

Ceci est une recommandation d'utilisation de Pfizer AG (non autorisée par Swissmedic) destinée au personnel médical concernant Paxlovid™ (nirmatrelvir [PF-07321332]/ritonavir), qui n'a pas encore été évalué par Swissmedic et n'est donc pas encore autorisé par Swissmedic. En vertu de l'art. 21 al. 1 de l'ordonnance 3 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (COVID-19), les médicaments destinés au traitement de la COVID-19 peuvent être mis sur le marché directement après le dépôt de la demande auprès de Swissmedic. Cela vaut pour la durée de l'évaluation par Swissmedic et jusqu'à la décision d'autoriser ou non la mise sur le marché.

Actualisé par Pfizer AG le 15.02.2022.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

Paxlovid™

Composition

Principes actifs

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

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidine-3-yl)éthyl)-3-((2S)-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)butanoyl)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide); ritonavirum.

Excipients

PF-07321332

Lactosum monohydricum (185 mg), cellulolum microcristallinum, carmellosum natricum, silica colloidalis, natrii stearyl is fumaras, hypromellosum, titanii dioxidum, macrogolum, ferrum oxydatum rubrum.

Ritonavir

Copovidonum, sorbitani laureas, silica colloidalis anhydrica, calcii hydrogenophosphas anhydricus, natrii stearyl is fumaras, hypromellosum, titanii dioxidum, macrogolum, hydroxypropylcellulosum, talcum, polysorbatum 80.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

PF-07321332

Comprimé pelliculé.

1 comprimé pelliculé de PF-07321332 contient 150 mg de PF-07321332.

Comprimé rose, ovale, d'environ 17.6 mm de long et 8.6 mm de large, comportant la mention «PFE» gravée sur une face et la mention «3CL» gravée sur l'autre face.

Teneur totale en sodium par comprimé pelliculé: 0.99 mg.

Ritonavir

Comprimé pelliculé.

1 comprimé pelliculé de ritonavir contient 100 mg de ritonavir.

Comprimé blanc à blanc cassé, en forme de gélule, d'environ 17.1 mm de long et 9.1 mm de large, comportant la mention «H» gravée sur une face et la mention «R9» gravée sur l'autre face.

Indications/Possibilités d'emploi

Paxlovid est utilisé dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (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 «Efficacité clinique»).

Posologie/Mode d'emploi

Les emballages de Paxlovid contiennent des comprimés pelliculés de PF-07321332 et de ritonavir.

La carte blister quotidienne est séparée en deux parties, chacune contenant deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, ce qui correspond à l'administration quotidienne à la dose standard.

Posologie usuelle

La posologie recommandée est de 300 mg de PF-07321332 (deux comprimés de 150 mg chacun) et 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) à prendre ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant une période de 5 jours.

Paxlovid doit être administré dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il est recommandé de terminer le traitement complet de 5 jours,

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

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

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

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).

Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la dose de Paxlovid doit être réduite à 150 mg de PF-07321332 et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une surexposition (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement).

Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [DFGe < 30 ml/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse] (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée

La carte blister quotidienne est séparée en deux parties, chacune contenant deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, ce qui correspond à l'administration quotidienne à la dose standard. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée doivent être alertés sur le fait qu'un seul comprimé de PF-07321332 doit être pris avec le comprimé de ritonavir, et ce, toutes les 12 heures.

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité pour les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans ne sont pas établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients présentant d'autres maladies sous-jacentes

Traitement simultané contenant du ritonavir ou du cobicistat

Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est nécessaire.

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

Mode d'administration

Voie orale.

PF-07321332 doit être administré en même temps que le ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement administré en même temps que le ritonavir, les taux plasmatiques de PF-07321332 en résultant seront insuffisants pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Paxlovid peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, car aucune donnée n'est actuellement disponible à ce sujet.

Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés sous «Composition».

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

Médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques significativement réduites de PF-07321332/ritonavir peuvent être associées à un risque de perte de réponse virologique et de développement d'une résistance.

Le traitement par Paxlovid ne peut pas être débuté immédiatement après l'arrêt de l'un des médicaments suivants en raison de la disparition retardée de leur effet inducteur sur le CYP3A qui a été récemment arrêté (voir «Interactions»).

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

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

- Antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques: alfuzosine
- Analgésiques: péthidine, piroxicam, propoxyphène*
- Antiangineux: ranolazine
- Anticancéreux: nératinib, vénétoclax
- Antiarythmiques: amiodarone, bépridil*, dronedarone, encainide*, flécaïnide*, propafénone*, quinidine*
- Antibiotiques: acide fusidique, rifampicine
- Anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Antigoutteux: colchicine
- Antihistaminiques: astémizole*, terfénadine*
- Antipsychotiques/neuroleptiques: lurasidone, clozapine, pimozide*, quétiapine
- Dérivés de l'ergot de seigle: dihydroergotamine*, ergométrine*, ergotamine, méthylergométrine
- Agents de la motilité gastro-intestinale: cisapride*
- Préparation à base de plantes: millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Agents hypolipémiants:
 - o Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: lovastatine*, simvastatine
 - o Inhibiteurs de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP): lomitapide*
- Inhibiteurs du PDE5: avanafil, sildénafil, vardénafil
- Sédatifs/hypnotiques: clorazépate*, diazépam, estazolam*, flurazépam, midazolam oral et triazolam oral

* non autorisés en Suisse

Mises en garde et précautions

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

L'instauration d'un 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'administration de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut respectivement augmenter ou diminuer la concentration de Paxlovid.

