MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]**PAXLOVID[MC]**

Comprimés de nirmatrelvir; comprimés de ritonavir

Comprimés, 150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir

emballés dans la même boîte et destinés à l'administration orale

Inhibiteur de protéase

Antiviral

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
17 janvier 2022

Date de révision :
2 janvier 2024 (L3 :
19 janvier 2024)

Numéro de contrôle de la présentation : 278009

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-06
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-06
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	2022-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 9

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 9

4.1 Considérations posologiques 10

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 11

4.4 Administration 11

4.5 Dose omise 12

5 SURDOSAGE 12

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13

7.1 Populations particulières 16

7.1.1 Femmes enceintes 16

7.1.2 Femmes qui allaitent 17
7.1.3 Enfants 17
7.1.4 Personnes âgées 17
8 EFFETS INDÉSIRABLES 17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 17
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
9.1 Interactions médicamenteuses graves 18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.4 Interactions médicament-médicament 20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 41
10.1 Mode d'action 41
10.2 Pharmacodynamie 42
10.3 Pharmacocinétique 42
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 47
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 47
14 ÉTUDES CLINIQUES 48
14.1 Essais cliniques par indication 48
15 MICROBIOLOGIE 51
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 54
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 58

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PAXLOVID (comprimés de nirmatrelvir; comprimés de ritonavir) est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée chez les adultes qui ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) et qui sont exposés à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès.

L'utilisation de PAXLOVID n'est pas autorisée :

- pour l'instauration d'un traitement contre la COVID-19 chez les patients atteints d'une forme sévère ou critique de cette maladie qui nécessite une hospitalisation.
- pour la prophylaxie préexposition ou post-exposition à la COVID-19.
- pour un traitement de plus de 5 jours consécutifs.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de PAXLOVID n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans).

1.2 Personnes âgées

Des personnes âgées de 65 ans ou plus participent aux études cliniques sur PAXLOVID, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de ce médicament (*voir* **14 ÉTUDES CLINIQUES**). En tout, 13 % des participants de l'essai déterminant auxquels PAXLOVID a été attribué lors de la répartition aléatoire (N = 1120) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 3 %, de 75 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

PAXLOVID est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction d'hypersensibilité d'importance clinique (p. ex., nécrolyse épidermique toxique [NET] ou syndrome de Stevens-Johnson) à ses ingrédients actifs (nirmatrelvir ou ritonavir) ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition (*voir* **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

L'utilisation concomitante de PAXLOVID et de médicaments dont la clairance dépend fortement de la CYP3A et qui sont associés à des réactions graves et/ou potentiellement mortelles lorsque leur concentration plasmatique est élevée, est contre-indiquée.

PAXLOVID est également contre-indiqué en association avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la CYP3A et qui entraînent de ce fait une diminution significative de la concentration plasmatique du nirmatrelvir/ritonavir pouvant être associée à un risque de perte de la réponse virologique et d'apparition d'une éventuelle résistance (*voir* le **tableau 1** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) :

Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués en association avec PAXLOVID

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec PAXLOVID	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs alpha$_1$-adrénergiques	alfuzosine	Risque de réactions graves, comme l'hypotension (*voir* le **tableau 4**).
Antiangineux	ranolazine	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger.
Antiarythmiques	amiodarone, bépridil[a], dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine[a]	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Antibiotiques	acide fusidique	Risque d'augmentation des effets indésirables associés à l'acide fusidique, comme l'hépatite ou la myélosuppression.
Anticancéreux	apalutamide	L'apalutamide étant un inducteur modéré ou puissant de la CYP3A4, son utilisation peut diminuer l'exposition à PAXLOVID, ce qui pourrait se solder par une perte de la réponse virologique. De plus, l'exposition à l'apalutamide peut augmenter lorsque PAXLOVID est administré en concomitance, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves (y compris des convulsions et des fractures).
	nératinib	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, y compris d'hépatotoxicité.
	vénétoclax[d]	L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A, comme PAXLOVID, et du vénétoclax peut augmenter le risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose.

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec PAXLOVID	Commentaires cliniques
Anticoagulants	rivaroxaban	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque de saignements accrus.
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Diminution de la concentration plasmatique et réduction de l'effet clinique du nirmatrelvir et du ritonavir.
Antifongiques	voriconazole	Réduction significative des concentrations plasmatiques du voriconazole et perte possible de son effet thérapeutique (*voir* le **tableau 4**).
Antigoutteux	colchicine	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (*voir* le **tableau 4**).
Antihistaminiques	astémizole[a], terfénadine[a]	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Antimycobactériens	rifampicine	Diminution de la concentration plasmatique et réduction de l'effet clinique du nirmatrelvir et du ritonavir.
Antipsychotiques	lurasidone pimozide	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger. Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Agents contre l'hyperplasie bénigne de la prostate	silodosine	Risque d'hypotension orthostatique.
Agents cardiovasculaires	éplérénone ivabradine	Risque d'hyperkaliémie. Risque de bradycardie et de troubles de la conduction.

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec PAXLOVID	Commentaires cliniques
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine[a], méthylergonovine[a]	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme l'intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes et l'ischémie des tissus.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride[a]	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à PAXLOVID ou à la classe des inhibiteurs de protéase.
Hypolipidémiants Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides	 lovastatine, simvastatine lomitapide	 Risque de réactions graves, notamment de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Risque de réactions graves, notamment d'hépatotoxicité.
Agonistes des récepteurs β-adrénergiques à action prolongée	salmétérol	Risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol.
Antimigraineux	élétriptan ubrogépant	Un intervalle d'au moins 72 heures doit séparer l'administration de l'élétriptan et celle de PAXLOVID en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment de manifestations cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Risque d'effets indésirables graves.
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	finérénone	Risque d'effets indésirables graves, notamment

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec PAXLOVID	Commentaires cliniques
		d'hyperkaliémie, d'hypotension ou d'hyponatrémie.
Antagonistes des opioïdes	naloxégol	Risque de symptômes de sevrage aux opioïdes.
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5)	sildénafil[b], seulement lorsque ce dernier est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire vardénafil, lorsque ce dernier est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertension artérielle pulmonaire	Risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme. Risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.
Sédatifs/hypnotiques	midazolam administré par voie orale[c], triazolam	Risque de réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, telles la prolongation ou l'augmentation de la sédation ou la dépression respiratoire.
Agonistes du récepteur 1A de la sérotonine/antagonistes du récepteur 2A de la sérotonine	flibansérine	Risque d'hypotension, de syncope ou de dépression du système nerveux central (SNC).
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine	tolvaptan	Risque de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hyperkaliémie.

a. Ces produits ne sont plus commercialisés au Canada.
b. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour l'administration concomitante de sildénafil et de PAXLOVID chez les patients présentant une dysfonction érectile.
c. Voir le **tableau 4** pour l'administration du midazolam par voie parentérale. La préparation orale du midazolam n'est pas commercialisée au Canada.
d. Voir le **tableau 4** pour l'administration concomitante d'une dose d'entretien de vénétoclax.

Le traitement par PAXLOVID ne doit pas être instauré immédiatement après l'arrêt de l'administration des inducteurs de la CYP3A suivants, puisque leur durée d'action persiste après celui-ci (*voir* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) :

- anticancéreux (apalutamide);
- anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne);

- antimycobactériens (rifampicine);
- potentialisateurs du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (lumacaftor/ivacaftor);
- plantes médicinales (millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

PAXLOVID se présente sous la forme d'une association de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir emballés dans la même boîte. **La dose quotidienne est de deux comprimés de nirmatrelvir et d'un comprimé de ritonavir deux fois par jour.** L'exposition générale au nirmatrelvir augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min). En cas d'insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min), **il faut réduire la posologie de PAXLOVID à un comprimé de nirmatrelvir et à un comprimé de ritonavir toutes les 12 heures** (*voir* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** *et* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

L'utilisation de PAXLOVID est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (TFGe < 30 mL/min).

Interactions médicamenteuses

L'instauration d'un traitement par PAXLOVID, un inhibiteur de la CYP3A, chez des patients qui reçoivent des médicaments métabolisés par la CYP3A peut accroître la concentration plasmatique de ces derniers. Il en va de même pour l'instauration d'un traitement par ce type de médicaments chez des patients qui reçoivent déjà PAXLOVID. Des interactions médicamenteuses pouvant entraîner de graves réactions et/ou pouvant mettre la vie en danger sont possibles en raison de l'effet du ritonavir sur le métabolisme hépatique de certains médicaments.

Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement par PAXLOVID. Il faut évaluer les médicaments administrés en concomitance avec le traitement par PAXLOVID pendant celui-ci et surveiller le patient afin de déceler tout effet indésirable qui leur serait associé (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir emballés dans la même boîte. Le nirmatrelvir doit être administré en concomitance avec le ritonavir. S'il n'est pas administré correctement en concomitance avec le ritonavir, sa concentration plasmatique ne sera pas suffisamment élevée pour entraîner l'effet thérapeutique escompté.

La posologie de PAXLOVID est de 300 mg de nirmatrelvir (soit 2 comprimés dosés à 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (soit 1 comprimé dosé à 100 mg), qui doivent être pris ensemble (soit 3 comprimés

en tout) par voie orale 2 fois par jour pendant 5 jours. Il faut aviser les patients qu'ils doivent terminer ce traitement de 5 jours.

Le traitement de 5 jours par PAXLOVID doit être mis en route dans les plus brefs délais après l'établissement du diagnostic de COVID-19 et au cours des 5 jours qui suivent l'apparition des symptômes. Tout patient qui doit être hospitalisé après l'instauration du traitement par PAXLOVID parce qu'il est atteint d'une forme sévère ou critique de la COVID-19 devra terminer les 5 jours de traitement, si son professionnel de la santé juge une telle mesure nécessaire.

Les patients qui présentent les facteurs (pathologiques ou autres) suivants sont exposés à un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme sévère :

- âge avancé (60 ans ou plus);
- obésité ou surpoids (indice de masse corporelle [IMC] > 25 kg/m^2);
- tabagisme actif;
- maladie rénale chronique;
- diabète;
- maladie immunosuppressive ou traitement immunosuppresseur;
- maladie cardiovasculaire (y compris les cardiopathies congénitales) ou hypertension;
- maladie pulmonaire chronique (maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC], asthme [modéré ou sévère], pneumopathie interstitielle, fibrose kystique et hypertension pulmonaire);
- drépanocytose;
- troubles neurodéveloppementaux (paralysie cérébrale, syndrome de Down), ou autre état ou caractéristique qui se traduisent par une situation médicale complexe (syndrome génétique ou métabolique et anomalies congénitales sévères);
- cancer évolutif;
- état de dépendance à l'égard d'un dispositif médical mis en place pour d'autres raisons que le traitement de la COVID-19 (trachéostomie, gastrostomie ou ventilation en pression positive).

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive, en ce sens qu'il existe d'autres facteurs (pathologiques ou autres, tels que la race ou l'origine ethnique) qui peuvent être associés à un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme sévère.

4.1 Considérations posologiques

- Schéma thérapeutique concomitant comprenant le ritonavir ou le cobicistat

  Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de PAXLOVID en cas d'administration concomitante avec d'autres produits qui contiennent du ritonavir ou du cobicistat. Les patients qui suivent un traitement contre une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC) comprenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre celui-ci selon les indications.

- Interactions médicamenteuses

  Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement par PAXLOVID et il faut évaluer les médicaments administrés en concomitance avec le traitement par PAXLOVID pendant celui-ci (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée :
La posologie recommandée pour PAXLOVID est de 300 mg de nirmatrelvir (soit 2 comprimés dosés à 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (soit 1 comprimé dosé à 100 mg), qui doivent être pris ensemble (soit 3 comprimés en tout) par voie orale 2 fois par jour pendant 5 jours. PAXLOVID doit être administré dans les plus brefs délais après l'obtention d'un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du SRAS-CoV-2 et au cours des 5 jours qui suivent l'apparition des symptômes (*voir* **10.3 Pharmacocinétique**).

Patients atteints d'insuffisance rénale :
L'exposition générale au nirmatrelvir augmente avec le degré d'insuffisance rénale (*voir* **10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min).

En cas d'insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min), il faut réduire la posologie de PAXLOVID à **150 mg de nirmatrelvir (un comprimé de 150 mg) et à 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) 2 fois par jour pendant 5 jours.** Les professionnels de la santé doivent expliquer les directives posologiques à suivre en cas d'insuffisance rénale aux patients concernés (*voir* **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** *et* **10.3 Pharmacocinétique**).

L'utilisation de PAXLOVID est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (TFGe < 30 mL/min).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).

On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique ou l'innocuité du nirmatrelvir ou du ritonavir en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); par conséquent, l'utilisation de PAXLOVID est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir* **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

4.4 Administration

PAXLOVID (comprimés de nirmatrelvir; comprimés de ritonavir) s'administre par voie orale, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas avoir été mâchés, coupés ou écrasés).

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose de PAXLOVID et qu'il s'en aperçoit moins de 8 heures après l'heure d'administration habituelle, il doit la prendre le plus tôt possible et poursuivre le traitement suivant le schéma posologique normal. En revanche, s'il se rend compte de son oubli plus de 8 heures après l'heure d'administration habituelle, il doit sauter cette dose et prendre la dose suivante au moment prévu. Il ne devra pas doubler la dose suivante pour compenser celle qu'il a oubliée.

5 SURDOSAGE

Le traitement d'une surdose de PAXLOVID consiste à prendre des mesures de soutien générales (notamment surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient). Il n'existe pas d'antidote spécifique à une surdose de PAXLOVID.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale (comprimés emballés dans la même boîte)	Nirmatrelvir Comprimé (rose) dosé à 150 mg	Comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, lactose monohydraté et stéarylfumarate de sodium Enrobage : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol
	Ritonavir Comprimé (blanc) dosé à 100 mg	Comprimé : copovidone, dioxyde de silice colloïdale, monolaurate de sorbitane, phosphate dibasique de calcium anhydre et stéarylfumarate de sodium Enrobage : dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol 400, polyéthylèneglycol 3350, polysorbate 80 et talc

PAXLOVID se présente sous la forme de comprimés de nirmatrelvir et de comprimés de ritonavir emballés dans la même boîte. Il est offert dans deux plaquettes différentes.

Les comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir sont fournis dans la même plaquette alvéolée à l'épreuve des enfants, mais se trouvent dans des compartiments distincts.

Plaquette	Contenu	Description
300 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	**Chaque boîte contient :** 30 comprimés répartis dans 5 plaquettes alvéolées renfermant chacune la dose quotidienne	Comprimés de nirmatrelvir : comprimés pelliculés, à libération immédiate, roses et ovales, sur lesquels « FPE » est gravé d'un côté et « 3 CL » de l'autre. Comprimés de ritonavir : comprimés pelliculés blancs ovoïdes, sur lesquels le logo « a » et le code NK peuvent avoir été gravés.
	Chaque plaquette alvéolée[a] contient : 4 comprimés de nirmatrelvir (dosés à 150 mg) et 2 comprimés de ritonavir (dosés à 100 mg)	Comprimés de nirmatrelvir : comprimés pelliculés, à libération immédiate, roses et ovales, sur lesquels « FPE » est gravé d'un côté et « 3 CL » de l'autre. Comprimés de ritonavir : comprimés pelliculés blancs ovoïdes, sur lesquels le logo « a » et le code NK peuvent avoir été gravés.
150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	**Chaque boîte contient :** 20 comprimés répartis dans 5 plaquettes alvéolées renfermant chacune la dose quotidienne	Comprimés de nirmatrelvir : comprimés pelliculés, à libération immédiate, roses et ovales, sur lesquels « FPE » est gravé d'un côté et « 3 CL » de l'autre. Comprimés de ritonavir : comprimés pelliculés blancs ovoïdes, sur lesquels le logo « a » et le code NK peuvent avoir été gravés.
	Chaque plaquette alvéolée[a] contient : 2 comprimés de nirmatrelvir (dosés à 150 mg) et 2 comprimés de ritonavir (dosés à 100 mg)	Comprimés de nirmatrelvir : comprimés pelliculés, à libération immédiate, roses et ovales, sur lesquels « FPE » est gravé d'un côté et « 3 CL » de l'autre. Comprimés de ritonavir : comprimés pelliculés blancs ovoïdes, sur lesquels le logo « a » et le code NK peuvent avoir été gravés.

a. Comporte des indications sur les comprimés à prendre le matin et le soir.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.**

Généralités

Le corpus de données cliniques disponibles sur PAXLOVID est limité. Il se peut que des manifestations indésirables graves et inattendues qui n'avaient pas été déclarées jusqu'ici soient observées.

