient des adultes asymptomatiques âgés de 18 ans ou plus, avec un résultat négatif au SARS-CoV-2 à la sélection, et vivant dans le même foyer qu'une personne symptomatique chez qui une infection par le SARS-CoV-2 a été récemment diagnostiquée. Au total, 2 736 participants ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir soit Paxlovid par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours, soit Paxlovid par voie orale toutes les 12 heures pendant 10 jours, soit un placebo.

Par rapport au placebo, les schémas Paxlovid de 5 jours et 10 jours ont entraîné une réduction du risque relatif de 30 % et 36 %, respectivement, du risque de développer une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 confirmée par amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse (RT-PCR) ou par un test antigénique rapide (RAT) dans un contexte de contact intrafamilial ; ces résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique. Dans une analyse *post hoc*, le risque de développer une infection par le SARS-CoV-2 symptomatique ou asymptomatique confirmée a été réduit respectivement de 31 % et 35 % avec les schémas Paxlovid de 5 jours et 10 jours, par rapport au placebo (voir tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité concernant les infections symptomatiques confirmées par RT-PCR ou test antigénique rapide (RAT), et les infections symptomatiques ou asymptomatiques confirmées par RT-PCR ou RAT chez les participants exposés au SARS-CoV-2 par contact intrafamilial (population d'analyse mITT)

SARS-CoV-2 par contact intrahospitalier (population d'analyse mP1)			
	Paxlovid		Placebo (N = 840)
	5 jours (N = 844)	10 jours (N = 830)	
Infection symptomatique par le SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou RAT jusqu'au jour 14			
n (%)	22 (2,6 %)	20 (2,4 %)	33 (3,9 %)

Tableau 8 : Résultats d'efficacité concernant les infections symptomatiques confirmées par RT-PCR ou test antigénique rapide (RAT), et les infections symptomatiques ou asymptomatiques confirmées par RT-PCR ou RAT chez les participants exposés au SARS-CoV-2 par contact intrafamilial (population d'analyse mITT)

Réduction du risque relatif par rapport au placebo (IC à 95 %)	0,298 (-0,167 ; 0,578)	0,355 (-0,115 ; 0,627)	
Valeur p	0,1722	0,1163	
Infection symptomatique ou asymptomatique par le SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou RAT jusqu'au jour 14 ^a			
n (%)	39 (4,6 %)	36 (4,3 %)	59 (7,0 %)
Réduction du risque relatif par rapport au placebo (IC à 95 %)	0.305 (-0,006 ; 0,520)	0.347 (0,044 ; 0,554)	
Valeur p	0,0535	0,0284	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT = tous les participants randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant un résultat RT-PCR négatif à l'inclusion ; RAT = test antigénique rapide ; RT-PCR = amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

a. Analyse *post hoc*.

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Lors de l'administration d'une dose unique de nirmatrelvir 250 mg/ritonavir 100 mg à des participants sains à jeun, la moyenne géométrique (CV en %) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'heure de la dernière mesure (ASC_{last}) a été, respectivement, de 2,88 µg/mL (25 %) et de 27,6 µg*h/mL (13 %). Lors de l'administration de doses répétées de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, et 500 mg/100 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition systémique à l'état d'équilibre semble être moins que proportionnelle à la dose. L'administration de doses multiples sur une période de 10 jours a permis d'atteindre l'état d'équilibre au jour 2 avec une accumulation multipliée par deux environ. Les expositions systémiques au jour 5 ont été similaires à celles du jour 10 pour l'ensemble des doses. Les expositions simulées en administration répétée de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg

deux fois par jour chez des participants adultes de l'étude EPIC-HR ont indiqué une ASC_{tau} moyenne de 30,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, une C_{max} moyenne de 3,43 $\mu\text{g/mL}$ et une C_{min} moyenne de 1,57 $\mu\text{g/mL}$.

Absorption

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

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

Effet de la nourriture sur l'absorption orale

L'administration avec un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition au nirmatrelvir (augmentation d'environ 61 % de la C_{max} moyenne et de 20% de l' ASC_{last} moyenne) par rapport à des conditions de jeûne après l'administration de comprimés de nirmatrelvir 300 mg (2 x 150 mg)/ritonavir 100 mg.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

Élimination

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

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

Populations spécifiques

Âge et sexe

Une analyse de population PK a montré que l'âge et le sexe n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique de nirmatrelvir/ritonavir.

Groupes raciaux ou ethniques

L'exposition systémique chez les participants japonais était numériquement plus faible, mais pas significativement différente de celle des participants occidentaux sur le plan clinique. Une analyse de population PK a montré que l'origine ethnique n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir.

Patients avec atteinte de la fonction rénale

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

Patients avec déficience hépatique

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

Le nirmatrelvir/ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une déficience hépatique sévère.