Ces interactions peuvent conduire à:

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

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

Les médicaments dont l'utilisation concomitante avec PF-07321332/ritonavir est contre-indiquée ou conduit à des interactions significatives figurent dans le Tableau 1 (voir «Interactions»). Il faut tenir compte des interactions potentielles avec d'autres médicaments avant et pendant le traitement par Paxlovid. L'administration concomitante d'autres médicaments doit être examinée pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants.

Insuffisance rénale sévère

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

Insuffisance hépatique sévère

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

Hépatotoxicité

Des cas d'élévations des transaminases hépatiques, d'hépatite et d'ictère cliniques sont survenus chez des patients traités par le ritonavir. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration de Paxlovid à des patients présentant des maladies hépatiques préexistantes, des anomalies des enzymes hépatiques ou une hépatite.

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

Risque de développement d'une résistance du VIH-1

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

Excipients revêtant un intérêt particulier

Les comprimés pelliculés de PF-07321332 contiennent l'excipient lactose monohydraté. 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 devraient pas prendre ce médicament.

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

Interactions

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

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

L'administration concomitante d'autres substrats du CYP3A4 (voir Tableau 1) pouvant entraîner des interactions potentiellement significatives ne doit être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

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

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

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

Les médicaments énumérés dans le Tableau 1 sont donnés à titre indicatif. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de tous les médicaments contre-indiqués ou susceptibles d'interagir avec PF-07321332/ritonavir.