Risque d'effets indésirables graves en raison d'interactions médicamenteuses

L'instauration d'un traitement par PAXLOVID, un inhibiteur de la CYP3A, chez des patients qui reçoivent des médicaments métabolisés par la CYP3A peut accroître la concentration plasmatique de ces derniers. Il en va de même pour l'instauration d'un traitement par ce type de médicaments chez des patients qui reçoivent déjà PAXLOVID. L'instauration d'un traitement par un inhibiteur ou un inducteur de la CYP3A peut accroître la concentration de PAXLOVID, dans le premier cas, ou la réduire, dans le second.

De telles interactions peuvent entraîner :

- des effets indésirables d'importance clinique susceptibles d'aboutir à des manifestations sévères, menaçant le pronostic vital ou fatales attribuables à une exposition accrue aux médicaments administrés en concomitance avec PAXLOVID;
- des effets indésirables d'importance clinique attribuables à une exposition accrue à PAXLOVID;
- une perte de l'effet thérapeutique de PAXLOVID et possiblement l'apparition d'une résistance virale.

Veuillez consulter le **tableau 1** et le **tableau 4** pour prendre connaissance des interactions médicamenteuses d'importance clinique, notamment des médicaments dont l'administration concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement par PAXLOVID. Il faut évaluer les médicaments administrés en concomitance avec le traitement par PAXLOVID pendant celui-ci et surveiller le patient afin de déceler tout effet indésirable qui leur serait associé (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Administration concomitante de PAXLOVID et d'inhibiteurs de la calcineurine ou d'inhibiteurs de la mTOR :

Des effets indésirables sévères, potentiellement mortels et/ou fatals dus à des interactions médicamenteuses ont été signalés chez des patients traités par PAXLOVID. Les médicaments dont l'administration concomitante a le plus souvent été signalée comme ayant entraîné de graves effets indésirables étaient les inhibiteurs de la calcineurine (p. ex., tacrolimus, cyclosporine).

La consultation d'un groupe multidisciplinaire (composé, par exemple, de médecins, de spécialistes des traitements immunosuppresseurs et/ou de spécialistes de la pharmacologie clinique) est nécessaire pour prendre en charge cette coadministration complexe; il convient de surveiller étroitement et régulièrement la concentration sérique de l'immunosuppresseur et d'ajuster la posologie de l'immunosuppresseur conformément aux plus récentes lignes directrices (*voir* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans chaque cas où l'on envisage d'administrer ces agents en concomitance, il faut soupeser les bienfaits que peut procurer PAXLOVID quant à la réduction du risque d'hospitalisation et de décès et la capacité à prendre en charge convenablement l'éventuelle survenue d'interactions médicamenteuses (*voir* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des cas d'élévation des taux de transaminases, d'hépatite clinique et d'ictère ont été observés chez des patients qui recevaient du ritonavir. Par conséquent, il faut utiliser PAXLOVID avec prudence en cas de maladie hépatique, d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques ou d'hépatite préexistantes.

Système immunitaire

Des cas d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, œdème de Quincke, dyspnée, éruptions cutanées légères et prurit) et de réactions cutanées sévères (dont la NET et le syndrome de Stevens-Johnson) ont été recensés chez des patients ayant reçu PAXLOVID. En cas d'anaphylaxie ou d'apparition de signes ou de symptômes de réaction d'hypersensibilité d'importance clinique, mettre fin sans tarder au traitement par PAXLOVID et administrer les médicaments et/ou les soins de soutien appropriés (*voir* **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par PAXLOVID. L'utilisation du ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Par conséquent, il faut conseiller aux patientes qui en prennent d'employer une autre méthode contraceptive efficace ou d'avoir recours à une méthode barrière additionnelle pendant le traitement par PAXLOVID (*voir* **7.1.1 Femmes enceintes** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- **Fertilité**

  Aucune donnée sur l'effet de PAXLOVID sur la fertilité n'est disponible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours d'une étude chez des rats qui ont reçu le nirmatrelvir à des doses associées à une exposition générale (ASC) à ce médicament environ 8 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Le ritonavir n'a exercé aucun effet sur la fertilité des rats (*voir* **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

- **Risque tératogène**

  On dispose de peu de données sur l'emploi de PAXLOVID pendant la grossesse. PAXLOVID devrait être administré aux femmes enceintes seulement si les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques pour la mère et le fœtus.

  Les données sur le nirmatrelvir recueillies chez l'animal ont fait état d'une toxicité pour le développement chez le lapin (diminution du poids corporel des fœtus) à des doses associées à une exposition générale (ASC) environ 10 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Au cours d'une étude sur la toxicité pour le développement embryofœtal menée chez la rate gravide, l'administration de nirmatrelvir à des doses associées à une exposition générale (ASC) environ 8 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain n'a été liée à aucun effet sur la morphologie fœtale ou la viabilité embryofœtale. Les données d'études d'observation publiées sur l'utilisation du ritonavir chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations majeures. Les données tirées d'études animales sur le ritonavir

révèlent une toxicité pour la reproduction (*voir* **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

Risque d'apparition d'une résistance du VIH-1

Chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH-1 mal maîtrisée ou non diagnostiquée, il se pourrait que ce virus acquière une résistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH pendant le traitement par PAXLOVID, étant donné que le nirmatrelvir est administré en concomitance avec le ritonavir (*voir* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PAXLOVID ne doit pas être administré à une femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Aucune donnée sur l'utilisation du nirmatrelvir pendant la grossesse n'a encore été recueillie chez l'humain en vue de l'évaluation du risque de malformations majeures, de fausse couche ou d'issue maternelle ou fœtale défavorable qui serait associé à ce médicament.

Dans une étude sur les effets du nirmatrelvir sur le développement embryofœtal, une diminution du poids corporel des fœtus a été observée après l'administration orale de nirmatrelvir à des lapines gravides à une dose associée à une exposition générale (aire sous la courbe [ASC]) environ 10 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Aucun autre effet délétère sur le développement n'a été observé lors d'études sur la reproduction animale dans lesquelles l'exposition générale (ASC) au nirmatrelvir était supérieure ou égale à 3 fois l'exposition clinique à ce médicament associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain (*voir* **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

Les données d'études d'observation publiées sur l'utilisation du ritonavir chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations majeures. Les données publiées sur le ritonavir ne suffisent pas pour déceler un éventuel risque de fausse couche qui serait associé à ce médicament. D'après les données prospectives de l'*Antiretroviral Pregnancy Registry* (registre sur l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse) sur quelque 6900 naissances vivantes survenues après l'exposition maternelle à un schéma thérapeutique comprenant le ritonavir (soit plus de 3400 naissances vivantes survenues après l'exposition à un tel schéma pendant le premier trimestre et plus de 3500 naissances vivantes survenues après l'exposition à un tel schéma pendant les deuxième et troisième trimestres), il n'y a pas de différence entre le taux global de malformations associées à l'exposition au ritonavir et le taux de base, qui est de 2,7 % au sein de la population états-unienne de référence du *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP). La prévalence des malformations associées aux naissances vivantes était de 2,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,9-2,9 %) en cas d'exposition maternelle à un schéma thérapeutique comprenant le ritonavir pendant le premier trimestre et de 2,9 % (IC à 95 % : 2,4-3,6 %) en cas d'exposition maternelle à un tel schéma pendant les deuxième et troisième trimestres. En général, le passage transplacentaire du ritonavir et la concentration de ritonavir mesurée chez les fœtus sont faibles, mais la présence du ritonavir a été décelée dans les échantillons de sang de cordon ombilical et de cheveux des nouveau-nés.

Dans les études sur les effets du ritonavir sur la reproduction animale, aucun signe d'effets délétères sur le développement n'a été observé après l'administration orale de ritonavir à des rates et à des lapines gravides à des doses (établies d'après un facteur de conversion de la surface corporelle) supérieures ou égales à 3 fois la dose clinique ou associées à une exposition générale (ASC) supérieure ou égale à 3 fois celle associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain (*voir* **Toxicologie pour la reproduction et le développement**).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence du nirmatrelvir dans le lait maternel humain ou le lait des animaux ni sur les effets de ce médicament sur les nourrissons allaités ou sur la production du lait maternel. Une diminution passagère du poids corporel a été observée chez des ratons allaités dont la mère avait été exposée au nirmatrelvir à des doses associées à une exposition générale (ASC) environ 8 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain (*voir* **Toxicologie pour la reproduction et le développement**). Selon les données limitées publiées à ce jour, le ritonavir passe dans le lait maternel humain. On ne dispose d'aucun élément d'information sur les effets du ritonavir sur les nourrissons allaités ou sur la production du lait maternel. Il faut mettre en balance les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé avec la nécessité d'administrer PAXLOVID à la mère d'un point de vue clinique et tout effet indésirable que ce médicament ou la maladie sous-jacente de la mère pourrait entraîner chez le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de PAXLOVID n'ont pas été étudiées chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Des personnes âgées de 65 ans ou plus participent aux études cliniques sur PAXLOVID, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de ce médicament (*voir* **14 ÉTUDES CLINIQUES**). En tout, 13 % des participants de l'essai EPIC-HR auxquels PAXLOVID a été attribué lors de la répartition aléatoire (N = 1120) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 3 %, de 75 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de PAXLOVID a été établie à partir des données de l'étude C4671005 (étude EPIC-HR), une étude de phase II/III, comparative avec placebo, avec répartition aléatoire auprès d'adultes non hospitalisés qui ont reçu un diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 confirmé en laboratoire (*voir* **14 ÉTUDES CLINIQUES**). Les participants ont reçu soit PAXLOVID (n = 1038), soit un placebo (n = 1053). Les manifestations indésirables retenues sont celles qui ont été signalées pendant l'administration du médicament à l'étude et jusqu'au 34^{e} jour ayant suivi l'instauration du traitement à l'étude. Les

participants devaient prendre PAXLOVID (300 mg de nirmatrelvir [soit 2 comprimés dosés à 150 mg] avec 100 mg de ritonavir) ou le placebo correspondant 2 fois par jour pendant 5 jours.

Les manifestations indésirables (tous grades et toutes causes confondus) qui sont survenues dans le groupe PAXLOVID (fréquence ≥ 1 %) à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo (différence ≥ 5 sujets) sont la dysgueusie (5 % vs < 1 %) et la diarrhée (3 % vs 2 %). L'hypertension et la myalgie sont survenues à une fréquence moindre (< 1 %), mais ont été signalées plus souvent sous PAXLOVID que sous placebo.

Le taux d'abandon du traitement motivé par une manifestation indésirable s'est établi à 2 % dans le groupe PAXLOVID et à 4 % dans le groupe placebo.

Tableau 3 – Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

	PAXLOVID N = 1038 (%)	**Placebo N = 1053 (%)**
Affections du système nerveux		
Dysgueusie	4,6	0,1
Céphalée	1,2	1,2
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	3,0	1,5
Vomissement	1,2	0,9
Effets indésirables survenant à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe PAXLOVID et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo.		

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché de PAXLOVID. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

- Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, hypersensibilité
- Affections vasculaires : hypertension
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées
- Troubles généraux et anomalies au point d'administration : malaise
- Atteintes cutanées et sous-cutanées : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
L'instauration d'un traitement par PAXLOVID, un inhibiteur de la CYP3A, chez des patients qui reçoivent des médicaments métabolisés par la CYP3A peut accroître la concentration plasmatique de

ces derniers, et il en va de même pour l'instauration d'un traitement par ce type de médicaments chez des patients qui reçoivent déjà PAXLOVID.

L'instauration d'un traitement par un inhibiteur ou un inducteur de la CYP3A peut accroître la concentration de PAXLOVID, dans le premier cas, ou la réduire, dans le second. De telles interactions peuvent entraîner :

- des effets indésirables d'importance clinique susceptibles d'aboutir à des manifestations sévères, menaçant le pronostic vital ou fatales attribuables à une exposition accrue aux médicaments administrés en concomitance avec PAXLOVID;
- des effets indésirables d'importance clinique attribuables à une exposition accrue à PAXLOVID.
- une perte de l'effet thérapeutique de PAXLOVID et possiblement l'apparition d'une résistance virale.

Consulter le **tableau 4** pour prendre connaissance des interactions médicamenteuses d'importance clinique, et notamment des médicaments dont l'administration concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement par PAXLOVID. Il faut évaluer les médicaments administrés en concomitance avec le traitement par PAXLOVID pendant celui-ci et surveiller le patient afin de déceler tout effet indésirable qui leur serait associé (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets potentiels de PAXLOVID sur les autres médicaments

PAXLOVID est un inhibiteur puissant de la CYP3A, et à ce titre, il peut accroître la concentration plasmatique des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette isoenzyme. L'administration concomitante de PAXLOVID et de médicaments dont la clairance dépend fortement de la CYP3A et qui sont associés à des manifestations graves et/ou potentiellement mortelles lorsque leur concentration plasmatique est élevée est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**). Un ajustement posologique ou des mesures de surveillance additionnelles peuvent s'imposer en cas d'administration concomitante de PAXLOVID et d'autres substrats de la CYP3A, comme l'indique le **tableau 4**.

Effets potentiels du ritonavir sur les médicaments administrés en concomitance

- Le ritonavir est un inhibiteur du cytochrome CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A. Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'ASC (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec du ritonavir. Par conséquent, l'administration du ritonavir est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend largement de la CYP3A et dont l'élévation des concentrations plasmatiques est associée à des manifestations graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger. L'administration du ritonavir en concomitance avec d'autres substrats

de la CYP3A peut nécessiter un ajustement posologique ou une surveillance accrue comme on le montre au **tableau 4**.

- Le ritonavir inhibe la CYP2D6; l'administration concomitante de substrats de la CYP2D6 et de ritonavir pourrait entraîner des augmentations (jusqu'à 2 fois) de l'ASC du premier agent, ce qui pourrait nécessiter une réduction proportionnelle de la dose. Le ritonavir semble également induire la CYP3A, la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2C19 et la CYP2B6 ainsi que la glucuronosyltransférase. Par conséquent, des concentrations plasmatiques réduites des médicaments administrés en concomitance et la perte potentielle de leurs effets thérapeutiques pourraient signifier qu'il faudrait modifier la posologie de ces agents.

Lorsque l'on administre le ritonavir en concomitance avec tout agent ayant une marge thérapeutique étroite, comme les anticoagulants, les anticonvulsivants et les antiarythmiques, il faut user de prudence (voir le **tableau 4**).

Effets potentiels d'autres médicaments sur PAXLOVID

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats de la CYP3A; par conséquent, les médicaments qui sont des inducteurs de cette isoenzyme peuvent abaisser les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir et du ritonavir et amoindrir de ce fait l'effet thérapeutique de PAXLOVID.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes

Le **tableau 4** comprend une liste d'interactions d'importance clinique avec d'autres médicaments, y compris des médicaments dont l'administration concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée. La liste de médicaments qui figure dans ce tableau est fournie à titre indicatif; il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de tous les médicaments susceptibles d'interagir avec PAXLOVID. Les effets de l'administration de PAXLOVID en concomitance avec l'itraconazole (un inhibiteur de la CYP3A) et la carbamazépine (un inducteur de la CYP3A) sur l'ASC et la C_{max} du nirmatrelvir sont résumés dans le **tableau 5**.