Études d'interactions réalisées avec nirmatrelvir/ritonavir

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

Études d'interactions réalisées avec le nirmatrelvir

Les données *in vitro* indiquent que le nirmatrelvir est un substrat de la MDR1 humaine (P-gp) et du CYP3A4, mais n'est pas un substrat des transporteurs humains BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1 ni des OATP 1B1, 1B3, 2B1 ou 4C1.

Le nirmatrelvir n'inhibe pas de façon réversible les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*, aux concentrations cliniquement pertinentes. Le nirmatrelvir peut inhiber de façon réversible et dépendante du temps le CYP3A4, ainsi qu'inhiber les MDR1 (P-gp) et OATP 1B1.

Le nirmatrelvir n'induit aucun CYP aux concentrations cliniquement pertinentes.

Études d'interactions réalisées avec le ritonavir

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

Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et, dans une moindre mesure, du CYP2D6. Il semble également induire les CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6, ainsi que d'autres enzymes, y compris des enzymes de type glucuronosyltransférase.

Les effets de l'administration concomitante de Paxlovid et d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A) et de carbamazépine (inducteur du CYP3A) sur l'ASC et la $C_{\max}$ du nirmatrelvir sont récapitulés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Effets des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir

Médicament co-administré	Dose (schéma)		N	Rapport en pourcentage des paramètres PK du nirmatrelvir ^a (IC à 90 %) ; aucun effet = 100	
	Médicament co-administré	nirmatrelvir/ ritonavir		$C_{\max}$	ASC ^b
Carbamazépine ^c	300 mg deux fois par jour (16 doses)	300 mg/100 mg une fois par jour (2 doses)	10	56,82 (47,04 ; 68,62)	44,50 (33,77 ; 58,65)
itraconazole	200 mg une fois par jour (8 doses)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses)	11	118,57 (112,50 ; 124,97)	138,82 (129,25 ; 149,11)

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

IC = intervalle de confiance ; $C_{\max}$ = concentrations plasmatiques maximales observées ;

PK = pharmacocinétique.

- Rapport en pourcentage du test (c.-à-d. carbamazépine ou itraconazole en association avec nirmatrelvir/ritonavir)/référence (c.-à-d. nirmatrelvir/ritonavir seul).
- Pour la carbamazépine, $ASC = ASC_{inf}$, pour l'itraconazole, $ASC = ASC_{tau}$.
- Carbamazépine augmentée jusqu'à 300 mg deux fois par jour du jour 8 au jour 15 (p. ex., 100 mg deux fois par jour du jour 1 au jour 3 et 200 mg deux fois par jour du jour 4 au jour 7).

Les effets de l'administration concomitante de Paxlovid et de midazolam par voie orale (substrat du CYP3A4) ou de dabigatran (substrat de la P-gp) sur l'ASC et la C_{max} du midazolam et du dabigatran, respectivement, sont récapitulés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Effet du nirmatrelvir/ritonavir sur la pharmacocinétique du médicament co-administré

Médicament co-administré	Dose (schéma)		N	Rapport en pourcentage ^a du test/référence des moyennes géométriques (IC à 90 %) ; aucun effet = 100	
	Médicament co-administré	nirmatrelvir/ritonavir		C_{max}	ASC ^b
midazolam ^c (par voie orale)	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (9 doses) ^b	10	368,33 (318,91 ; 425,41)	1 430,02 (1 204,54 ; 1 697,71)
dabigatran ^c	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg deux fois par jour (4 doses) ^b	24	233,06 (172,14 ; 315,54)	194,47 (155,29 ; 243,55)

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

IC = intervalle de confiance ; C_{max} = concentrations plasmatiques maximales; P-gp = glycoprotéine P.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Des études de toxicité par administration répétée de nirmatrelvir d'une durée allant jusqu'à 1 mois menées chez le rat et le singe n'ont révélé aucun effet néfaste.

Des études de toxicité par administration répétée de ritonavir menées chez l'animal ont identifié les organes cibles majeurs comme étant le foie, la rétine, la glande thyroïde et le rein. Les modifications hépatiques concernaient les éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnés d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire rétinien et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans l'ensemble des études menées chez les rongeurs avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez le chien. Des données ultrastructurales indiquent que ces modifications rétiniennes pourraient être secondaires à une

phospholipidose. Les essais cliniques n'ont toutefois révélé aucune preuve de modifications oculaires induites par le médicament chez l'homme. Toutes les modifications de la thyroïde se sont révélées réversibles dès l'arrêt du ritonavir. La recherche clinique chez l'homme n'a révélé aucune altération cliniquement significative des tests de la fonction thyroïdienne.