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

| <i>Classe des médicaments</i> | <i>Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max})</i> | <i>Commentaire</i> |
|--|--|--|
| Antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques | ↑Alfuzosine | Une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine peut entraîner une hypotension sévère et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Dérivés d'amphétamine | ↑Amphétamine | Le ritonavir, dosé comme pour le traitement antirétroviral, est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Paxlovid. |
| Analgésiques | ↑Buprénorphine (57%, 77%), ↑Norbuprénorphine (33%, 108%) ↑Péthidine, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphène* ↑Fentanyl | L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opioïdes. L'adaptation de la dose de buprénorphine peut donc ne pas être nécessaire lorsque les deux principes actifs sont administrés ensemble. L'augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, de piroxicam et de propoxyphène peut entraîner une dépression respiratoire grave ou des anomalies hématologiques et est par conséquent contre-indiquée (voir «Contre-indications») Le ritonavir, administré comme booster pharmacocinétique, inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques du fentanyl. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables (notamment une |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|------------------------|--|--|
| | <p>↓Méthadone (36%, 38%)</p> <p>↓Morphine</p> | <p>dépression respiratoire) est recommandée lorsque le fentanyl est administré de façon concomitante avec le ritonavir.</p> <p>Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec du ritonavir administré comme booster pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucuronidation. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse clinique du patient au traitement par la méthadone.</p> <p>Les taux de morphine peuvent être diminués en raison de l'induction de la glucuronidation par l'administration concomitante de ritonavir comme booster pharmacocinétique.</p> |
| Agent antiangineux | ↑Ranolazine | En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, une augmentation de la concentration de ranolazine est attendue. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Antiarythmiques | <p>↑Amiodarone, ↑Bépridil*, ↑Dronédarone, ↑Encaïnide*, ↑Flécaïnide*, ↑Propafénone*, ↑Quinidine*</p> <p>↑Digoxine</p> | <p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine dépendant de la P-gp par le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique.</p> |
| Antiasthmatiques | ↓Théophylline (43%, 32%) | Une augmentation de la dose de théophylline peut être nécessaire en cas de co-administration avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2. |
| Agents anticancéreux | <p>↑Afatinib</p> <p>↑Abémaciclib</p> | <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de l'inhibition aiguë de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} dépend du moment de l'administration du ritonavir. La prudence est de mise lors de l'administration d'afatinib avec Paxlovid (voir l'information professionnelle de l'afatinib). Surveiller les effets indésirables liés à l'afatinib.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. La co-</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|--|---|
| | <p>↑Apalutamide</p> <p>↑Céritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristine, ↑Vinblastine</p> <p>↑Encorafénib</p> <p>↑Fostamatinib</p> | <p>administration d'abémaciclib et de Paxlovid doit être évitée. Si la co-administration d'abémaciclib et de Paxlovid est jugée inévitable, il faut tenir compte des recommandations en matière d'ajustement posologique de l'information professionnelle de l'abémaciclib. Surveiller les effets indésirables liés à l'abémaciclib.</p> <p>L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. De plus, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec l'apalutamide n'est pas recommandée.</p> <p>La concentration sérique de céritinib peut être augmentée en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La prudence est de mise lors de l'administration du céritinib avec Paxlovid. Se reporter à l'information professionnelle du céritinib pour les recommandations en matière d'ajustement posologique. Surveiller les effets indésirables liés au céritinib.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence des événements indésirables.</p> <p>Les concentrations sériques d'encorafénib peuvent être augmentées en cas de co-administration avec le ritonavir, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, y compris le risque d'événements indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. La co-administration d'encorafénib et de ritonavir doit être évitée. Si le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter des problèmes de sécurité.</p> <p>La co-administration de fostamatinib et de ritonavir peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib et entraîner des événements indésirables dose-dépendants, tels qu'une</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|------------------------|--|---|
| | <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Nélatinib</p> <p>↑Vénétoclax</p> | <p>hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou une diarrhée. Se reporter à l'information produit du fostamatinib pour les recommandations en matière de réduction de la dose si de tels événements se produisent.</p> <p>Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de toxicité, y compris un risque de syndrome de lyse tumorale. La co-administration d'ibrutinib et de ritonavir doit être évitée. Si le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, la dose d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg et le patient doit être surveillé étroitement en vue de détecter des problèmes de toxicité.</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'utilisation concomitante du nélatinib et de Paxlovid est contre-indiquée en raison de réactions potentielles graves et/ou engageant le pronostic vital, y compris une hépatotoxicité (voir «Contre-indications»).</p> <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, ce qui entraîne un risque accru de syndrome de lyse tumorale à l'instauration de la dose et pendant la phase d'augmentation graduelle de la dose. Le vénétoclax est par conséquent contre-indiqué (voir «Contre-indications» et l'information professionnelle du vénétoclax). Pour les patients ayant terminé la phase d'augmentation graduelle de la dose et recevant une dose quotidienne constante de vénétoclax, la dose de vénétoclax doit être réduite d'au moins 75% en cas de traitement simultané par des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter à l'information professionnelle du vénétoclax pour les instructions posologiques).</p> |
| Anticoagulants | ↑Rivaroxaban (153%, 53%) | L'inhibition du CYP3A et de la P-gp entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation du ritonavir n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban. |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|------------------------|---|---|
| | <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarine, ↑↓S-warfarine (9%, 9%), ↓↔R-warfarine (33%)</p> | <p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. La co-administration de vorapaxar et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter à l'information produit du vorapaxar).</p> <p>L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des taux de R-warfarine, tandis qu'un faible effet pharmacocinétique est noté sur la S-warfarine lorsqu'elle est co-administrée avec le ritonavir. La diminution des taux de R-warfarine peut entraîner une réduction de l'anticoagulation. Il est donc recommandé de surveiller les paramètres d'anticoagulation lorsque la warfarine est co-administrée avec le ritonavir.</p> |