Tableau 4 – Interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives : Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou de l'interaction anticipée

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs-alpha$_1$-adrénergiques :		
alfuzosine	↑ alfuzosine	D'après les résultats d'une étude d'interactions médicamenteuses avec le kétoconazole, un autre puissant inhibiteur de la CYP3A4, on s'attend à une augmentation significative des concentrations d'alfuzosine lorsque le ritonavir est administré en concomitance, à raison de 600 mg 2 f.p.j. Par conséquent, l'administration d'alfuzosine en

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		concomitance avec PAXLOVID est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
tamsulosine	↑ tamsulosine	Il faut éviter l'emploi de ce médicament durant le traitement par PAXLOVID.
Analgésiques, narcotiques :		
fentanyl, hydrocodone, oxycodone, mépéridine	↑ fentanyl ↑ hydrocodone ↑ oxycodone ↑ mépéridine	Comme le ritonavir inhibe la CYP3A4, on s'attend à ce qu'il augmente les concentrations plasmatiques de fentanyl, de tramadol et de propoxyphène. Il faut utiliser le tramadol et le propoxyphène avec prudence, car il peut être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments. Il est recommandé de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et indésirables (y compris la dépression respiratoire potentiellement mortelle) lorsque le fentanyl, l'hydrocodone, l'oxycodone ou la mépéridine sont administrés en concomitance avec PAXLOVID.
tramadol, propoxyphène[a] méthadone	↑ tramadol ↑ propoxyphène ↓ méthadone	Il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent un traitement d'entretien par la méthadone afin de déceler les symptômes de sevrage et ajuster la dose de méthadone en conséquence. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone.
Anesthésiques :		
mépéridine	↓ mépéridine ↑ normépéridine (métabolite)	Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de mépéridine ni d'en prolonger l'utilisation en association avec le ritonavir, vu l'augmentation des concentrations de son métabolite, la normépéridine, qui a à la fois un effet analgésique et un effet stimulant sur le SNC (p. ex., les convulsions).
Antiangineux :		
ranolazine	↑ ranolazine	L'administration concomitante est contre-indiquée, compte tenu du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antiarythmiques :		
disopyramide, lidocaïne (à action générale), mexilétine	↑ antiarythmiques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments.
amiodarone, bépridil[a], dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine[a]	↑ antiarythmiques	L'administration concomitante peut entraîner des réactions graves et/ou pouvant mettre la vie du patient en danger, comme une arythmie. Par conséquent, l'utilisation de ces antiarythmiques en concomitance avec PAXLOVID est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antibactériens :		
acide fusidique	↑ acide fusidique ↑ ritonavir	On s'attend à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs de protéase, notamment du ritonavir et d'acide fusidique, entraîne une augmentation de la concentration d'acide fusidique, ainsi que des inhibiteurs de protéase dans le plasma (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Anticancéreux :		
apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
abémaciclib, céritinib, dasatinib, encorafénib, ibrutinib, ivosidénib, nératinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	↑ anticancéreux	Les concentrations sériques des anticancéreux peuvent augmenter s'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir, ce qui peut entraîner un risque accru d'effets indésirables, certains pouvant être graves. L'administration concomitante de ritonavir et d'ibrutinib n'est pas recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à l'ibrutinib, qui pourrait entraîner un risque de syndrome de lyse tumorale. L'administration concomitante de ritonavir et de dasatinib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au dasatinib. Si le ritonavir doit être administré en concomitance avec le dasatinib, il faut envisager une surveillance étroite des signes de toxicité et une réduction de la dose de dasatinib (*voir* la monographie de SPRYCEL). L'administration concomitante du ritonavir et de l'encorafénib ou de l'ivosidénib devrait être évitée en

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		raison du risque d'effets indésirables graves comme la prolongation de l'intervalle QT. Si le ritonavir doit être administré en concomitance avec l'encorafénib, on doit modifier la dose de l'encorafénib selon les recommandations de la monographie de l'encorafénib. L'administration concomitante de ritonavir et de nilotinib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au nilotinib. Si le ritonavir doit être administré en concomitance avec le nilotinib, il est recommandé de surveiller étroitement un éventuel allongement de l'intervalle QT (*voir* la monographie de TASIGNA). L'administration concomitante de ritonavir et d'abémaciclib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à l'abémaciclib. Si le ritonavir doit être administré en concomitance avec l'abémaciclib, il faut envisager une surveillance étroite des signes de toxicité et une réduction de la dose d'abémaciclib (*voir* la monographie de VERZENIO). L'administration concomitante de ritonavir et de nératinib est contre-indiquée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au nératinib (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**). L'administration concomitante de vincristine et de vinblastine peut entraîner des effets indésirables hématologiques ou gastro-intestinaux importants.
vénétoclax	↑ vénétoclax	L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A, comme le ritonavir, et du vénétoclax peut augmenter le risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**). Dans le cas des patients qui ont terminé la phase d'augmentation graduelle de la dose et qui reçoivent une dose quotidienne constante de vénétoclax, il faut réduire la dose du médicament d'au moins 75 % lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A (*voir* la monographie de VENCLEXTA).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Anticoagulants :		
apixaban	↑ apixaban	Les agents qui sont à la fois des inhibiteurs de la glycoprotéine P et des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 élèvent la concentration sanguine d'apixaban ainsi que le risque d'hémorragie. La posologie recommandée pour l'administration concomitante d'apixaban et de PAXLOVID varie selon la dose d'apixaban utilisée. Se reporter à la monographie de l'apixaban pour un complément d'information.
dabigatran	↑ dabigatran	L'emploi concomitant de dabigatran et de PAXLOVID accroît l'exposition au dabigatran et, de ce fait, le risque de saignements. Selon l'indication pour laquelle le dabigatran est employé et la fonction rénale du patient, il faut réduire la dose du dabigatran ou éviter son emploi concomitant. Se reporter à la monographie du dabigatran pour un complément d'information.
rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Une étude a montré que l'administration concomitante de ritonavir et de rivaroxaban augmentait les concentrations de rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque de saignements accrus. L'emploi concomitant de PAXLOVID et du rivaroxaban est contre-indiqué (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
warfarine	↓ R-warfarine ↓ ↑ S-warfarine	Il est recommandé de surveiller fréquemment le rapport international normalisé (RIN) au début du traitement, lorsque le ritonavir est administré en concomitance avec de la warfarine.
Anticonvulsivants :		
clonazépam, éthosuximide, divalproex, lamotrigine	↑ clonazépam ↑ éthosuximide ↓ divalproex ↓ lamotrigine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de clonazépam et d'éthosuximide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments. Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique. Il faut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques de divalproex et de lamotrigine lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire d'augmenter la dose de ces médicaments.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	↑ carbamazépine ↓ phénytoïne ↓nirmatrelvir/ritonavir	L'administration de PAXLOVID en concomitance avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou la primidone est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antidépresseurs :		
amitriptyline, clomipramine, fluoxétine, imipramine, maprotiline[a], néfazodone[a], nortriptyline, paroxétine, sertraline, trimipramine, venlafaxine	↑ antidépresseurs	On ne s'attend pas à ce que l'utilisation de ritonavir à titre de potentialisateur pharmacocinétique provoque des augmentations d'importance clinique des substrats de la CYP2D6. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
bupropion	↓ bupropion et l'un de ses métabolites actifs, l'hydroxybupropion	Le bupropion est métabolisé principalement par la CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir diminue les concentrations de bupropion. Il faut vérifier que le patient présente une réponse adéquate au bupropion.
désipramine	↑ désipramine	Une étude a montré que l'administration concomitante de ritonavir et de désipramine augmentait les concentrations de désipramine. Il est recommandé de réduire la dose et de surveiller la concentration de désipramine.
trazodone	↑ trazodone	L'emploi concomitant de ritonavir et de trazodone accroît les concentrations de trazodone. Les effets indésirables suivants ont été observés : nausées, étourdissements, hypertension et syncope. La prudence s'impose si l'on administre de la trazodone avec un inhibiteur de la CYP3A4, comme le ritonavir, et on doit envisager de réduire la dose de trazodone.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antiémétiques :		
dronabinol[a]	↑ dronabinol	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de dronabinol lorsque ce médicament est administré en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc l'utiliser avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose de dronabinol.
Antifongiques :		
kétoconazole, sulfate d'isavuconazonium, itraconazole	↑ kétoconazole ↑ sulfate d'isavuconazonium ↑ itraconazole ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Il n'est pas recommandé d'administrer de fortes doses de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/j). Se reporter à la monographie du kétoconazole, du sulfate d'isavuconazonium ou de l'itraconazole pour un complément d'information.
voriconazole	↓ voriconazole	Il faut éviter l'emploi concomitant du voriconazole.
Antigoutteux :		
colchicine	↑ colchicine	<u>En présence d'insuffisance rénale et/ou hépatique</u> : • Des interactions médicamenteuses mortelles ou pouvant mettre la vie en danger ont été signalées chez des patients traités par la colchicine et le ritonavir. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et/ou hépatique, l'administration concomitante de colchicine et de PAXLOVID est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**). <u>En présence d'une fonction rénale ou hépatique normale</u> : • *Traitement des attaques de goutte :* 1 dose de 0,6 mg (1 comprimé), suivie d'une dose de 0,3 mg (1 demi-comprimé) 1 heure plus tard. Le traitement ne doit pas être recommencé avant 3 jours. • *Prophylaxie des attaques de goutte :* Si le schéma posologique original de la colchicine était de 0,6 mg 2 f.p.j., il doit être ramené à 0,3 mg 1 f.p.j. S'il était de 0,3 mg 2 f.p.j., il doit être ramené à 0,3 mg 1 fois tous les 2 jours. • *Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :* La dose quotidienne maximale

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		est de 0,6 mg (pouvant être donnée en 2 prises de 0,3 mg).
Anti-infectieux :		
clarithromycine, érythromycine	↑ clarithromycine ↑ érythromycine	En présence d'insuffisance rénale, il convient d'envisager les ajustements posologiques suivants : • Patients dont la Cl_{Cr} se situe entre 30 et 60 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 50 %. • Patients dont la Cl_{Cr} est < 30 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 75 %. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est normale. Se reporter aux renseignements thérapeutiques respectifs de ces anti-infectieux pour de l'information sur l'ajustement de leur dose.
Antimycobactériens :		
rifabutine	↑ rifabutine et son métabolite ↓ ritonavir	Il est recommandé de réduire la dose habituelle de rifabutine (300 mg/j) d'au moins 75 % (p. ex., donner une dose de 150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine). Il peut être nécessaire de réduire davantage la dose de rifabutine.
rifampicine	↓ ritonavir ↓nirmatrelvir	L'administration concomitante de PAXLOVID avec la rifampicine est contre-indiquée en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance. Il faut envisager d'employer un autre antimycobactérien, comme la rifabutine (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antiparasitaires :		
atovaquone	↓ atovaquone	Il faut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone lorsque ce médicament est administré en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'atovaquone.
quinine	↑ quinine	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de quinine lorsque ce médicament est administré en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de quinine au besoin.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques :		
triazolam, midazolam, voie orale[a]	↑ triazolam ↑ midazolam	Le midazolam est principalement métabolisé par la CYP3A4. Les augmentations de la concentration de midazolam devraient être beaucoup plus importantes lorsque le médicament est administré par voie orale que lorsqu'il est administré par voie parentérale. Par conséquent, l'administration concomitante est contre-indiquée en raison du risque de sédation profonde et de dépression respiratoire (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
midazolam, voie parentérale[b]	↑ midazolam	L'utilisation concomitante de midazolam par voie parentérale et de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de midazolam. L'administration concomitante doit être effectuée dans un cadre permettant une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une diminution de la posologie du midazolam doit être envisagée, en particulier si plus d'une dose de midazolam est administrée.
buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam[a,] flurazépam, zolpidem	↑ anxiolytiques/sédatifs/ hypnotiques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
Agents contre l'hyperplasie bénigne de la prostate :		
silodosine	↑ silodosine	L'administration concomitante de ce médicament est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension orthostatique (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Bêta-bloquants :		
métoprolol, timolol	↑ bêta-bloquants	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
Bronchodilatateurs :		
théophylline	↓ théophylline	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline; il faut envisager la surveillance du traitement.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Inhibiteurs calciques :		
amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
Agents cardiovasculaires :		
éplérénone	↑ éplérénone	L'administration concomitante d'éplérénone est contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
ivabradine	↑ ivabradine	L'administration concomitante d'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque de bradycardie et de troubles de la conduction (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
aliskirène, ticagrélor, vorapaxar, clopidogrel	↑ aliskirène ↑ ticagrélor ↑ vorapaxar ↓ métabolite actif du clopidogrel	Il faut éviter l'emploi de ces médicaments durant le traitement par PAXLOVID.
Corticostéroïdes :		
budésonide, propionate de fluticasone, triamcinolone	↑ fluticasone ↑ budésonide ↑ triamcinolone	L'administration concomitante de ritonavir et de propionate de fluticasone, de budésonide, de triamcinolone ou d'autres glucocorticoïdes inhalés, injectables ou intranasaux qui sont métabolisés par la CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets généraux liés à la corticothérapie, incluant le syndrome de Cushing et une suppression de la fonction surrénalienne. L'utilisation concomitante de ritonavir et de propionate de fluticasone, de budésonide ou de triamcinolone peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, de budésonide ou de triamcinolone et réduire les concentrations sériques de cortisol. Il faut envisager des solutions de rechange au propionate de fluticasone, au budésonide ou à la triamcinolone, surtout en cas de traitement de longue durée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
dexaméthasone, prednisone	↑dexaméthasone ↓ ritonavir ↑ prednisone	Il faut s'attendre à ce que la dexaméthasone, qui accroît l'activité de la CYP3A, augmente la clairance de ritonavir et, par conséquent, en fasse diminuer les concentrations plasmatiques. Il faut s'attendre à une augmentation des concentrations plasmatiques de dexaméthasone et de prednisone lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le ritonavir. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence, et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
digoxine	↑ digoxine	Un rapport publié dans la littérature signale que l'administration concomitante de ritonavir (300 mg toutes les 12 heures) et de digoxine a entraîné une augmentation significative des concentrations de digoxine. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre le ritonavir en concomitance avec de la digoxine et effectuer le suivi adéquat des concentrations plasmatiques de digoxine.
Potentialisateurs du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique :		
lumacaftor-ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante de nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
ivacaftor éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor tézacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor ↑ tézacaftor/ivacaftor	Il faut réduire la dose de ces agents lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec PAXLOVID. Se reporter à la monographie du produit concerné pour un complément d'information.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) :		
saxagliptine	↑ saxagliptine	Il est recommandé d'ajuster la dose de saxagliptine. Se reporter à la monographie de la saxagliptine pour un complément d'information.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :		
bosentan	↑ bosentan	Il faut cesser l'administration de bosentan au moins 36 heures avant de commencer à donner PAXLOVID. Veuillez consulter la monographie du bosentan pour plus de renseignements.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Dérivés de l'ergot :		
dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine[a]	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ méthylergonovine	L'administration concomitante de ces agents est contre-indiquée en raison du risque de toxicité aiguë caractérisée par des vasospasmes et une ischémie des extrémités et des autres tissus, y compris ceux du SNC (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) :		
élagolix	↑ élagolix	L'administration en concomitance d'élagolix et de ritonavir pourrait augmenter l'exposition à l'élagolix en raison de l'inhibition de la CYP3A et de la glycoprotéine P. Les effets indésirables graves connus de l'élagolix sont, entre autres, les idées suicidaires et l'élévation du taux de transaminases hépatiques. De plus, l'élagolix est un inducteur faible ou modéré de la CYP3A, ce qui peut diminuer l'exposition au ritonavir. Consulter la monographie de l'élagolix pour connaître les renseignements posologiques concernant l'administration en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4.
Antiviraux (anti-VHC) :		
Associations médicamenteuses contre le VHC :		
elbasvir/grazoprévir, glécaprévir/pibrentasvir	↑ antiviraux	Une augmentation de la concentration de grazoprévir peut hausser le taux d'ALAT. L'administration concomitante de cette association avec le ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque accru de hausse du taux d'ALAT associée à l'augmentation de l'exposition au glécaprévir. Il faut éviter l'emploi concomitant de l'association glécaprévir/pibrentasvir et de PAXLOVID.
ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir avec ou sans dasabuvir[a]		Se reporter à la monographie de l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir pour un complément d'information.
sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir		Se reporter à la monographie de l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pour un complément d'information. Les patients qui suivent un traitement contre une infection par le VHC comprenant du ritonavir doivent le poursuivre selon les indications. Durant l'emploi concomitant, il faut surveiller l'augmentation de la concentration de PAXLOVID ou