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

Carcinogénèse

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

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

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

Mutagenèse

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

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

Le ritonavir ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, notamment le test de mutation inverse bactérienne d'Ames réalisé avec *S. typhimurium* et *E. coli*, le test sur les lymphomes murins, le test du micronoyau chez la souris et les tests d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains.

Toxicité sur la reproduction

Nirmatrelvir

Dans une étude portant sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le nirmatrelvir a été administré à des rats, mâles et femelles, par gavage, à des doses de 60, 200 ou 1 000 mg/kg/jour, une fois par jour, en commençant 14 jours avant l'accouplement, pendant toute la durée de la phase d'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation (JG) pour les femelles et pour un total de 32 doses chez les mâles. Aucun effet sur la fertilité, la performance reproductive ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui représente une exposition clinique 5 fois supérieure à celle observée à la dose approuvée de Paxlovid.

Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal (EFD) ont été menées chez des rates et des lapines gestantes ayant reçu des doses orales de nirmatrelvir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour durant l'organogenèse (du jour de gestation (JG) 6 au JG 17 chez les rates et du JG 7 au JG 19 chez les lapines). Aucun effet significatif sur le développement n'a été observé dans l'étude EFD menée chez le rat. À la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour, l'exposition systémique au nirmatrelvir (ASC_{0-24h}) chez le rat était environ 9 fois supérieure à l'exposition observée chez l'homme à la dose approuvée de Paxlovid. Dans l'étude EFD menée chez le lapin, une diminution du poids corporel fœtal (réduction de 9 %) a été observée à la dose de 1 000 mg/kg/jour, en l'absence de signes significatifs de toxicité maternelle. À la dose de 1 000 mg/kg/jour, l'exposition systémique (ASC_{0-24h}) chez le lapin était environ 11 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose approuvée de Paxlovid. Aucune autre

toxicité pour le développement significative (malformations ou létalité embryo-fœtale) n'a été observée jusqu'à la dose maximale testée de 1 000 mg/kg/jour. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez le lapin à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à une exposition systémique (ASC_{0-24h}) environ 3 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose approuvée de Paxlovid.

Dans l'étude du développement pré- et postnatal, une diminution du poids corporel (jusqu'à 8 %) a été observée chez la descendance de rates gestantes ayant reçu du nirmatrelvir à des expositions systémiques maternelles (ASC_{0-24h}) environ 9 fois supérieures à l'exposition clinique humaine à la dose approuvée de Paxlovid. Aucune modification du poids corporel de la descendance n'a été observée à une exposition systémique maternelle environ 6 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose approuvée de Paxlovid.

Ritonavir

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

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates (aux doses de 0, 15, 35 et 75 mg/kg/jour) et à des lapines (aux doses de 0, 25, 50 et 110 mg/kg/jour) gestantes, pendant l'organogenèse (du JG 6 au JG 17 chez les rates et du JG 6 au JG 19 chez les lapines). Aucun signe de tératogénicité due au ritonavir n'a été observé chez les rats et les lapins à des expositions systémiques (ASC) 5 fois supérieures (rats) ou 8 fois supérieures (lapins) à celles observées chez l'homme à la dose approuvée de Paxlovid. Une augmentation des incidences de résorptions précoces, de retards d'ossification et de variations de développement, ainsi qu'une diminution du poids corporel des fœtus a été observée chez le rat en présence d'une toxicité maternelle, à des expositions systémiques environ 10 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose approuvée de Paxlovid. Chez les lapins, des résorptions, une diminution de la taille des portées et une diminution du poids des fœtus ont été observées à des doses toxiques pour la mère, à des expositions systémiques supérieures à 8 fois celles observées chez l'homme à la dose approuvée de Paxlovid. Dans une étude portant sur le développement pré- et postnatal chez les rats, l'administration de 0, 15, 35 et 60 mg/kg/jour de ritonavir du JG 6 au jour 20 postnatal n'a entraîné aucune toxicité pour le développement, à des expositions systémiques au ritonavir supérieures à 10 fois celles observées chez l'homme à la dose approuvée de Paxlovid.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nirmatrelvir

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Dioxyde de silice colloïdale

Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Oxyde de fer rouge (E172)

Ritonavir

Noyau du comprimé :

Copovidone

Laurate de sorbitane

Silice colloïdale anhydre (E551)

Hydrogénophosphate de calcium

Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Paxlovid est conditionné dans des boîtes contenant 5 plaquettes alvéolées en OPA/aluminium/PVC correspondant chacune à une dose quotidienne, soit au total 30 comprimés.

Chaque plaquette alvéolée quotidienne contient 4 comprimés de nirmatrelvir et 2 comprimés de ritonavir.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

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

PLGB 00057/1710

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

Date de première autorisation : 31 décembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2025

Réf. : PX 23_1