| Anticonvulsivants | <p>Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne</p> <p>↓Divalproex, ↓Lamotrigine, ↓Phénytoïne</p> | <p>La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs puissants du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition à PF-07321332 et au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne et de Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>Le ritonavir, administré comme booster pharmacocinétique, induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les taux sériques de ritonavir.</p> |
| Antidépresseurs | <p>↑Amitriptyline, ↑Fluoxétine, ↑Imipramine, ↑Nortriptyline, ↑Paroxétine, ↑Sertraline</p> <p>↑Désipramine (145%, 22%)</p> | <p>Le ritonavir, administré comme agent antirétroviral, est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir (voir «Interactions»).</p> <p>L'ASC et la C_{max} du métabolite 2-hydroxy ont diminué de 15% et 67%, respectivement. Une réduction de la dose</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|---|--|
| | | de désipramine est recommandée en cas de co-administration avec le ritonavir. |
| Antigoutteux | ↑Colchicine | Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations de colchicine en cas de co-administration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportées chez des patients traités par la colchicine et le ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp). L'utilisation concomitante de colchicine et de Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Antihistaminiques | ↑Asthémizole* ↑Terfénadine* ↑Fexofénadine ↑Loratadine | <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine. Ainsi, le risque d'arythmies sévères liées à ces principes actifs est accru; l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>Le ritonavir peut modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est administré comme booster pharmacocinétique, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de fexofénadine.</p> <p>Le ritonavir, administré comme booster pharmacocinétique, inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la loratadine est co-administrée avec le ritonavir.</p> |
| Anti-infectieux | ↑Rifabutine (4 fois, 2.5 fois) ↑Métabolite 25-O-désacétyl de la rifabutine (38 fois, 16 fois) ↓Voriconazole (39%, 24%) ↑Kétoconazole (3.4 fois, 55%) | <p>En raison de la forte 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 de co-administration avec le ritonavir comme booster pharmacocinétique.</p> <p>La co-administration de voriconazole et de ritonavir dosé comme booster pharmacocinétique doit être évitée, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.</p> <p>Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. En raison d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la dose de</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|---|---|
| | <p>↑ Itraconazole^a, ↑ Érythromycine</p> <p>↓ Atovaquone</p> <p>↑ Bédaquiline</p> <p>Délamanide</p> <p>↑ Clarithromycine (77%, 31%), ↓ Métabolite 14-OH de la clarithromycine (100%, 99%)</p> | <p>kétoconazole doit être envisagée en cas de co-administration avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole et de l'érythromycine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque l'érythromycine ou l'itraconazole est co-administré(e) avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique induit une glucuronidation et devrait donc diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance attentive des taux sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque l'atovaquone est co-administrée avec le ritonavir.</p> <p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir seul. En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, la co-administration doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de la bédaquiline avec le ritonavir doit être effectuée avec prudence. Un contrôle plus fréquent de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandés (voir l'information professionnelle de la bédaquiline).</p> <p>Aucune étude d'interaction n'est disponible avec le ritonavir. Au cours d'une étude sur les interactions menée chez des volontaires sains qui prenaient 100 mg de délamanide deux fois par jour et 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour pendant 14 jours, l'exposition au métabolite DM-6705 du délamanide a été augmentée de 30%. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si la co-administration du délamanide avec le ritonavir est jugée nécessaire, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée pendant toute la durée du traitement par le délamanide (voir «Mises en garde et précautions» et l'information produit du délamanide).</p> <p>En raison de la large marge thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|--|---|
| | <p>Sulfaméthoxazole/triméthoprim</p> <p>↑Acide fusidique</p> <p>Rifampicine</p> | <p>patients présentant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour ne doivent pas être co-administrées avec le ritonavir utilisé comme booster pharmacocinétique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée: chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose doit être réduite de 50%, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose doit être réduite de 75%.</p> <p>Aucun ajustement de la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprim ne devrait être nécessaire pendant un traitement concomitant par le ritonavir.</p> <p>L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir et est par conséquent contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de rifampicine avec Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> |
| Agents anti-VIH | <p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltégravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudine (25%, ND)</p> | <p>Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par exemple vertiges, nausées, paresthésies) et des anomalies biologiques (élévation des enzymes hépatiques) ont été observées lorsque l'éfavirenz était coadministré avec le ritonavir.</p> <p>Le ritonavir augmente les taux sériques de maraviroc en raison de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, se reporter à l'information professionnelle du maraviroc.</p> <p>La co-administration de ritonavir et de raltégravir entraîne une réduction mineure des taux de raltégravir.</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|---------------------------------|---|---|
| | | Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la zidovudine, ce qui entraîne une légère diminution des taux de zidovudine. Aucun ajustement de la dose ne devrait être nécessaire. |
| Agents anti-VHC | ↑Glécaprévir/pibrentasvir | Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de Paxlovid n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'élévation des ALAT associé à une exposition accrue au glécaprévir. |
| Antipsychotiques | ↑Clozapine, ↑Pimozide* ↑Halopéridol, ↑Rispéridone, ↑Thioridazine ↑Lurasidone ↑Quétiapine | <p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir.</p> <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, des concentrations augmentées de lurasidone sont attendues. L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, des concentrations augmentées de quétiapine sont attendues. L'administration concomitante de Paxlovid et de quétiapine est contre-indiquée, car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir «Contre-indications»).</p> |
| β2-agonistes à action prolongée | ↑Salmétérol | Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, une augmentation prononcée de la concentration plasmatique de salmétérol est attendue. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée. |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|--|---|---|
| Inhibiteurs calciques | ↑Amlodipine, ↑Diltiazem, ↑Nifédipine | Le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral inhibe le CYP3A4 et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec du ritonavir. |
| Antagonistes des récepteurs de l'endothéline | ↑Bosentan ↑Riociguat | La co-administration de bosentan et de ritonavir peut augmenter la concentration maximale (C_{max}) et l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre. Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La co-administration de riociguat et de Paxlovid n'est pas recommandée (se reporter à l'information professionnelle du riociguat). |