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		l'apparition d'effets indésirables des médicaments contre le VHC.
Inhibiteurs de la protéase du VHC :		
siméprévir[a]	↑ siméprévir	Une étude pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante de siméprévir à raison de 200 mg 1 f.p.j. et de ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j. entraînait une augmentation des concentrations de siméprévir. L'administration concomitante de PAXLOVID et de siméprévir n'est pas recommandée.
Produits à base de plantes médicinales :		
millepertuis (*Hypericum perforatum*)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	L'administration concomitante de millepertuis est contre-indiquée en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antirétroviraux (anti-VIH) :		
Inhibiteurs de la protéase du VIH :		
fosamprénavir	↑ amprénavir (↑ ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	Consulter la monographie du fosamprénavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de fosamprénavir à raison de 700 mg 2 f.p.j. et de ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j. ou de fosamprénavir à raison de 1400 mg 1 f.p.j. et de ritonavir à raison de 200 mg 1 f.p.j.
atazanavir	↑ atazanavir (↑ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	Les concentrations plasmatiques d'atazanavir obtenues avec l'administration d'atazanavir à raison de 300 mg 1 f.p.j. et de ritonavir à raison de 100 mg 1 f.p.j. sont supérieures à celles obtenues avec l'administration d'atazanavir à raison de 400 mg 1 f.p.j. Consulter la monographie de l'atazanavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante d'atazanavir à raison de 300 mg 1 f.p.j. et de ritonavir à raison de 100 mg 1 f.p.j.
darunavir	↑ darunavir (↑ ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	Consulter la monographie du darunavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de darunavir à raison de 600 mg 2 f.p.j. et de ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
indinavir[a]	↑ indinavir (↑ ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	Une modification des concentrations a été observée lorsque des doses réduites d'indinavir sont administrées en concomitance avec une dose réduite de ritonavir. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. Le risque de lithiase rénale peut être accru lorsque des doses d'indinavir égales ou supérieures à 800 mg 2 f.p.j. sont administrées en concomitance avec le ritonavir. L'hydratation et le suivi adéquats du patient s'imposent.
nelfinavir	↑ M8 (principal métabolite actif du nelfinavir)	Le ritonavir augmente les concentrations du principal métabolite actif du nelfinavir, M8. Cette interaction semble être attribuable à l'inhibition et à l'induction du métabolisme par le cytochrome P450.
saquinavir	↑ saquinavir (↑ ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	La posologie recommandée est de 1000 mg de saquinavir administrés en concomitance avec le ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j. pris dans les 2 heures suivant un repas. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de ces médicaments s'ils sont administrés en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH. Il ne faut pas administrer de saquinavir et de ritonavir simultanément avec de la rifampicine, à cause du risque d'hépatotoxicité grave (élévation du taux de transaminases hépatiques) lié à l'administration concomitante de ces 3 médicaments. Dans certains cas, l'administration concomitante de saquinavir et de ritonavir a provoqué des effets indésirables graves, principalement une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, particulièrement chez les patients qui présentaient déjà une affection hépatique. Consulter la monographie du saquinavir pour connaître les renseignements thérapeutiques.
tipranavir	↑ tipranavir (↑ ASC, ↑ Cmax, ↑ Cmin)	Consulter la monographie du tipranavir pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de tipranavir à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de ritonavir à raison de 200 mg 2 f.p.j.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :		
didanosine[a]	↓ didanosine	L'administration de didanosine et de ritonavir doit être espacée de 2,5 heures pour éviter toute incompatibilité entre les 2 médicaments.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
ténofovir	↑ ténofovir	Il a été montré que l'administration concomitante de l'association lopinavir/ritonavir augmentait les concentrations de ténofovir. L'augmentation des concentrations de ténofovir pourrait accroître les effets indésirables associés au ténofovir, notamment les troubles rénaux. Il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables liés au ténofovir chez les patients qui prennent du ritonavir en concomitance avec du fumarate de ténofovir disoproxil. Consulter la monographie du ténofovir pour obtenir de plus amples renseignements.
zidovudine, emtricitabine	↓ zidovudine ↔ emtricitabine	Se reporter aux renseignements thérapeutiques respectifs de ces médicaments anti-VIH pour un complément d'information.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :		
delavirdine[a]	↑ ritonavir ↔ delavirdine	Il faut envisager de réduire la dose de ritonavir lorsqu'on administre ce dernier en association avec de la delavirdine. Le ritonavir ne semble pas modifier le comportement pharmacocinétique de la delavirdine, d'après les comparaisons avec les données historiques. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse (delavirdine/ritonavir) n'ont pas été établies.
éfavirenz	↑ éfavirenz	Chez des volontaires en santé ayant reçu 500 mg de ritonavir 2 f.p.j. avec 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j., l'ASC de l'éfavirenz à l'état d'équilibre s'est accrue de 21 %. On a aussi observé une augmentation parallèle de 17 % de l'ASC du ritonavir.
névirapine	↑ névirapine	Se reporter aux renseignements thérapeutiques de ce médicament anti-VIH pour un complément d'information.
Inhibiteurs de l'intégrase :		
raltégravir	↓ raltégravir	Une étude pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante de ritonavir à raison de 100 mg 2 f.p.j. et d'une dose unique de 400 mg de raltégravir entraînait une réduction des concentrations plasmatiques de raltégravir.
bictégravir	↑ bictégravir	Se reporter aux renseignements thérapeutiques de ce médicament anti-VIH pour un complément d'information.
Antagonistes du CCR5 :		
maraviroc	↑ maraviroc (↑ ASC, ↑ C_{max}, ↑ C_{min})	L'administration concomitante de maraviroc et de doses réduites de ritonavir augmente les

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		concentrations plasmatiques de maraviroc. Il faut donc diminuer la dose de maraviroc lors de l'administration de maraviroc en concomitance avec le ritonavir. Consulter la monographie du maraviroc pour connaître les renseignements complets sur l'administration concomitante de maraviroc à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de ritonavir.
Hypolipidémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :		
lovastatine, simvastatine	↑ lovastatine, simvastatine	Étant donné que le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, est fortement dépendant de la CYP3A, l'administration concomitante de ritonavir et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**). Il faut suspendre le traitement par la lovastatine et la simvastatine au moins 12 heures avant la mise en route de celui par PAXLOVID, pendant les 5 jours de celui-ci et 5 autres jours par la suite.
lomitapide	↑ lomitapide	Le lomitapide est un substrat sensible de la CYP3A4. Les inhibiteurs de la CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, d'environ 27 fois dans le cas des inhibiteurs puissants. L'administration concomitante de lomitapide et d'inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
atorvastatine, rosuvastatine	↑ atorvastatine, rosuvastatine	La prudence s'impose et une réduction de la posologie doit être envisagée si le ritonavir est administré en concomitance avec l'atorvastatine, qui est métabolisée à un moindre degré par la CYP3A4. Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne dépende pas de la CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec le ritonavir. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par l'atorvastatine ou la rosuvastatine avant ou après l'administration de PAXLOVID. Donner la dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine la plus faible et surveiller étroitement le patient pour déceler les signes et les symptômes de myopathie ou de rhabdomyolyse. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, il est recommandé d'utiliser la pravastatine ou la fluvastatine.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Immunosuppresseurs :		
Inhibiteurs de la calcineurine cyclosporine, tacrolimus Inhibiteurs de la mTOR évérolimus, sirolimus[a]	↑ immunosuppresseurs ↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ évérolimus ↑ sirolimus	Éviter d'utiliser des inhibiteurs de la calcineurine ou des inhibiteurs de la mTOR durant le traitement par PAXLOVID. Il est recommandé d'ajuster la posologie de l'immunosuppresseur et de surveiller régulièrement et étroitement la concentration de l'immunosuppresseur ainsi que l'apparition d'effets indésirables associés à cet agent durant le traitement par PAXLOVID et après celui-ci. Se reporter à la monographie de l'immunosuppresseur et aux plus récentes lignes directrices pour un complément d'information, et demander conseil à un groupe d'experts multidisciplinaire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
Inhibiteurs de Janus kinases (JAK) :		
tofacitinib upadacitinib	↑ tofacitinib ↑ upadacitinib	Il est recommandé d'ajuster la dose de tofacitinib. Se reporter à la monographie du tofacitinib pour un complément d'information. En cas d'administration concomitante avec PAXLOVID, la posologie recommandée de l'upadacitinib diffère selon son indication. Se reporter à la monographie de l'upadacitinib pour un complément d'information.
Inhibiteurs de kinases (*voir* aussi Anticancéreux ci-dessus) :		
fostamatinib	↑ fostamatinib	L'administration du fostamatinib en concomitance avec le ritonavir pourrait augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables reliés à la dose, comme une hépatotoxicité et une neutropénie. Surveiller l'apparition de tout signe de toxicité du fostamatinib qui pourrait exiger une modification de la dose de ce médicament (*voir* la monographie du fostamatinib).
Agonistes des récepteurs β-adrénergiques à action prolongée :		
salmétérol	↑ salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol n'est pas recommandée. Il faut éviter son emploi simultané avec PAXLOVID. Cette combinaison pourrait augmenter le risque d'effets indésirables de nature cardiovasculaire associés au salmétérol, dont une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antimigraineux :		
élétriptan	↑ élétriptan	Un intervalle d'au moins 72 heures doit séparer l'administration de l'élétriptan et celle de PAXLOVID en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment de manifestations cardiovasculaires ou cérébrovasculaires (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
ubrogépant	↑ ubrogépant	L'emploi concomitant d'ubrogépant et de PAXLOVID est contre-indiqué en raison du risque d'effets indésirables graves (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes :		
finérénone	↑ finérénone	L'emploi concomitant de ce médicament est contre-indiqué en raison du risque d'effets indésirables graves, notamment d'hyperkaliémie, d'hypotension ou d'hyponatrémie (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Antagonistes des récepteurs muscariniques :		
darifénacine	↑ darifénacine	La dose quotidienne de darifénacine ne doit pas excéder 7,5 mg lorsque ce médicament est administré en concomitance avec PAXLOVID. Se reporter à la monographie de la darifénacine pour un complément d'information.
Neuroleptiques/Antipsychotiques :		
clozapine	↑ clozapine	Si l'emploi concomitant de clozapine ne peut être évité, il faut envisager d'en réduire la dose et de surveiller l'apparition d'effets indésirables.
lurasidone	↑ lurasidone	En raison de l'inhibition de la CYP3A par le ritonavir, on s'attend à une augmentation des concentrations de lurasidone. L'administration concomitante de lurasidone et de ritonavir est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
perphénazine, rispéridone, thioridazine[a]	↑ neuroleptiques	Lorsqu'il est administré à titre de potentialisateur pharmacocinétique, le ritonavir ne devrait pas entraîner d'augmentations d'importance clinique des substrats de la CYP2D6. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la dose de ces médicaments.
pimozide	↑ pimozide	L'administration concomitante de PAXLOVID et de pimozide est contre-indiquée, car elle peut entraîner des réactions graves et/ou mettant la vie en danger, telles que des arythmies (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
quétiapine	↑ quétiapine	En raison de l'inhibition de la CYP3A par le ritonavir, l'administration concomitante de ritonavir et de la quétiapine peut entraîner une augmentation des concentrations de quétiapine. Des effets indésirables graves et potentiellement mortels liés à la quétiapine ont été signalés avec des inhibiteurs de la CYP3A. PAXLOVID ne doit pas être administré en association avec la quétiapine. Une surveillance peut s'avérer nécessaire et la dose peut être réduite au besoin.
Agents neuropsychiatriques :		
suvorexant[a]	↑ suvorexant	Il faut éviter l'emploi concomitant du suvorexant et de PAXLOVID.
aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, ilopéridone[a], lumatépérone[a], pimavansérine[a]	↑ aripiprazole ↑ brexpiprazole ↑ cariprazine ↑ ilopéridone ↑ lumatépérone ↑ pimavansérine	Il est recommandé d'ajuster la dose de l'aripiprazole, du brexpiprazole, de la cariprazine, de l'ilopéridone, de la lumatépérone et de la pimavansérine. Se reporter à la monographie du produit concerné pour un complément d'information.
Antagonistes des opioïdes :		
naloxégol	↑ naloxégol	L'administration concomitante de naloxégol est contre-indiquée en raison du risque de symptômes de sevrage aux opioïdes (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Contraceptifs oraux ou timbres contraceptifs :		
éthinylestradiol	↓ éthinylestradiol	L'administration concomitante de ritonavir et de PAXLOVID abaisse la concentration de l'éthinylestradiol. Il peut être nécessaire d'envisager une augmentation de la dose ou le recours à d'autres moyens de contraception. De plus, il faut conseiller aux patientes d'employer une méthode de contraception non hormonale durant les 5 jours du traitement par PAXLOVID et jusqu'aux premières menstruations suivant la fin du traitement.
Inhibiteurs de la PDE5 (indiqués pour le traitement de la dysfonction érectile) :		
sildénafil, tadalafil, vardénafil	↑ sildénafil	Il faut faire particulièrement attention lors de la prescription d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) dans le traitement de la dysfonction érectile à des patients recevant PAXLOVID. On s'attend à ce que l'administration concomitante de PAXLOVID et de ces médicaments produise une hausse marquée des concentrations

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
		de ceux-ci, ce qui pourrait amplifier les effets indésirables associés à ces derniers, notamment : hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme. Emploi d'inhibiteurs de la PDE5 contre la dysfonction érectile On peut utiliser le sildénafil avec prudence à des doses réduites (25 mg toutes les 48 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets indésirables. On peut utiliser le tadalafil avec prudence à des doses réduites (10 mg toutes les 72 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets indésirables. L'administration en concomitance de vardénafil et de PAXLOVID est contre-indiquée (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Inhibiteurs de la PDE5 (indiqués pour le traitement de l'hypertension pulmonaire) :		
sildénafil (Revatio[MD])	↑ sildénafil	L'administration concomitante de sildénafil et de PAXLOVID est contre-indiquée compte tenu du risque d'effets indésirables associés au sildénafil, y compris les anomalies de la vision, l'hypotension, les érections prolongées et la syncope (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
tadalafil (Adcirca®)	↑ tadalafil	Il faut éviter l'emploi concomitant du tadalafil et de PAXLOVID.
Stimulateurs de la sGC (indiqués pour le traitement de l'hypertension pulmonaire) :		
riociguat	↑ riociguat	Il est recommandé d'ajuster la dose du riociguat. Se reporter à la monographie du riociguat pour un complément d'information.
Agonistes du récepteur 1A de la sérotonine/antagonistes du récepteur 2A de la sérotonine :		
flibansérine	↑ flibansérine	L'administration concomitante de flibansérine est contre-indiquée compte tenu du risque d'hypotension, de syncope et de dépression du SNC (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Stimulants :		
méthamphétamine	↑ méthamphétamine	Lorsqu'il est administré à titre de potentialisateur pharmacocinétique, le ritonavir ne devrait pas entraîner d'augmentations d'importance clinique des substrats de la CYP2D6. Il faut donc utiliser PAXLOVID avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer leur dose.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de PAXLOVID ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine :		
tolvaptan	↑ tolvaptan	L'administration concomitante de tolvaptan est contre-indiquée compte tenu du risque de déshydratation, d'hypovolémie et d'hyperkaliémie (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS**).

a. Produit non commercialisé au Canada.

b. *Voir* **10.3 Études sur les interactions médicamenteuses menées avec le nirmatrelvir**.↑ Indique une augmentation; ↓ indique une diminution; ↔ indique l'absence de changement.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir après son administration concomitante avec d'autres médicaments

	Posologie (nombre de doses)			**Rapport en % pour les paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir[a] (IC à 90 %); absence d'effet = 100**	
Médicament administré en concomitance avec le nirmatrelvir	**Médicament administré en concomitance avec le nirmatrelvir**	**Nirmatrelvir/ ritonavir**	**N**	**C_{max}**	**ASC[b]**
Carbamazépine[c]	300 mg 2 fois par jour (16doses)	300 mg/100 mg 1 fois par jour (2 doses)	10	56,82 (47,04-68,62)	44,50 (33,77-58,65)
Itraconazole	200 mg 1 fois par jour (8 doses)	300 mg/100 mg 2 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; C_{max} : concentration plasmatique maximale observée; IC : intervalle de confiance

a. Rapport en pourcentage des valeurs pour le schéma à l'étude (c.-à-d. carbamazépine ou itraconazole en concomitance avec l'association nirmatrelvir/ritonavir)/schéma de référence (c.-à-d. association nirmatrelvir/ritonavir administrée seule).b. Dans le cas de la carbamazépine, ASC = ASC_{inf}, et dans celui de l'itraconazole, ASC = ASC_{tau}.

c. La dose de carbamazépine a été portée jusqu'à 300 mg 2 fois par jour du 8^{e} au 15^{e} jour (p. ex., 100 mg 2 fois par jour du 1er au 3^{e} jour, puis 200 mg 2 fois par jour du 4^{e} au 7^{e} jour).