| Dérivés de l'ergot de seigle | ↑Dihydroergotamine*, ↑Ergométrine*, ↑Ergotamine, ↑Méthylergométrine | La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergotamine et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Agents de la motilité gastro-intestinale | ↑Cisapride* | Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride. Ainsi, le risque d'arythmies graves dues à cet agent est accru. L'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Préparations à base de plantes | Millepertuis | Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>): en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de PF-07321332 et du ritonavir, l'utilisation concomitante avec Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| <i>Classe des médicaments</i> | <i>Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max})</i> | <i>Commentaire</i> |
|------------------------------------|---|---|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase | ↑Atorvastatine, ↑Fluvastatine, ↑Lovastatine*, ↑Pravastatine, ↑Rosuvastatine, ↑Simvastatine | Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de Paxlovid n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'élévation des ALAT associé à une exposition accrue au glécaprévir. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui dépendent fortement du métabolisme par le CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, devraient avoir des concentrations plasmatiques nettement augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir utilisé comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients à des myopathies, y compris des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du CYP3A. Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne dépende pas du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas de co-administration de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais pourrait résulter de l'inhibition du transporteur. Si le ritonavir est utilisé comme booster pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A, et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. Si un traitement par 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 réduction des concentrations d'éthinylestradiol, il convient d'envisager l'utilisation d'une méthode de contraception barrière ou une autre méthode de contraception non hormonale lors de l'utilisation concomitante de ritonavir lorsqu'il est dosé comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique. |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max}) | Commentaire |
|--|--|--|
| Immunosupresseurs | ↑Ciclosporine ↑Tacrolimus ↑Évérolimus | Le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou de l'évérolimus. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec du ritonavir. |
| Agents hypolipémiants | ↑Lomitapide* | Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants multipliant l'exposition par 27 environ. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, il faut s'attendre à une augmentation des concentrations de lomitapide. L'utilisation concomitante de Paxlovid avec le lomitapide est contre-indiquée (voir l'information produit du lomitapide) (voir «Contre-indications»). |
| Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5) | ↑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 «Contre-indications»). L'utilisation concomitante du sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique doit se faire avec prudence et en aucun cas les doses de sildénafil ne doivent dépasser 25 mg en 48 heures. L'utilisation concomitante de sildénafil et de Paxlovid est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (voir «Contre-indications»). L'utilisation concomitante du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique doit se faire avec prudence à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures avec une surveillance accrue des effets indésirables. L'utilisation concomitante de vardénafil et de Paxlovid est contre-indiquée (voir «Contre-indications»). |
| Sédatifs/hypnotiques | ↑Clorazépate*, ↑Diazépam, ↑Estazolam*, ↑Flurazépam, ↑Midazolam par voie orale et parentérale | La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, de diazépam, d'estazolam et de flurazépam, et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»). Le midazolam est largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|---|---|
| | <p>↑Triazolam (>20 fois, 87%)</p> <p>↓Péthidine (62%, 59%), ↑Norpéthidine (métabolite) (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5 fois, ↔)</p> | <p>Paxlovid peut entraîner une forte augmentation de la concentration de midazolam.</p> <p>Il faut s'attendre à ce que les concentrations plasmatiques de midazolam soient significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. Par conséquent, Paxlovid ne doit pas être co-administré avec du midazolam administré par voie orale (voir «Contre-indications»), tandis que la prudence est de mise lors de la co-administration de Paxlovid et de midazolam par voie parentérale. Les données concernant l'utilisation concomitante de midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de la protéase suggèrent une augmentation possible de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam. Si Paxlovid est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être fait dans une unité de soins intensifs (USI) ou un environnement similaire qui assure une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.</p> <p>La co-administration de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du triazolam et est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»).</p> <p>L'utilisation de la péthidine et du ritonavir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui a une activité analgésique et stimulante sur le SNC. Des concentrations augmentées de norpéthidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple, convulsions) (voir «Contre-indications»).</p> <p>Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. La prudence est de mise pendant les premiers jours où l'alprazolam est co-administré avec le ritonavir administré comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam se développe.</p> |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| Classe des médicaments | Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C _{max}) | Commentaire |
|------------------------|---|---|
| | ↑Buspirone | Le ritonavir administré comme booster pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la buspirone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de buspirone et de ritonavir. |
| Somnifère | ↑Zolpidem (28%, 22%) | Le zolpidem et le ritonavir peuvent être co-administrés en surveillant attentivement les effets sédatifs excessifs. |
| Sevrage tabagique | ↓Bupropion (22%, 21%) | Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir devrait diminuer les taux de bupropion. On suppose que ces effets sont dus à une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, étant donné que le ritonavir inhibe également le CYP2B6 <i>in vitro</i> , la dose recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après l'administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), ce qui suggère que la réduction de la concentration de bupropion peut avoir commencé seulement plusieurs jours après le début de la co-administration de ritonavir. |
| Stéroïdes | Propionate de fluticasone, Budésonide, Triamcinolone; administrés par voie inhalée, injectable ou intranasale | Des effets systémiques des corticoïdes, y compris un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne (les taux plasmatiques de cortisol ont diminué de 86%), ont été rapportés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par voie inhalée ou intranasale; des effets similaires pourraient également se produire avec d'autres corticoïdes métabolisés par le CYP3A, par exemple le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir dosé comme agent antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets corticoïdes systémiques. Une réduction de la dose du glucocorticoïde doit être envisagée avec une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou un passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, béclo méthasone). |

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

| <i>Classe des médicaments</i> | <i>Principe actif de la classe médicamenteuse (variation de l'ASC, variation de la C_{max})</i> | <i>Commentaire</i> |
|--|---|---|
| | <p>↑Dexaméthasone</p> <p>↑Prednisolone (28%, 9%)</p> | <p>De plus, en cas d'arrêt des glucocorticoïdes, une réduction progressive de la dose peut être nécessaire sur une plus longue période.</p> <p>Le ritonavir, administré comme booster pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral, inhibe le CYP3A et devrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la dexaméthasone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.</p> <p>Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37% et 28% après 4 et 14 jours de ritonavir, respectivement.</p> |
| Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne | Lévothyroxine | Des cas post-commercialisation ont été rapportés, indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et de la lévothyroxine. L'hormone thyroïdienne (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par la lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par le ritonavir. |

Abréviations: ALAT=alanine aminotransférase

* non autorisés en Suisse.

Influence d'autres substances sur la pharmacocinétique de PF-07321332

L'administration concomitante de doses multiples de 200 mg d'itraconazole par voie orale a augmenté l'ASC_{tau} et la C_{max} de PF-07321332. Les rapports des moyennes géométriques ajustées (IC à 90%) pour l'ASC_{tau} et la C_{max} de PF-07321332 étaient respectivement de 138.82% (129.25%, 149.11%) et de 118.57% (112.50%, 124.97%) lorsque PF-07321332/ritonavir était co-administré avec des doses multiples d'itraconazole par rapport à l'administration seule de PF-07321332/ritonavir.

L'administration concomitante de doses multiples de 300 mg de carbamazépine par voie orale a diminué l'ASC_{inf} et la C_{max} de PF-07321332. Les rapports des moyennes géométriques ajustées de l'ASC_{inf} et de la C_{max} de PF-07321332 (IC à 90%) étaient respectivement de 44.50% (IC à 90%: 33.77%, 58.65%) et de 56.82% (IC à 90%: 47.04%, 68.62%) après l'administration concomitante de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg et de plusieurs doses orales de carbamazépine, comparativement à l'administration seule de PF-07321332/ritonavir.

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'existe pas de données issues d'études sur l'utilisation de Paxlovid chez la femme enceinte permettant de fournir des renseignements sur le risque d'effets indésirables associés à ce médicament sur le développement embryo-fœtal. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par Paxlovid et, par mesure de précaution, pendant les 7 jours qui suivent la fin du traitement par Paxlovid.

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

Grossesse

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

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

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

Les données des expérimentations animales concernant le ritonavir ont montré une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»).

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

Allaitement

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

On ignore si PF-07321332 est excrété dans le lait maternel chez l'être humain ou chez les animaux. On ne sait rien non plus des effets de PF-07321332 sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Des données publiées limitées rapportent que le ritonavir est présent dans le lait humain. Il n'existe aucune information concernant les effets du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ni concernant les effets du médicament sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et, par mesure de précaution, pendant 7 jours après la fin du traitement par Paxlovid.

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines concernant l'effet de Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) ou du ritonavir seul sur la fertilité.

Ni PF-07321332 ni le ritonavir, testés séparément, n'ont produit d'effet sur la fertilité chez le rat (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune influence de Paxlovid sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines n'est attendue.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) toutes les 12 heures pendant 5 jours et pendant les 34 jours suivant la dernière dose étaient la dysgueusie (5.6%), la diarrhée (3.1%), les céphalées (1.4%) et les vomissements (1.1%).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

«très fréquents» ($\geq 1/10$); «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); «occasionnels» ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), «très rares» ($< 1/10'000$); «fréquence inconnue» (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2: Effets indésirables de Paxlovid

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Affections du système nerveux | Fréquents | Dysgueusie, céphalées |
| Affections gastro-intestinales | Fréquents | Diarrhée, vomissements |

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur

www.swissmedic.ch.

Surdosage

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

Propriétés/Effets

Code ATC

J05 (pas encore attribué)

Mécanisme d'action

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

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

Activité antivirale

PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules dNHBE, une lignée primaire de cellules épithéliales alvéolaires bronchiques humaines (valeur de CE₅₀ de 61.8 nM et valeur de CE₉₀ de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF-07321332 a présenté une activité antivirale en culture cellulaire (avec des valeurs de CE₅₀ dans la plage nanomolaire faible ≤3 fois par rapport à USA-WA1/2020) contre les isolats de SARS-CoV-2 appartenant aux variants Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529). Le variant Bêta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible, avec une sensibilité environ 3.3 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020.

Résistance

Aucune information sur la résistance antivirale à PF-07321332 n'est actuellement disponible pour le SARS-CoV-2. Les études visant à évaluer la sélection des résistances à PF-07321332 avec le SARS-CoV-2 en culture cellulaire et les études cliniques sont encore en cours. Seule une étude de sélection de la résistance *in vitro* avec la Mpro du virus de l'hépatite murine (MHV) est disponible. Elle a révélé une diminution de 4.4 à 5 fois de la sensibilité à PF-07321332 contre des virus mutants présentant

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) dans la Mpro du MHV après 10 passages en culture cellulaire. On ignore dans quelle mesure ces données sont applicables au SARS-CoV-2.

Pharmacodynamique

Aucune donnée disponible.