Les effets de l'administration concomitante de PAXLOVID et de midazolam (substrat de la CYP3A4) ou de dabigatran (substrat de la P-gp) sur l'ASC et la C_{max} du midazolam et du dabigatran, respectivement, sont résumés au **tableau 6.**

Tableau 6 – Effets de l'association nirmatrelvir/ritonavir sur la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Posologie (nombre de doses)		N	Rapport en %[a] des moyennes géométriques pour le schéma à l'étude/de référence (IC à 90 %); absence d'effet = 100	
	Médicament administré en concomitance	Nirmatrelvir/ ritonavir		C_{max}	ASC[b]
Midazolam[c]	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg 2 fois par jour (9 doses)[b]	10	368,33 (318,91-425,41)	1430,02 (1204,54-1697,71)
Dabigatran[c]	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg 2 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; C_{max} : concentration plasmatique maximale; IC : intervalle de confiance; P-gp : glycoprotéine P

a. Rapport en pourcentage des valeurs pour le schéma à l'étude (c.-à-d. midazolam ou dabigatran en concomitance avec l'association nirmatrelvir/ritonavir)/schéma de référence (c.-à-d. midazolam ou dabigatran administré seul).
b. ASC = ASC_{inf} pour le midazolam et le dabigatran.
c. Pour le midazolam, schéma à l'étude = nirmatrelvir/ritonavir plus midazolam, schéma de référence = midazolam. Le midazolam est un substrat de référence pour la CYP3A4. Pour le dabigatran, schéma à l'étude = nirmatrelvir/ritonavir plus dabigatran, schéma de référence = dabigatran. Le dabigatran est un substrat de référence pour la P-gp.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale (M^{pro}, de l'anglais *main protease*) du SRAS-CoV-2, également appelée *protéase de type 3C* ($3CL^{pro}$, de l'anglais *3C-like protease*) ou *Nsp5*. L'inhibition de la protéase de type 3C du SRAS-CoV-2 l'empêche de cliver les précurseurs polyprotéiques et bloque de ce fait la réplication virale. Lors d'une analyse biochimique, le nirmatrelvir a inhibé l'activité d'une protéase de type 3C du SRAS-CoV-2 recombinante à une CI_{50} de 19,2 nM (K_i = 3,1 nM). Il a été établi par radiocristallographie que le nirmatrelvir se lie directement au site actif de la protéase de type 3C du SRAS-CoV-2.

Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du VIH-1; il n'exerce aucun effet sur la protéase de type 3C du SRAS-CoV-2. Il inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par la CYP3A, ce qui accroît la concentration plasmatique de ce médicament.

10.2 Pharmacodynamie

À l'heure actuelle, aucune donnée clinique et non clinique n'indique un risque d'allongement de l'intervalle QT, mais l'allongement de l'intervalle QT n'a pas fait l'objet d'une évaluation complète chez l'humain.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'association nirmatrelvir/ritonavir a été évaluée chez des sujets en santé et chez des participants atteints de COVID-19 légère ou modérée.

Le ritonavir est administré avec le nirmatrelvir en tant qu'amplificateur pharmacocinétique, ce qui se traduit par une augmentation de la concentration du nirmatrelvir dans la circulation générale et par une prolongation de sa demi-vie. Chez les participants en santé à jeun, la demi-vie moyenne ($t_{½}$) d'une dose unique de 150 mg de nirmatrelvir administré seul a été d'environ 2 heures comparativement à 7 heures après l'administration d'une dose unique de 250 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir, ce qui appuie la validité du schéma d'administration biquotidienne retenu.

Après l'administration orale d'une dose unique de nirmatrelvir/ritonavir à 250 mg/100 mg à des participants en santé à jeun, les moyennes géométriques (coefficient de variation [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 jusqu'au moment de la dernière mesure ($ASC_{dernière\ mesure}$) ont été de 2,88 µg/mL (25 %) et de 27,6 µg*h/mL (13 %), respectivement.

Après l'administration de doses répétées de 75 mg/100 mg, de 250 mg/100 mg et de 500 mg/100 mg de l'association nirmatrelvir/ritonavir 2 fois par jour, l'augmentation de l'exposition générale observée à l'état d'équilibre semblait être inférieure à ce qui serait une exposition proportionnelle à la dose. Lors de l'administration de doses multiples de l'association nirmatrelvir/ritonavir pendant 10 jours, l'état d'équilibre a été atteint le 2e jour, et une accumulation correspondant presque au double a été observée. Les expositions générales le 5e jour et le 10e jour ont été similaires pour toutes les doses. Les paramètres pharmacocinétiques de l'association nirmatrelvir/ritonavir sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques du nirmatrelvir et du ritonavir chez des sujets en santé

	Nirmatrelvir (administré avec le ritonavir)	**Ritonavir**
Absorption		
T_{max} (h), médiane	3,00[a]	3,98[a]
Effet des aliments	Les rapports en % des moyennes géométriques de l'$ASC_{dernière\ mesure}$ et de la C_{max} (IC à 90 %) pour la situation évaluée/situation de référence (sujets nourris/sujets à jeun) se sont établis respectivement à 120,9 (109,3-133,7) et à 161,0 (139,1-186,4) pour le nirmatrelvir[b]	
Distribution		

Taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines (%)	69	98-99
Rapport sang:plasma	0,60	0,14[d]
V_z/F (L), moyenne	104,7[c]	112,4[c]
Élimination		
Principale voie d'élimination	Élimination rénale[e]	Métabolisme hépatique
Demi-vie ($t_{1/2}$) (h), moyenne	6,05[a]	6,15[a]
Clairance après administration orale (Cl/F), moyenne	8,99[c]	13,92[c]
Métabolisme		
Voies métaboliques	Minimes[e]	CYP3A4 (majeure), CYP2D6 (mineure)
Excrétion		
Proportion d'entités liées au médicament dans les fèces (%)	35,3[f]	86,4[g]
Proportion d'entités liées au médicament dans l'urine (%)	49,6[f]	11,3[g]

a. Données recueillies après l'administration d'une dose unique de 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimés dosés à 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (1 comprimé) à des sujets en santé.
b. Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg de nirmatrelvir en association avec 100 mg de ritonavir à −12 heures, 0 heure et 12 heures, à des sujets nourris (repas riche en matières grasses et en calories) (situation évaluée) ou à des sujets à jeun (situation de référence).
c. 300 mg de nirmatrelvir (sous forme de suspension orale) administrés avec 100 mg de ritonavir (sous forme de comprimé) 2 fois par jour pendant 3 jours.
d. Rapport globules rouges:plasma.
e. Le nirmatrelvir est un substrat de la CYP3A4, mais lorsqu'il est administré avec le ritonavir, son métabolisme est minime.
f. Déterminée en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du ^{19}F après l'administration d'une suspension orale dosée à 300 mg avec des doses de 100 mg de ritonavir prises à divers moments (−12 h, 0 h, 12 h et 24 h) pour leurs effets amplificateurs.
g. Déterminée par analyse au ^{14}C après l'administration d'une solution orale de ritonavir marqué au ^{14}C dosée à 600 mg.

Les données sur la pharmacocinétique de PAXLOVID après l'administration d'une dose unique à des sujets en santé sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 – Pharmacocinétique du nirmatrelvir observée après l'administration d'une dose unique de 300 mg/100 mg de l'association nirmatrelvir/ritonavir à des sujets en santé

Paramètre pharmacocinétique (unité)	**Nirmatrelvir (N = 12)**
C_{max} (µg/mL)	2,21 (33)
ASC_{inf} (µg*h/mL)	23,01 (23)
T_{max} (h)	3,00 (1,02-6,00)
$t_{1/2}$ (h)	6,05 ± 1,79

Données recueillies après l'administration de 2 comprimés de nirmatrelvir dosés à 150 mg; valeurs présentées sous la forme de moyennes géométriques (CV [%]), sauf dans le cas du T_{max} (médiane [min.-max.]) et de la $t_{1/2}$ (moyenne arithmétique ± écart-type).

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de 300 mg/100 mg de l'association nirmatrelvir/ritonavir, les moyennes géométriques (CV [%]) de la concentration maximale (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 se chiffraient respectivement à 2,21 µg/mL (33 %) et à 23,01 µg*h/mL (23 %). Le temps médian (min.-max.) écoulé avant l'atteinte de la C_{max} (T_{max}) était de 3 h (1,02-6 h). La moyenne arithmétique (+ écart-type) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 h (1,8 h). Après l'administration orale d'une dose unique de 300 mg/100 mg de l'association nirmatrelvir/ritonavir, les moyennes géométriques (CV [%]) de la C_{max} et de l'ASC_{inf} du ritonavir s'établissaient respectivement à 0,36 µg/mL (46 %) et à 3,60 µg*h/mL (47 %). Le T_{max} médian (min.-max.) était de 3,98 h (1,48-4,20 h). La moyenne arithmétique (+ écart-type) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 h (2,2 h).

Effet des aliments sur l'absorption orale :

Chez des sujets en bonne santé, l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimés de 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (1 comprimé de 100 mg) à −12 heures, 0 heure et 12 heures à des sujets nourris (repas riche en matières grasses et en calories) a accru l'exposition au nirmatrelvir, comparativement à l'administration de ces médicaments à jeun. On a constaté une augmentation d'environ 61 % de la C_{max} moyenne et une augmentation de 21 % de l'$ASC_{dernière\ mesure}$ moyenne du nirmatrelvir quand les sujets étaient nourris. L'administration avec un repas riche en matières grasses et en calories a retardé de 0,21 heure l'atteinte du T_{max}. PAXLOVID s'administre par voie orale, avec ou sans aliments.

Distribution

Le taux de liaison du nirmatrelvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 69 %. Le taux de liaison du ritonavir à ces protéines est d'environ 98 à 99 %.

Métabolisme

Les études in vitro ayant porté sur l'administration du nirmatrelvir sans l'administration concomitante de ritonavir indiquent que le nirmatrelvir est principalement métabolisé par la CYP3A4. Le nirmatrelvir n'est ni un inducteur ni un substrat des autres isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). L'administration du nirmatrelvir en concomitance avec le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir. Le nirmatrelvir sous forme inchangée est la seule entité liée au médicament qui a été observée dans le plasma. Des métabolites mineurs formés par oxydation ont été observés dans les fèces et dans l'urine.

Des études in vitro menées sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) est la principale isoforme qui intervient dans le métabolisme du ritonavir, mais que la CYP2D6 contribue à la formation du métabolite M-2 par oxydation.

Il a été établi que de faibles doses de ritonavir exercent des effets marqués sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (et d'autres produits métabolisés par la CYP3A4) et que les autres inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent influer sur la pharmacocinétique du ritonavir.

Élimination

Lorsque le nirmatrelvir est administré avec le ritonavir, sa principale voie d'élimination est l'excrétion rénale sous forme inchangée. À peu près 49,6 % de la dose de 300 mg de nirmatrelvir administrée ont été récupérés dans l'urine et 35,3 % dans les fèces. Le nirmatrelvir est la principale entité liée au médicament qui a été retrouvée dans les excreta avec de faibles quantités de métabolites formés lors

de réactions d'hydrolyse. Le nirmatrelvir sous forme inchangée est la seule entité liée au médicament qui était mesurable dans le plasma.

Des études menées chez l'humain sur du ritonavir radiomarqué ont démontré que le ritonavir était principalement éliminé par les voies hépatobiliaires : environ 86 % de la substance radiomarquée se retrouvent dans les fèces, et il devrait s'agir en partie de ritonavir non absorbé.

Populations particulières et états pathologiques

- **Âge/sexe/race :** Dans une analyse de pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et la race n'ont pas modifié la pharmacocinétique du nirmatrelvir.
- **Enfants :** La pharmacocinétique de l'association nirmatrelvir/ritonavir n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Insuffisance hépatique :** L'administration orale d'une dose unique de 100 mg de nirmatrelvir à 0 h avec des doses de 100 mg de ritonavir prises à divers moments (−12 h, 0 h, 12 h et 24 h) pour leurs effets amplificateurs à des sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée s'est traduite par des expositions au nirmatrelvir semblables à celles observées chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (*voir* le **tableau 9**). Les rapports des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) pour l'ASC_{inf} et la C_{max} du nirmatrelvir, qui ont servi à comparer des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (situation évaluée) à des sujets dont la fonction hépatique était normale (situation de référence), se sont établis à 98,78 % (70,65-138,12 %) et à 101,96 % (74,20-140,11 %), respectivement.
  Après l'administration de la deuxième dose de ritonavir, on a observé des augmentations respectives de 84 % et de 68 % de la C_{max} et de l'ASC_{12} chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale.
  L'association nirmatrelvir/ritonavir n'a pas été évaluée chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Tableau 9 – Effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir

	Fonction hépatique normale (n = 8)	Insuffisance hépatique modérée (n = 8)
C_{max} (µg/mL)	1,89 (20)	1,92 (48)
ASC_{inf} (µg*h/mL)	15,24 (36)	15,06 (43)
T_{max} (h)	2,0 (0,6-2,1)	1,5 (1,0-2,0)
$t_{1/2}$ (h)	7,21 ± 2,10	5,45 ± 1,57

Valeurs présentées sous la forme de moyennes géométriques (CV [%]), sauf dans le cas du T_{max} (médiane [min.-max.]) et de la $t_{1/2}$ (moyenne arithmétique ± écart-type).

- **Insuffisance rénale :** Une étude sans insu a été menée afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques de l'association nirmatrelvir/ritonavir mesurés chez des adultes en bonne santé et ceux mesurés chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale légère (TFGe ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min), modérée (TFGe ≥ 30 mL/min et < 90 mL/min) ou sévère (TFGe < 30 mL/min) après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de nirmatrelvir avec des doses de 100 mg de ritonavir prises à divers moments (−12 h, 0 h, 12 h et 24 h) pour leurs effets amplificateurs. La C_{max} et l'ASC du nirmatrelvir se sont accrues respectivement de 30 % et de 24 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, de 38 % et de 87 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, et de 48 % et de 204 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, comparativement aux témoins en santé exempts d'insuffisance rénale.

Tableau 10 – Effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'association nirmatrelvir/ritonavir

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

Valeurs présentées sous la forme de moyennes géométriques (CV [%]), sauf dans le cas du T_{max} (médiane [min.-max.]) et de la $t_{1/2}$ (moyenne arithmétique ± écart-type).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

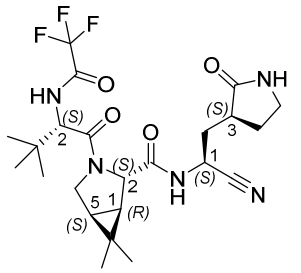
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : nirmatrelvir

Nom chimique : (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-((1*S*)-1-cyano-2-((3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)-3-((2*S*)-3,3-diméthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)butanoyl)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide].

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ et poids moléculaire de 499,54

Formule développée :



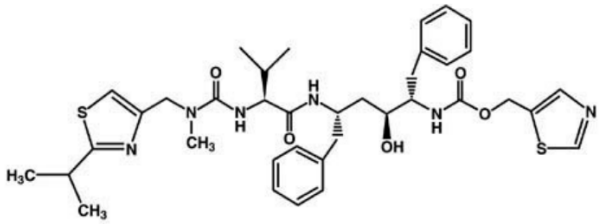
Propriétés physicochimiques : Le nirmatrelvir se présente sous la forme d'une poudre blanche ou de couleur pâle et dont le point de fusion se situe à environ 192 °C. Le nirmatrelvir est soluble dans le butan-1-ol, la 4-méthylpentan-2-one et l'acétate d'isopropyle. Il est peu soluble dans l'acétate de propyle, l'acétate de butyle et l'anisole, et il est légèrement soluble dans l'heptane et l'eau.

Dénomination commune : ritonavir

Nom chimique : 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phénylméthyl)-2,4,7,12- tétra-azatridécan-13-oate de 5-thiazolylméthyle, [5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ et poids moléculaire de 720,95

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le ritonavir se présente sous la forme d'une poudre dont la couleur varie entre le blanc et le brun clair et il a un goût métallique amer. Il est très soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et presque insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des patients non hospitalisés à risque élevé atteints de COVID-19 légère à modérée.

Efficacité chez les participants exposés à un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme sévère

L'efficacité de PAXLOVID est fondée sur l'analyse finale des données de l'étude EPIC-HR, une étude de phase II/III, comparative avec placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire auprès d'adultes symptomatiques non hospitalisés qui ont reçu un diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 confirmé en laboratoire. Pour être admis à cette étude, les participants devaient être âgés de 18 ans ou plus et présenter au moins un des facteurs de risque suivants de progression de la COVID-19 vers une forme sévère (diabète, surpoids [IMC > 25], maladie pulmonaire chronique [y compris l'asthme], maladie rénale chronique, tabagisme actif, maladie immunosuppressive ou traitement immunosuppresseur, maladie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, troubles neurodéveloppementaux, cancer évolutif, état de dépendance à l'égard d'un dispositif médical), ou être âgés de 60 ans ou plus, peu importe les facteurs de risque concomitants. Les premiers symptômes de COVID-19 des participants admis à l'étude devaient remonter à ≤ 5 jours.