Efficacité clinique

L'efficacité de Paxlovid est basée sur l'analyse intermédiaire et l'analyse provisoire supportive de l'étude EPIC-HR, une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des participants adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection par SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire.

Les patients pouvant être inclus dans l'étude étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient au moins un des facteurs de risque suivants d'évolution vers une forme sévère de la maladie: diabète, surpoids (IMC >25), maladie pulmonaire chronique (y compris asthme), maladie rénale chronique, tabagisme actif, maladie immunosuppressive ou traitement immunosuppresseur, maladie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, troubles du développement neurologique, cancer évolutif, dépendance médicale vis-à-vis d'un dispositif technologique, ou étaient âgés de 60 ans et plus, indépendamment des comorbidités.

Les patients dont le début des symptômes de COVID-19 datait de 5 jours ou moins ont été inclus dans l'étude. L'étude a exclu les personnes présentant des antécédents d'infection par la COVID-19 ou de vaccination.

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

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

Au total, 2246 participants ont été randomisés pour recevoir soit Paxlovid, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 46 ans, 13% des participants étant âgés de 65 ans et plus (3% âgés de 75 ans et plus); 51% étaient des hommes; 72% étaient blancs, 5% étaient noirs, et 14% étaient asiatiques; 45% étaient hispaniques ou latino-américains; 66% des participants présentaient un début de symptômes datant de ≤ 3 jours avant le début du traitement à l'étude; 81% présentaient un IMC >25 kg/m² (37% présentaient un IMC >30 kg/m²); 12% étaient atteints de diabète; moins de 1% de la population étudiée présentait une déficience immunitaire, 47% des participants étaient sérologiquement négatifs à l'inclusion et 51% étaient sérologiquement positifs. La charge virale initiale moyenne (ET) était de 4.63 log₁₀ copies/ml (2.87); 26% des participants avaient une charge virale initiale $>10^7$ (copies/ml); 6.2% des participants recevaient ou devaient recevoir un traitement thérapeutique anti-COVID-19 par AcM au moment de la randomisation et ont été exclus des analyses mITT et mITT1. Le principal variant du SARS-CoV-2 dans les deux groupes de traitement était Delta (98%), principalement du clade 21J (d'après l'analyse intermédiaire).

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

La détermination de l'efficacité primaire était basée sur une analyse intermédiaire planifiée de 774 sujets dans la population mITT. La réduction du risque estimée était de -6.3% avec un IC à 95% non ajusté de (-9.0%, -3.6%) et un IC à 95% de (-10.61%, -2.02%) après ajustement pour la multiplicité. La valeur p bilatérale était <0.0001 avec un niveau de significativité bilatérale de 0.002. Le Tableau 3 présente les résultats du critère d'évaluation principal dans la population de l'analyse mITT1 pour l'ensemble complet de données à la fin de l'étude.

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

| | Paxlovid (N=1039) | Placebo (N=1046) |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| Hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès quelle qu'en soit la cause, jusqu'au Jour 28 | | |
| n (%) | 8 (0.8%) | 66 (6.3%) |
| Réduction par rapport au placebo ^a [IC à 95%], % | -5.62 (-7.21, -4.03) | |
| Mortalité toutes causes confondues jusqu'au Jour 28, % | 0 | 12 (1.1%) |

Abréviations: IC=intervalle de confiance; N=nombre de patients

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

La réduction du risque estimée était de -5.8% avec un IC à 95% de (-7.8%, -3.8%) chez les participants ayant été traités dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, et de -5.2% avec un IC à 95% de (-7.9%, -2.5%) dans la sous-population de mITT1 des participants ayant reçu la première dose >3 jours après l'apparition des symptômes.

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

Des résultats cohérents ont été observés dans les populations d'analyse finale mITT et mITT2. Au total, 1'379 sujets ont été inclus dans la population de l'analyse mITT. Les taux d'événements étaient de 5/697 (0.72%) dans le groupe Paxlovid et de 44/682 (6.45%) dans le groupe placebo.

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

| | Paxlovid 300 mg/100 mg | Placebo |
|---|-----------------------------------|---------------------|
| Nombre de patients | 1039 | 1046 |
| Sérologie négative | n=487 | n=505 |
| Patients hospitalisés ou décédés ^a (%) | 7 (1.4%) | 58 (11.5%) |
| Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95%], % | 1.47 (0.70, 3.05) | 11.71 (9.18, 14.89) |
| Réduction par rapport au placebo [IC à 95%], % | -10.25 (-13.28, -7.21) | |
| Valeur de p | p<0.0001 | |
| Sérologie positive | n=540 | n=528 |
| Patients hospitalisés ou décédés ^a (%) | 1 (0.2%) | 8 (1.5%) |
| Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95%], % | 0.19 (0.03, 1.31) | 1.52 (0.76, 3.02) |
| Réduction par rapport au placebo [IC à 95%], % | -1.34 (-2.45, -0.23) | |
| Valeur de p | p=0.0180 | |

Abréviations: IC=intervalle de confiance; mITT=intention de traiter modifiée.- Tous les participants affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins une dose de l'intervention de l'étude, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonaux thérapeutique contre la COVID-19, et pour lesquels le traitement a débuté ≤5 jours après l'apparition des symptômes de COVID-19.

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

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

Absorption

Après l'administration, par voie orale, d'une dose unique de 300 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir, la moyenne géométrique de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de PF-07321332 à l'état d'équilibre était de 2.21 µg/ml et de 23.01 µg*h/ml, respectivement. Le délai médian jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3.00 h. La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale était de 6.1 h.

Après l'administration, par voie orale, d'une dose unique de 300 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir, la moyenne géométrique de la C_{max} et de l' ASC_{inf} du ritonavir était de 0.36 µg/ml et de 3.60 µg*h/ml, respectivement. Le délai médian jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3.98 h. La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination terminale était de 6.1 h.

Effets d'un repas sur l'absorption orale

L'ingestion d'un repas riche en lipides a augmenté modérément l'exposition à PF-07321332 (augmentation d'environ 15% de la C_{max} moyenne et d'environ 1.6% de l' ASC_{last} moyenne) par rapport aux conditions de jeûne après l'administration d'une formulation de suspension de PF-07321332 co-administrée avec des comprimés de ritonavir.

Distribution

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

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

La principale voie d'élimination de PF-07321332 lorsqu'il était administré avec le ritonavir était l'excrétion rénale du médicament intact. Environ 49.6% et 35.3% de la dose administrée de PF-07321332 de 300 mg ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. PF-07321332 était la substance prédominante liée au principe actif, avec de petites quantités de métabolites provenant de réactions d'hydrolyse dans les excréments. Dans le plasma, la seule substance liée au principe actif quantifiable était PF-07321332, sous forme inchangée.

Les études menées chez l'être humain avec du ritonavir radiomarqué ont démontré que l'élimination du ritonavir se faisait principalement par le système hépatobiliaire. Environ 86% de la substance radiomarquée ont été retrouvés dans les selles, dont une partie devrait être du ritonavir non absorbé.

Cinétique pour certains groupes de patients

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

Troubles de la fonction hépatique

Par rapport aux témoins sains sans insuffisance hépatique, la PK de PF-07321332 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée n'a pas été significativement différente. Le rapport de la moyenne géométrique ajustée (IC à 90%) de l'ASC_{inf} et de la C_{max} de PF-07321332 comparant une insuffisance hépatique modérée (test) à une fonction hépatique normale (référence) était de 98.78% (70.65%; 138.12%) et de 101.96% (74.20%; 140.11%), respectivement.

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

Troubles de la fonction rénale

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

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique de PF-07321332/ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

Polymorphismes génétiques

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

Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir

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

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

Données précliniques

Aucune étude préclinique n'a été menée avec PF-07321332 en association avec le ritonavir.

Toxicité en cas d'administration répétée

Les études de toxicité en administration répétée n'ont révélé aucun risque dû à PF-07321332.

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

Des modifications rénales incluant une dégénérescence tubulaire, une inflammation chronique et une protéinurie ont été relevées chez le rat et sont probablement attribuables à une maladie spontanée

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

spécifique de l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale cliniquement significative n'a été relevée dans les études cliniques.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun risque dû à PF-07321332.

Les études de génotoxicité n'ont révélé aucun risque dû au ritonavir.

Carcinogénicité

Aucune étude sur le potentiel carcinogène de PF-07321332 n'a été menée.

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

Toxicité sur la reproduction

PF-07321332

Aucun effet nocif n'a été observé dans les études sur la fertilité et le développement embryo-fœtal chez le rat. Une étude chez la lapine gestante a montré une diminution indésirable du poids corporel du fœtus, en l'absence de toxicité maternelle significative. L'exposition systémique (ASC_{24}) chez la lapine à la dose maximale sans effet toxique sur le poids corporel du fœtus a été estimée être environ trois fois supérieure à l'exposition chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée de Paxlovid.

Ritonavir

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

La toxicité sur le développement observée chez le rat (létalité embryonnaire, diminution du poids corporel du fœtus et retards d'ossification et modifications viscérales, y compris retard de descente testiculaire) a été observée principalement à une dose toxique pour la mère. La toxicité sur le développement chez le lapin (létalité embryonnaire, diminution de la taille de la portée et diminution du poids des fœtus) a été démontrée à une dose toxique pour la mère.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Recommandation d'utilisation destinée au personnel médical

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur et ne pas congeler.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

Aucune donnée.

Présentation

Paxlovid: emballages de 30 comprimés pelliculés, correspondant à 5 doses journalières. [A]

Chaque carte blister contient 4 comprimés pelliculés de PF-07321332 et 2 comprimés pelliculés de ritonavir.

Titulaire de l'autorisation

Pfizer AG, Zürich.

Mise à jour de l'information

Actualisé par Pfizer AG le 15.02.2022.