Les participants ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1) pour recevoir PAXLOVID (association nirmatrelvir/ritonavir à 300 mg/100 mg) ou un placebo par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Les personnes ayant déjà contracté la COVID-19 ou ayant été vaccinées ont été exclues de l'étude. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues jusqu'au 28^{e} jour. L'analyse a porté sur les données de la population en intention de traiter modifiée (ITTm; soit tous les participants traités dont les premiers symptômes remontaient à ≤ 3 jours et qui n'avaient pas reçu ou n'étaient pas censés recevoir un traitement par un anticorps monoclonal [AcM] thérapeutique contre la COVID-19 au départ), les données de la population en ITTm1 (soit tous les participants traités dont les premiers symptômes remontaient à ≤ 5 jours et qui n'avaient pas reçu ou n'étaient pas censés recevoir un traitement par un AcM thérapeutique contre la COVID-19 au départ), et les données de la population en ITTm2 (soit tous les participants traités dont les premiers symptômes remontaient à ≤ 5 jours).

En tout, 2113 participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit PAXLOVID, soit un placebo. Au départ, les participants étaient âgés de 45 ans en moyenne; 51 % étaient des hommes; 71 % étaient blancs, 4 % étaient noirs ou afro-américains, 15 % étaient asiatiques, 41 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine; 67 % avaient vu leurs symptômes apparaître ≤ 3 jours avant l'instauration du traitement à l'étude; 49 % étaient séronégatifs au départ; la charge virale moyenne initiale (écart-type) des participants était de 4,71 $\log_{10}$ copies/mL (2,89 $\log_{10}$ copies/mL); 27 % avaient une charge virale initiale ≥ 7 $\log_{10}$ copies/mL; et 6 % avaient reçu ou devaient recevoir un traitement par un AcM thérapeutique contre la COVID-19 lors de la répartition aléatoire et ont donc été exclus des analyses selon l'ITTm et selon l'ITTm1.

Les groupes PAXLOVID et placebo étaient bien équilibrés l'un par rapport à l'autre quant aux caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des sujets.

Le tableau 11 présente les résultats relatifs au paramètre principal dans la population de l'analyse selon l'ITTm1. Dans cette population, la réduction du risque relatif de survenue du paramètre principal a été de 86 % (IC à 95 % : 72-93 %) dans le groupe PAXLOVID par rapport au groupe placebo.

Tableau 11 – Résultats relatifs à l'efficacité chez les adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 qui ont commencé à recevoir le traitement ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes et qui n'avaient pas reçu de traitement par un AcM contre la COVID-19 au départ (population de l'analyse en ITTm1)

	PAXLOVID (N = 977)	**Placebo** (N = 989)
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues jusqu'au 28e jour		
n (%)	9 (0,9)	64 (6,5)
Différence relative par rapport au placebo[a] (IC à 95 %), %	−5,64 (−7,31 à −3,97)	
Valeur *p*	< 0,0001	
Décès toutes causes confondues jusqu'au 28e jour (%)	0	12 (1,2)

Abréviations : AcM : anticorps monoclonal; COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; IC : intervalle de confiance; ITTm1 : population de l'analyse selon l'intention de traiter modifiée 1 (tous les participants répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant le traitement, ayant pris au moins 1 dose du traitement à l'étude et effectué au moins 1 visite après le début de l'étude jusqu'au 28e jour, qui n'avaient pas reçu ou n'étaient pas censés recevoir un traitement par un AcM thérapeutique contre la COVID-19 au départ et ayant été traités ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes de la COVID-19).

Les résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal ont été évalués au moyen d'une analyse intermédiaire planifiée des données de 754 participants faisant partie de la population en ITTm. La réduction du risque estimée était de −6,5 % (IC à 95 % : −9,3 % à −3,7 %), et la valeur *p* bilatérale était < 0,0001.

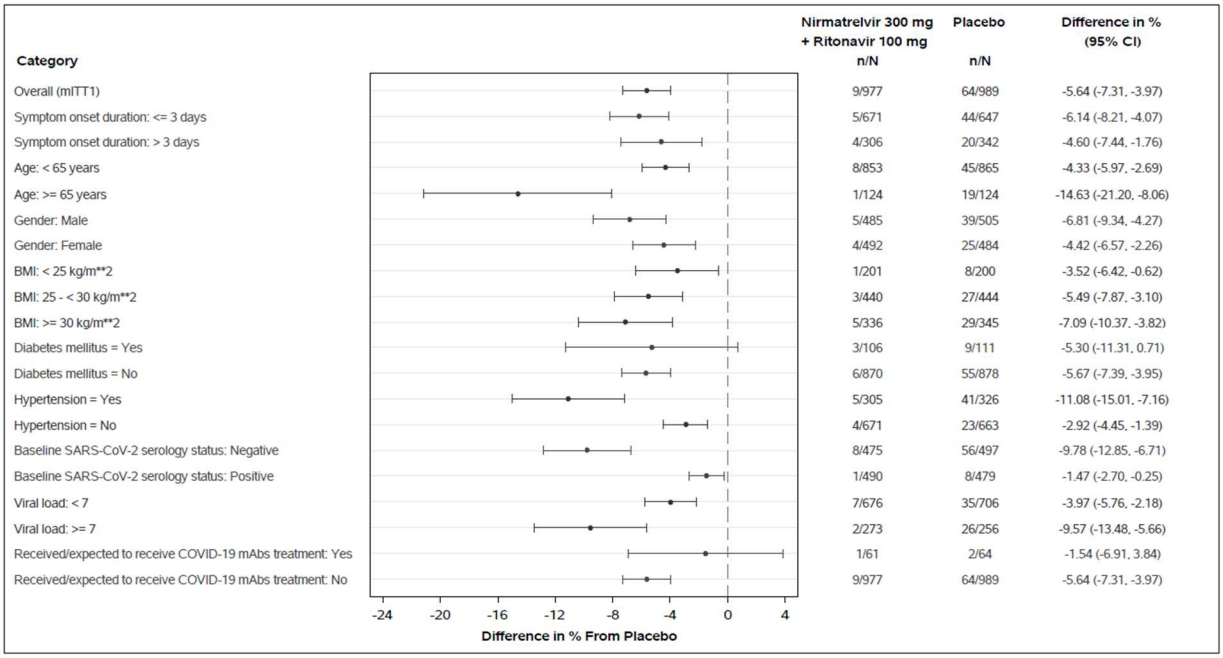
a. La proportion cumulative estimée d'hospitalisations et de décès jusqu'au 28e jour a été calculée pour chaque groupe de traitement au moyen de la méthode de Kaplan-Meier. Le suivi des participants dont les données sur l'hospitalisation ou le décès jusqu'au 28e jour étaient manquantes a été censuré au moment de l'arrêt de l'étude.

Jusqu'à la 24e semaine, aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID comparativement à 15 décès dans le groupe placebo. Le traitement a été abandonné par 2,0 % des patients du groupe PAXLOVID et 4,3 % des patients du groupe placebo en raison d'un effet indésirable.

Les résultats observés lors des analyses selon l'ITTm et l'ITTm2 concordaient. Au total, 1318 participants ont été pris en compte dans la population de l'analyse selon l'ITTm. Les taux de manifestations étaient de 5/671 (0,75 %) dans le groupe PAXLOVID et de 44/647 (6,80 %) dans le groupe placebo. Le principal variant du SRAS-CoV-2 en cause dans les deux groupes de traitement était le variant Delta (98,5 %), y compris les clades 21J, 21A et 21I.

Des tendances similaires ont été observées au sein de tous les sous-groupes (*voir* la figure 1).

Figure 1 – Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues jusqu'au 28e jour chez les adultes atteints de la COVID-19 qui ont commencé à recevoir le traitement ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes



ENGLISH	FRANÇAIS
Category	Catégorie
Overall (mITT1)	Dans l'ensemble (population en ITTm1)
Symptom onset duration <= 3 days	Apparition des symptômes remontant à ≤ 3 jours
Symptom onset duration > 3 days	Apparition des symptômes remontant à > 3 jours
Age < 65 years	Âge : < 65 ans
Age >= 65 years	Âge : ≥ 65 ans
Gender : Male	Sexe : masculin
Gender : Female	Sexe : féminin
BMI : < 25 kg/m**2	IMC : < 25 kg/m**2
BMI : 25- < 30 kg/m**2	IMC : 25 à < 30 kg/m**2
BMI : >= 30 kg/m**2	IMC : ≥ 30 kg/m**2
Diabetes mellitus = Yes	Diabète : oui
Diabetes mellitus = No	Diabète : non
Hypertension = Yes	Hypertension : oui
Hypertension = No	Hypertension : non
Baseline SRAS-CoV-2 serology status: Negative	Résultats du test de dépistage sérologique de la COVID-19 : négatifs
Baseline SRAS-CoV-2 serology status: Positive	Résultats du test de dépistage sérologique de la COVID-19 : positifs
Viral load: < 7	Charge virale : < 7
Viral load: >= 7	Charge virale : ≥ 7
Received/expected to receive COVID-19 mAbs treatment: Yes	Antécédents de traitement par un AcM contre la COVID-19 ou administration prévue d'un tel traitement : oui
Received/expected to receive COVID-19 mAbs treatment: No	Antécédents de traitement par un AcM contre la COVID-19 ou administration prévue d'un tel traitement : non
Difference in % From Placebo	Différence en % par rapport au placebo
Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg	Nirmatrelvir (300 mg) + ritonavir (100 mg)
n/N	n/N
Placebo	Placebo
Difference in % (95% CI)	Différence en % (IC à 95 %)
All decimal points should be replaced by commas.	***Tous les points décimaux doivent être remplacés par des virgules.***

Abréviations : AcM : anticorps monoclonal; COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; IMC : indice de masse corporelle; ITTm1 : analyse selon l'intention de traiter modifiée 1 (tous les participants répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant le traitement, ayant pris au moins 1 dose du traitement à l'étude et effectué au moins 1 visite après le début de l'étude jusqu'au 28e jour, qui n'avaient pas reçu ou n'étaient pas censés recevoir un traitement par un AcM thérapeutique contre la COVID-19 au départ et ayant été traités ≤ 5 jours après l'apparition des symptômes de la COVID-19); N : nombre de participants de la population de l'analyse qui entrent dans la catégorie en question; SRAS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2
Toutes les catégories ont été établies en fonction de la population en ITTm1, exception faite de la catégorie « Antécédents de traitement par un AcM contre la COVID-19 ou administration prévue d'un tel traitement », qui a été établie en fonction de la population en ITTm2.
Par définition, la séropositivité correspondait à l'obtention d'un résultat positif au test Elecsys anti SARS-CoV-2 S ou Elecsys SARS-CoV-2 (N).

Ce sont les différences entre les proportions observées dans les 2 groupes et les intervalles de confiance à 95 % correspondants estimés au moyen d'une approximation normale des données qui sont présentés.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Activité antivirale in vitro :

Des cellules dNHBE (cellules de l'épithélium bronchique humain différenciées), une lignée de cellules primaires de l'épithélium des alvéoles pulmonaires humaines, infectées par le SRAS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) ont été exposées au nirmatrelvir, et après 3 jours d'exposition, ce médicament avait exercé une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 à une CE_{50} de 61,8 nM et à une CE_{90} de 181 nM.

L'activité antivirale du nirmatrelvir contre des isolats des 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 dans des cellules Vero E6-TMPRSS2 en présence d'un inhibiteur de glycoprotéine P. Le nirmatrelvir présentait une CE_{50} médiane de 83 nM (min.-max. : 39-146 nM) contre les sous-variants Omicron, soit un facteur de multiplication de la variation de la CE_{50} de ≤ 1,5 par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

De plus, l'activité antivirale du nirmatrelvir contre les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Lambda, Mu et Omicron BA.1 du SRAS-CoV-2 a été évaluée dans des cellules invalidées Vero E6 P-gp. Le nirmatrelvir présentait une CE_{50} médiane de 25 nM (min.-max. : 16-141 nM). Le variant Bêta est celui qui était le moins sensible au nirmatrelvir (facteur de multiplication de la variation de la CE_{50}d'environ 3,7 par rapport à celle de l'isolat USA-WA1/2020). Les autres variants présentaient des facteurs de multiplication de la variation de la CE_{50} ≤ 1,1 par rapport à ceux de l'isolat USA-WA1/2020.

Résistance antivirale

Résistance in vitro (*résistance antivirale dans les cultures cellulaires et les analyses biochimiques*)

Des résidus de la M^{pro} du SRAS-CoV-2 potentiellement associés à une résistance au nirmatrelvir ont été identifiés à l'aide de diverses méthodes, dont des épreuves de sélection de souches résistantes du SRAS-CoV-2, l'analyse de virus recombinants du SRAS-CoV-2 contenant des substitutions de la M^{pro} et des analyses biochimiques ayant porté sur une M^{pro} recombinante du SRAS-CoV-2 contenant des substitutions d'acides aminés. Le tableau 12 dresse la liste des substitutions d'acides aminés dans la séquence de la M^{pro} du SRAS-CoV-2, ainsi que les combinaisons de telles substitutions, sélectionnées 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 est à noter que les substitutions S301P et T304I chevauchent les positions P6 et P3 du site de clivage nsp5/nsp6 situé à l'extrémité C-terminale de la M^{pro}. Les substitutions à d'autres sites de clivage de la M^{pro} n'ont pas été

associées à une résistance au nirmatrelvir en culture cellulaire. On ignore la portée clinique de ces substitutions.

Tableau 12 : Substitutions d'acides aminés dans la séquence de la M^{pro} du SRAS-CoV-2 sélectionnées par le nirmatrelvir en culture cellulaire

Substitution unique (facteur de multiplication de la variation de la CE_{50})	T21I (1,1-4,6), L50F (1,5-4,2), F140L (4,1), S144A (2,2-5,3), E166A (3,3), E166V (25-288), A173V (0,9-1,7) P252L (5,9) et T304I (1,4-5,5).
≥ 2 substitutions (facteur de multiplication de la variation 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), 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).

Dans le cadre d'une analyse de l'activité antivirale dans des cultures cellulaires, la plupart des substitutions uniques et certaines des substitutions doubles de M^{pro} recensées qui ont réduit la sensibilité du SRAS-CoV-2 au nirmatrelvir ont entraîné une variation < 5 fois la CE_{50} par rapport au SRAS-CoV-2 de type sauvage. Le virus contenant la mutation E166V a entraîné la réduction la plus importante de la susceptibilité au nirmatrelvir; en effet, il semble avoir un défaut de réplication, car il n'a pu être généré ou n'avait qu'un titre très bas. En général, les substitutions triples et certaines substitutions doubles de la M^{pro} se sont traduites par une CE_{50} > 5 fois plus élevée que pour le type sauvage. La portée clinique de ces substitutions doit être étudiée plus à fond, particulièrement dans le contexte d'une forte exposition clinique au nirmatrelvir (environ 5 fois la CE_{90}). Jusqu'à maintenant, ces substitutions n'ont pas été considérées comme des substitutions apparaissant en cours de traitement qui étaient associées à une hospitalisation, d'après l'étude EPIC-HR.

Dans le cadre d'une analyse biochimique ayant porté sur une M^{pro} recombinante du SRAS-CoV-2 contenant des substitutions d'acides aminés, les substitutions suivantes dans la séquence de la M^{pro} du SRAS-CoV-2 ont été associées à une réduction ≥ 3 fois plus élevée de l'activité antivirale du nirmatrelvir (facteur de multiplication de la variation évalué d'après les valeurs de la Ki) : Y54A (25), F140A (21), F140L (7,6), F140S (260), G143S (3,6), S144A (46), S144E (480), S144T (170), H164N (6,7), E166A (35), E166G (6,2), E166V (7 700), H172Y (250), A173S (4,1), A173V (16), R188G (38), Q192L (29), Q192P (7,8) et V297A (3,0). De plus, les combinaisons suivantes de substitutions de la M^{pro} ont été associées à une réduction ≥ 3 fois plus élevée de l'activité antivirale 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), H172Y+P252L (180), A173V+T304I (28), T21I+S144A+T304I (51), T21I+A173V+T304I (55), L50F+E166A+L167F (210), T21I+L50F+A193P+S301P (7,3), L50F+F140L+L167F+T304I (190) et T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28). Les substitutions et les combinaisons de substitutions suivantes ont été observées dans les cultures cellulaires, mais ont réduit de moins de 3 fois l'activité antivirale du nirmatrelvir lors des analyses biochimiques : T21I (1,6), L50F (0,2), P108S (2,9), T135I (2,2), C160F (0,6), L167F (1,5), 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). On ignore la portée clinique de ces substitutions.

Résistance in vivo et substitutions apparaissant en cours de traitement

Parmi les sujets de l'étude EPIC-HR chez lesquels des données sur le séquençage du SARS-CoV-2 avaient été recueillies au départ et après l'administration d'une dose, les substitutions d'acides aminés suivantes dans la séquence de la M^{pro} du SARS-CoV-2 ou au site de clivage de la M^{pro} sont apparues pendant le traitement, et plus souvent chez les patients sous nirmatrelvir/ritonavir que chez les sujets

sous placebo; substitutions dans la séquence de la M^{pro} : A7S/T/V, L30F, M49I/R/del, M82I/R, P132L/S, C145F/R/Y, E166V, T190I, T196A/K/M/R, A260D/T/V, A266P/V, V297A/F/del, T4249/R/del, A4254S/del et L6451F/H/I; substitutions au site de clivage ORF1ab de la M^{pro} : A5328P/S et T6449I/P.

Aucune de ces substitutions dans la séquence de la M^{pro} ou aux sites de clivage n'est apparue chez les participants traités par PAXLOVID qui étaient hospitalisés. La portée clinique de ces substitutions est donc inconnue.

Les substitutions apparaissant en cours de traitement ont été évaluées parmi les sujets de l'étude EPIC-HR chez lesquels des données sur le séquençage du SRAS-CoV-2 avaient été recueillies au départ et après l'administration d'une dose. Les modifications des acides aminés dans la séquence de la M^{pro} du SRAS-CoV-2 étaient considérées comme des substitutions en cours de traitement par PAXLOVID si elles étaient absentes au départ, se produisaient à la même position des acides aminés chez au moins 3 sujets traités par PAXLOVID et si elles étaient ≥ 2,5 fois plus nombreuses chez les sujets traités par PAXLOVID que chez ceux recevant le placebo après l'administration d'une dose. Les substitutions de la M^{pro} suivantes sont apparues au cours du traitement par PAXLOVID : T98I/R/del (n = 4), E166V (n = 3) et W207L/R/del (n = 4). Dans les sites de clivage de la M^{pro}, les substitutions suivantes sont apparues au cours du traitement par PAXLOVID : A5328S/V (n = 7) et S6799A/P/Y (n = 4). Ces substitutions aux sites de clivage n'ont pas été associées à la présence concomitante de substitutions spécifiques de la M^{pro}.

Aucune de ces substitutions dans la séquence de la M^{pro} ou aux sites de clivage n'est apparue en cours de traitement chez les participants traités par PAXLOVID qui étaient hospitalisés. La portée clinique de ces substitutions est donc inconnue.

Rebond de la charge virale du SRAS-CoV-2

Après le traitement, des hausses des taux d'ARN du SRAS-CoV-2 dans les prélèvements nasaux (c.-à-d. remontée du taux d'ARN viral) ont été observées le 10^{e} jour et/ou le 14^{e} jour dans un sous-groupe de participants ayant reçu PAXLOVID et le placebo au cours de l'étude EPIC-HR, sans égard aux symptômes de COVID-19. La fréquence de détection d'une remontée du taux d'ARN viral dans les prélèvements nasaux après le traitement a varié selon les paramètres d'analyse, mais a généralement été similaire chez les participants des groupes PAXLOVID et placebo.

Les remontées du taux d'ARN viral après le traitement n'ont pas été associées à des hospitalisations dues à la COVID-19 ni à des décès toutes causes confondues dans les 28 jours suivant un traitement unique de 5 jours par PAXLOVID (paramètre d'évaluation principal). La portée clinique des augmentations du taux d'ARN viral après le traitement par PAXLOVID ou le placebo est inconnue.

L'étude EPIC-HR n'avait pas été conçue pour évaluer la remontée symptomatique du taux d'ARN viral; la fréquence des cas de rebond de la charge virale du SRAS-CoV-2 combiné à un rebond des symptômes n'a pu être pleinement évaluée, car la plupart des épisodes de rebond des symptômes sont survenus après le 14^{e} jour (dernier jour où les taux d'ARN du SRAS-CoV-2 étaient évalués). La fréquence de détection de symptômes de rebond jusqu'au 28^{e} jour a été similaire chez les participants des groupes PAXLOVID et placebo, peu importe les résultats de l'évaluation du taux d'ARN viral.

Les remontées du taux d'ARN viral dans les prélèvements nasaux après le traitement n'ont pas été clairement associées à une pharmacorésistance mesurée par séquençage du gène M^{pro} de l'ARN viral du SRAS-CoV-2 dans le nez. Ainsi, la pertinence clinique des substitutions du gène M^{pro} apparues en cours de traitement dans l'étude EPIC-HR demeure incertaine.

Résistance croisée

Il ne devrait pas y avoir de résistance croisée au nirmatrelvir et aux anticorps monoclonaux (AcM) anti-SRAS-CoV-2 ou au remdésivir, puisque les modes d'action de ces médicaments sont différents.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude non clinique portant sur l'association nirmatrelvir/ritonavir n'a été menée.

Toxicologie générale

Nirmatrelvir :

Les études sur le nirmatrelvir comprenaient des études portant sur la toxicité de doses répétées administrées pendant une période de 1 mois à des rats et à des singes. L'administration orale de doses répétées allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez les rats n'a révélé aucun effet indésirable sur les paramètres hématologique, hépatique et de la fonction thyroïdienne. Aucun des résultats relatifs aux paramètres hématologiques et de la coagulation (prolongation du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle activée) ne présentaient de corrélations cliniques ou microscopiques, et tous les effets se sont complètement résorbés à la fin de la période de 2 semaines de récupération. Les effets sur le foie (vacuolisation et hypertrophie des hépatocytes légères à modérées), la glande thyroïde (hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes) et l'hypophyse (vacuolisation dans les cellules endocrines dans le lobe antérieur) correspondaient aux effets adaptatifs secondaires liés à l'augmentation induite par les enzymes microsomales de la clairance de l'hormone thyroïdienne dans le foie, un mécanisme auquel les rats sont particulièrement sensibles comparativement aux humains. Ces effets étaient peu sévères et sont survenus en l'absence de modifications dans les paramètres de pathologie clinique permettant de faire une corrélation. Aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 1000 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition environ 8 fois supérieure aux expositions cliniques à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Les effets liés au nirmatrelvir à la suite de l'administration de doses orales répétées chez les singes jusqu'à 600 mg/kg/jour étaient limités aux vomissements, à l'augmentation du fibrinogène ainsi qu'à des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT. Ces effets se sont complètement résorbés à la fin des 2 semaines de récupération. Un taux élevé de fibrinogène peut être attribuable à un état inflammatoire, mais n'a pu être confirmé par microscopie. À la dose élevée de 600 mg/kg/jour, l'exposition systémique chez les singes était environ 14 fois supérieure aux expositions à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain.

Ritonavir :

Les études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées de ritonavir chez l'animal ont permis d'établir que les principaux organes cibles sont le foie, la rétine, la glande thyroïde et le rein. Les altérations hépatiques observées touchaient des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et s'accompagnaient d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques. Des cas d'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire de la rétine et de dégénérescence rétinienne ont été observés dans toutes les études sur le ritonavir menées chez les rongeurs, mais il n'y en a eu aucun dans les études menées chez le chien. Des signes ultrastructuraux indiquent que ces altérations de la rétine seraient secondaires à une phospholipidose. Quoi qu'il en soit, les essais cliniques n'ont mis en évidence aucune atteinte oculaire induite par le ritonavir chez l'humain. Toutes les altérations de la glande thyroïde se sont révélées réversibles après l'arrêt de l'administration du ritonavir. Les investigations cliniques chez l'humain n'ont mis en évidence aucune altération d'importance clinique des résultats des évaluations de la fonction thyroïdienne. Des atteintes rénales, notamment une dégénérescence tubulaire, une

inflammation chronique et une protéinurie, ont été observées chez le rat. On considère qu'elles sont attribuables à une maladie spontanée propre à cette espèce. Aucune anomalie rénale d'importance clinique n'a été décelée lors des essais cliniques.

Cancérogénicité :

Le pouvoir cancérogène de PAXLOVID n'a pas été évalué.

Nirmatrelvir :

Le pouvoir cancérogène du nirmatrelvir n'a pas été évalué.

Ritonavir :

Des études sur la cancérogénicité du ritonavir ont été menées chez le rat et la souris. Chez les souris mâles, on a observé une augmentation de l'incidence en fonction de la dose des adénomes et de la combinaison d'adénomes et de carcinomes dans le foie aux doses de 50, de 100 ou de 200 mg/kg/jour. Selon les mesures de l'ASC, l'exposition à la dose élevée était environ 2 fois supérieure (chez les mâles) à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'humain. Aucun effet cancérogène chez les femelles n'a été observé aux doses évaluées. L'exposition à la dose élevée était environ 4 fois supérieure (chez les femelles) à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'humain. Chez les rats à qui on a administré des doses de 7, de 15 et de 30 mg/kg/jour, aucun effet cancérogène n'a été observé. L'exposition à la dose élevée dans cette étude était environ 36 % celle de l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID chez l'humain.

Génotoxicité :

Le pouvoir génotoxique de PAXLOVID n'a pas été évalué.

Nirmatrelvir :

Le nirmatrelvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une série de tests (test de mutation bactérienne inverse [test d'Ames] avec *S. typhimurium* et *E. coli*, test du micronoyau réalisé in vitro sur des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6, test du micronoyau réalisé in vivo chez le rat).

Ritonavir :

Il est ressorti d'une série de tests in vitro et in vivo (test de mutation bactérienne inverse [test d'Ames] avec *S. typhimurium* et *E. coli*, test sur des cellules de lymphome chez la souris, test du micronoyau chez la souris et tests d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains) que le ritonavir est dépourvu de pouvoir mutagène ou clastogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Nirmatrelvir :

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire menée chez des rats, aucun effet lié à l'administration du nirmatrelvir sur la fertilité ou les capacités reproductrices n'a été observé à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, ce qui représente une exposition générale (ASC_{24}) environ 4 fois supérieure à l'exposition clinique à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain.

Des études sur la toxicité pour le développement embryofœtal (TDEF) ont été menées chez des rates et des lapines gravides qui ont reçu des doses de nirmatrelvir pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour par voie orale pendant l'organogenèse (du 6e au 17e jour de gestation pour les rates et du 7e au 19e jour de gestation pour les lapines). Aucun effet biologique significatif sur le développement n'a été observé dans le cadre de l'étude sur la TDEF menée chez les rates. L'administration de la plus forte dose de nirmatrelvir, soit 1000 mg/kg/jour, a été associée chez les rates à une exposition générale (ASC_{24}) au nirmatrelvir environ 9 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Dans l'étude sur la TDEF menée chez les lapines, une diminution (de 9 %) du poids corporel des fœtus a été observée après l'administration de la dose de 1000 mg/kg/jour en l'absence de signes de toxicité maternelle significatifs. L'administration de la dose de 1000 mg/kg/jour a été associée chez les lapines à une exposition générale (ASC_{24}) environ 11 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Aucun autre effet toxique significatif sur le développement (malformations et létalité embryofœtale) n'a été observé. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez les lapines ayant reçu la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à une exposition générale (ASC_{24}) environ 3 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain.

Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal (DPP) menée chez des rates gravides, le nirmatrelvir a été administré par voie orale à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour par voie orale du 6e jour de gestation au 20e jour de la lactation. Même si aucune différence de poids corporel n'a été constatée à la naissance entre les petits des rates qui ont reçu le nirmatrelvir et les témoins, une diminution du poids corporel a été constatée chez les petits des rates qui ont reçu le nirmatrelvir 17 jours après leur naissance (8 % chez les mâles et les femelles). Aucune autre différence significative n'a été relevée quant au poids corporel des ratons après le 28e jour suivant la naissance. Chez les rates, l'exposition générale (ASC_{24}) au nirmatrelvir associée à la dose de 1000 mg/kg/jour était environ 9 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Aucune variation du poids corporel des ratons n'a été observée après l'administration de la dose de 300 mg/kg/jour, qui est associée à une exposition générale (ASC_{24}) au nirmatrelvir environ 6 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain.

Ritonavir :

Le ritonavir n'a exercé aucun effet sur la fertilité des rats.

Le ritonavir a été administré par voie orale à des rates gravides (doses de 0, 15, 35 et 75 mg/kg/jour) et à des lapines (doses de 0, 25, 50 et 110 mg/kg/jour) pendant l'organogenèse (du 6e au 17e jour de la gestation chez les rates et du 6e au 19e jour de la gestation chez les lapines). Aucun signe de tératogénicité du ritonavir n'a été décelé chez les rates ou les lapines qui ont reçu des doses correspondant à une exposition générale (ASC) au ritonavir environ 4 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Une augmentation de l'incidence des résorptions précoces, des retards d'ossification et des variations du développement, de même qu'une diminution du poids corporel des fœtus ont été observés chez les ratons à des doses toxiques pour la mère correspondant à une exposition générale au ritonavir environ 4 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Une légère hausse de l'incidence de la cryptorchidie a également été notée chez les ratons dont la mère avait reçu une dose (qui s'est révélée toxique pour elle) associée à une exposition générale au ritonavir environ 5 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain. Chez le lapin, des résorptions, une diminution du nombre de petits par portée et une diminution du poids corporel des fœtus ont été observées à des doses toxiques pour les mères correspondant à une exposition générale

au ritonavir environ 11 fois supérieure à l'exposition clinique associée à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain, d'après un facteur de conversion de la surface corporelle.

Dans une étude sur le DPP menée chez le rat, l'administration de doses de 0, 15, 35 et 60 mg/kg/jour de ritonavir du 6e jour de la gestation au 20e jour ayant suivi la naissance n'a eu aucun effet toxique sur le développement des ratons dans le cas des doses de ritonavir 3 fois supérieures à la dose de PAXLOVID autorisée chez l'humain, d'après un facteur de conversion de la surface corporelle.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]PAXLOVID[MC]

Comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PAXLOVID.** Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PAXLOVID** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Patients qui ont des problèmes de rein : Veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de prendre PAXLOVID si vous avez des problèmes de rein. Vous pourriez avoir besoin d'une dose réduite de PAXLOVID. Votre professionnel de la santé pourra établir la dose de PAXLOVID qui vous convient.

Interactions médicamenteuses graves : Plusieurs médicaments interagissent avec PAXLOVID. Prendre PAXLOVID avec ces médicaments peut provoquer des effets secondaires graves ou potentiellement mortels. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez avant de commencer à prendre PAXLOVID. Ne prenez pas PAXLOVID si vous prenez l'un des médicaments qui figurent dans la section ci-dessous intitulée : N'utilisez pas PAXLOVID dans les cas suivants. Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre tout nouveau médicament; il vous dira si vous pouvez le faire en toute sécurité.

Pourquoi utilise-t-on PAXLOVID?
PAXLOVID est utilisé pour traiter les adultes qui sont atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et qui :

- ont reçu un résultat positif à un test de dépistage virologique au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) et;
- sont exposés à un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme sévère pouvant entraîner une hospitalisation ou la mort.

PAXLOVID N'EST PAS approuvé dans les cas suivants :

- Pour traiter les patients qui sont hospitalisés en raison d'une forme sévère ou critique de la COVID-19.
- Pour prévenir la COVID-19.
- Pour être utilisé pendant plus de 5 jours consécutifs.
- Pour traiter les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Comment PAXLOVID agit-il?
La COVID-19 est causée par un virus appelé coronavirus. PAXLOVID consiste en deux agents antiviraux, le nirmatrelvir et le ritonavir, qui sont fournis dans la même boîte. PAXLOVID empêche ce virus de se répliquer (se multiplier), ce qui peut vous aider à combattre l'infection et vous permettre de vous rétablir plus rapidement.

Quels sont les ingrédients de PAXLOVID?

Nirmatrelvir
Ingrédient médicinal : nirmatrelvir

Ingrédients non médicinaux des comprimés de nirmatrelvir : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, lactose monohydraté et stéarylfumarate de sodium; l'enrobage contient : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol.

Ritonavir
Ingrédient médicinal : ritonavir

Ingrédients non médicinaux des comprimés de ritonavir : copovidone, monolaurate de sorbitane, phosphate dibasique de calcium anhydre, dioxyde de silice colloïdale et stéarylfumarate de sodium; l'enrobage contient : dioxyde de silice colloïdale, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane.

PAXLOVID se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

PAXLOVID consiste en deux médicaments, emballés dans la même boîte :
- Le nirmatrelvir (comprimé rose) : 150 mg dans chaque comprimé
- Le ritonavir (comprimé blanc) : 100 mg dans chaque comprimé

PAXLOVID est offert dans deux plaquettes différentes. Ces plaquettes se différencient par le nombre de comprimés de nirmatrelvir qu'elles contiennent. Votre professionnel de la santé vous prescrira la plaquette qui vous convient. Chaque plaquette contient ce qui suit :

Plaquette	**Chaque boîte contient**	**Chaque plaquette alvéolée renfermant chacune la dose quotidienne contient**
300 mg de nirmatrelvir (sous forme de deux comprimés de 150 mg); 100 mg de ritonavir	30 comprimés répartis dans 5 plaquettes alvéolées renfermant chacune la dose quotidienne	4 comprimés roses de nirmatrelvir (dosés à 150 mg) et 2 comprimés blancs de ritonavir (dosés à 100 mg)
150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	20 comprimés répartis dans 5 plaquettes alvéolées renfermant chacune la dose quotidienne	2 comprimés roses de nirmatrelvir (dosés à 150 mg) et 2 comprimés blancs de ritonavir (dosés à 100 mg)

N'utilisez pas PAXLOVID dans les cas suivants :
- Si vous êtes allergique au nirmatrelvir, au ritonavir ou à n'importe quel autre ingrédient de PAXLOVID (*voir* Quels sont les ingrédients de PAXLOVID?).
- **Si vous prenez l'un des produits suivants :**
  - alfuzosine, utilisée pour traiter les signes et les symptômes du grossissement de la prostate;

- amiodarone, bepridil*, dronédarone, flécaïnide, propafénone et quinidine, utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers;
- apalutamide, utilisé contre le cancer de la prostate;
- astémizole* ou terfénadine*, utilisés pour soulager les symptômes d'allergie;
- carbamazépine, phénobarbital, primidone et phénytoïne, généralement utilisés pour traiter les crises convulsives (épilepsie);
- cisapride*, utilisé pour soulager certains troubles gastriques;
- colchicine, lorsqu'elle est utilisée pour traiter la goutte chez des patients ayant des problèmes aux reins ou au foie;
- élétriptan et ubrogépant, utilisés pour traiter la migraine;
- éplérénone et ivabradine, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et la tension artérielle élevée;
- ergotamine*, dihydroergotamine (utilisées pour le traitement des maux de tête), ergonovine, méthylergonovine* (utilisées après le travail et l'accouchement ou l'avortement);
- finérénone, utilisée pour traiter les adultes atteints de maladie rénale chronique et de diabète de type 2;
- flibansérine, utilisée pour traiter le trouble lié à la baisse du désir sexuel chez les femmes;
- acide fusidique, utilisé comme antibiotique;
- lovastatine, lomitapide ou simvastatine, utilisés pour réduire le taux de cholestérol;
- association lumacaftor/ivacaftor, utilisée pour traiter la fibrose kystique;
- lurasidone et pimozide, utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale;
- naloxégol, utilisé pour traiter la constipation causée par les narcotiques administrés pour soulager la douleur;
- nératinib, utilisé pour traiter le cancer du sein;
- ranolazine, utilisée pour traiter l'angine de poitrine chronique (douleurs à la poitrine);
- rifampine (utilisée pour traiter la tuberculose) prise simultanément avec l'association saquinavir/ritonavir (utilisée contre le VIH);
- rivaroxaban, utilisé comme anticoagulant;
- salmétérol, utilisé contre l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- silodosine, utilisée pour traiter les signes et les symptômes du grossissement de la prostate;
- millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- tolvaptan, utilisé pour traiter le manque de sodium dans le sang;
- triazolam et midazolam* (par voie orale* ou injection), utilisés pour soulager l'anxiété et/ou les troubles du sommeil;
- vardénafil, inhibiteur de la PDE5 utilisé pour traiter la dysfonction érectile;
- vénétoclax, utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique;
- voriconazole, utilisé comme antifongique.

* Produit qui n'est pas commercialisé au Canada ou qui ne l'est plus.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PAXLOVID, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment dans les cas suivants :

- vous avez ou avez déjà eu une maladie du rein;

- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie, notamment l'hépatite;
- vous avez une infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine).

Autres mises en garde

Problèmes de foie : Avant de prendre PAXLOVID, informez votre professionnel de la santé des problèmes de foie que vous pourriez avoir. Des problèmes de foie sont survenus chez des patients qui prenaient du ritonavir, un des médicaments de PAXLOVID. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez des signes ou des symptômes associés à des problèmes de foie, qui peuvent comprendre : coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux, nausées, fatigue ou malaise général, perte d'appétit, fièvre, éruption sur la peau, douleur à l'abdomen, selles pâles et urine foncée.

Grossesse et limitation des naissances (contraception) : Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être, ou encore si vous prévoyez le devenir. Vous ne devez pas utiliser PAXLOVID si vous êtes enceinte sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé. Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant leur traitement par PAXLOVID. PAXLOVID peut réduire l'efficacité de la pilule anticonceptionnelle, des timbres et des anneaux vaginaux. Il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire comme le condom ou un spermicide pendant que vous prenez PAXLOVID. Continuez d'utiliser cette autre méthode jusqu'à vos prochaines menstruations. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception efficaces.

Allaitement : Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. PAXLOVID peut passer dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé pourra vous dire si vous pouvez allaiter votre bébé pendant le traitement par PAXLOVID.

Réactions allergiques sévères et réactions cutanées sévères : Avant de prendre PAXLOVID, informez votre professionnel de la santé si vous êtes allergique au nirmatrelvir, au ritonavir ou à tout autre ingrédient de PAXLOVID. N'utilisez pas PAXLOVID si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients. Des réactions allergiques sont survenues chez des patients prenant PAXLOVID, même après une seule dose. Ces réactions comprennent des éruptions cutanées, de l'urticaire, des démangeaisons de la peau, une enflure des tissus sous-cutanés, une enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, du visage et des extrémités, une enflure et un serrement de la gorge, un enrouement, une tension artérielle basse, des évanouissements, de la faiblesse et une difficulté à avaler ou à respirer. Si vous présentez les signes d'une réaction allergique sévère et/ou des réactions cutanées sévères, vous devez cesser immédiatement de prendre PAXLOVID et consulter votre professionnel de la santé.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients prenant du ritonavir, un des médicaments de PAXLOVID. Il s'agit d'éruptions ou de réactions cutanées sévères. Parmi les signes du syndrome de Stevens-Johnson, on compte l'apparition de rougeurs, de cloques et/ou de desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure du corps. Les signes de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse comprennent des rougeurs, des cloques et/ou une desquamation (peau qui pèle) touchant de grandes surfaces de peau. Si vous présentez les signes d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, vous devez cesser immédiatement de prendre PAXLOVID et consulter votre professionnel de la santé.

Médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : Avant de prendre PAXLOVID, informez votre professionnel de la santé si vous prenez un médicament qui abaisse le taux de cholestérol comme la lovastatine et la simvastatine. PAXLOVID peut augmenter la quantité de ce type de médicament dans le corps. Vous devez cesser de prendre de la lovastatine ou de la simvastatine au moins 12 heures avant de commencer à prendre PAXLOVID. Ne les utilisez pas pendant que vous prenez PAXLOVID ni durant les 5 jours qui suivent le traitement par PAXLOVID.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Ne prenez pas PAXLOVID si vous prenez l'un des médicaments qui figurent dans la section ci-dessous intitulée : N'utilisez pas PAXLOVID dans les cas suivants. Prendre PAXLOVID avec ces médicaments peut provoquer des effets secondaires graves ou potentiellement mortels.

Les produits suivants pourraient également interagir avec PAXLOVID :
- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil et le tadalafil;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, comme le bosentan, le riociguat et le tadalafil;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme l'atorvastatine et la rosuvastatine;
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le budésonide, la dexaméthasone, le propionate de fluticasone, la prednisone et le triamicinolone;
- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, le bictégravir, l'éfavirenz, l'indinavir*, le nelfinavir, le saquinavir, la didanosine*, la rifabutine, le tipranavir, la delavirdine*, l'atazanavir, le maraviroc, le fosamprénavir, le raltégravir, le ténofovir, la névirapine, la zidovudine, l'emtricitabine et le darunavir;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone, la désipramine et le bupropion;
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, le diltiazem, la félodipine, la nicardipine, la nifédipine et le vérapamil;
- médicaments utilisés pour traiter les symptômes du grossissement de la prostate chez les hommes, comme la tamsulosine;
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la digoxine et la lidocaïne à action générale, le disopyramide et la mexilétine;
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes de cœur ou de vaisseaux sanguins, comme l'aliskirène et le vorapaxar;
- certains médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme l'apixaban, le clopidogrel, le dabigatran, le ticagrélor et la warfarine;
- antifongiques, comme le kétoconazole, le sulfate d'isavuconazonium et l'itraconazole*;
- médicaments semblables à la morphine utilisés pour soulager les douleurs intenses, comme la méthadone et la mépéridine;
- certains antibiotiques, comme la rifabutine, l'érythromycine et la clarithromycine;
- antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine;

- bronchodilatateurs utilisés pour traiter l'asthme, comme la théophylline;
- anticancéreux, comme l'abémaciclib, le céritinib, le dasatinib, l'encorafénib, l'ibrutinib, l'ivosidénib, le nilotinib, la vincristine et la vinblastine;
- médicaments utilisés pour traiter une diminution du nombre de plaquettes sanguines, comme le fostamatinib;
- certains anticonvulsivants, comme le clonazépam, le divalproex, la lamotrigine et l'éthosuximide;
- certains analgésiques narcotiques, comme le fentanyl sous toutes ses formes, l'hydrocodone, l'oxycodone, la mépéridine, le tramadol et le propoxyphène;
- quétiapine utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur;
- médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, comme le siméprévir, l'association glécaprévir/pibrentasvir, l'association ombitasvir/paritaprévir et le ritonavir avec ou sans dasabuvir*, l'association elbasvir/grazoprévir et l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir;
- certains sédatifs ou médicaments utilisés pour traiter l'anxiété, comme le buspirone, le clorazépate, le diazépam, le flurazépam et le zolpidem;
- stimulants, comme la méthamphétamine;
- médicaments utilisés pour soulager la douleur associée à l'endométriose, comme l'élagolix;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme l'amitriptyline, la clomipramine, la fluoxétine, l'imipramine, la maprotiline*, la néfazodone*, la nortriptyline, la paroxétine, la sertraline, la trimipramine et la venlafaxine;
- médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements, comme le dronabinol*;
- médicaments utilisés pour traiter la pneumonie, comme l'atovaquone;
- médicaments utilisés pour la sédation et médicaments utilisés pour aider au sommeil (hypnotiques), comme l'estazolam*;
- médicaments utilisés pour réduire la pression intraoculaire, comme le timolol;
- médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle, comme le métoprolol;
- médicaments utilisés pour prévenir le rejet des organes transplantés, comme l'évérolimus et le sirolimus*;
- médicaments utilisés pour traiter certains troubles de santé mentale ou troubles de l'humeur (y compris la schizophrénie et le trouble bipolaire), comme l'aripiprazole, le brexpiprazole, la cariprazine, la clozapine, l'ilopéridone*, la lumatépérone*, la perphénazine, la pimavansérine*, la rispéridone, le suvorexant* et la thioridazine*;
- médicaments utilisés comme contraceptifs hormonaux contenant de l'éthinylestradiol (la pilule);
- médicaments utilisés pour traiter la fibrose kystique, comme l'ivacaftor, l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et l'association tézacaftor/ivacaftor;
- médicaments utilisés pour maîtriser le taux de sucre dans le sang, comme la saxagliptine;
- médicaments utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, comme le tofacitinib et l'upadacitinib;
- médicaments utilisés pour traiter la malaria, comme la quinine;
- médicaments utilisés pour traiter les symptômes de la vessie hyperactive, comme la darifénacine.

* Produit qui n'est pas commercialisé au Canada ou qui ne l'est plus.

Comment PAXLOVID s'administre-t-il?

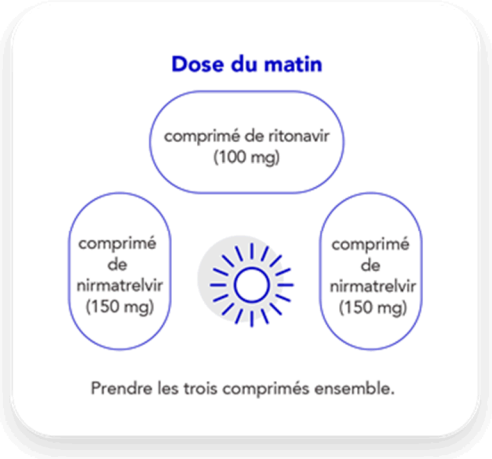
- PAXLOVID consiste en 2 médicaments, emballés dans la même boîte :
    - le nirmatrelvir (comprimé rose)
    - le ritonavir (comprimé blanc)

- **Prenez toujours le ou les comprimés de nirmatrelvir en même temps que le comprimé de ritonavir.**
- Prenez toujours PAXLOVID exactement comme votre professionnel de la santé vous a recommandé de le faire.
- Si vous avez des doutes, consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre PAXLOVID avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés entiers. Ne les coupez pas, ne les mâchez pas et ne les écrasez pas.
- Vous devez prendre PAXLOVID pendant 5 jours consécutifs. Vous devez terminer le traitement de 5 jours avec PAXLOVID.
- Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre PAXLOVID sans en avoir parlé au préalable à votre professionnel de la santé.
- Si votre état ne s'est pas amélioré ou s'il s'est aggravé au bout de 5 jours, consultez votre médecin.
- Si vous avez des problèmes de rein, parlez-en à votre professionnel de la santé. Vous pourriez avoir besoin d'une dose réduite.

Dose habituelle

Adultes :
Prenez 2 comprimés roses de nirmatrelvir avec 1 comprimé blanc de ritonavir. Prenez ces trois comprimés en même temps, 2 fois par jour (le matin et de nouveau le soir), pendant 5 jours.

Chaque plaquette alvéolée renfermant la dose quotidienne indique la dose du matin et la dose du soir que vous devez prendre :

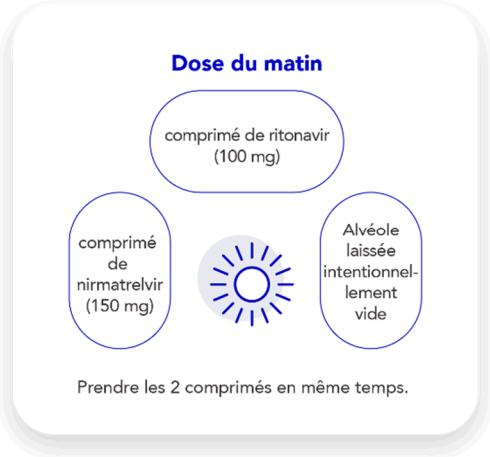


Dose pour les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée :

Si vous avez des problèmes de rein, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Vous pourriez avoir besoin d'une dose réduite.

Adultes atteints d'une insuffisance rénale modérée :
Prenez 1 comprimé rose de nirmatrelvir avec 1 comprimé blanc de ritonavir. Prenez ces 2 comprimés en même temps, 2 fois par jour (le matin et de nouveau le soir) pendant 5 jours.

Chaque plaquette alvéolée renfermant la dose quotidienne indique la dose du matin et la dose du soir que vous devez prendre :



Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de PAXLOVID, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose de PAXLOVID et que vous vous rendez compte de cet oubli :

- **moins de 8 heures après** l'heure d'administration habituelle, prenez-la à ce moment-là.
- **plus de 8 heures après** l'heure d'administration habituelle, sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez jamais 2 doses de PAXLOVID en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PAXLOVID?

Lorsque vous prendrez PAXLOVID, vous pourriez avoir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans la liste ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- altération du goût
- diarrhée
- douleur musculaire
- vomissements
- haute pression
- maux de tête
- douleurs abdominales
- nausées
- sensation générale de malaise

Peu de gens ont pris PAXLOVID pour l'instant. Il est encore possible que des effets secondaires graves et inattendus soient observés. PAXLOVID fait encore l'objet d'études; par conséquent, il est possible que tous les effets secondaires de ce traitement n'aient pas encore été recensés à ce jour.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent			
Tension artérielle élevée		**X**	
Réaction allergique sévère : éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons de la peau, enflure des tissus sous-cutanés, enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, du visage et des extrémités, enflure et serrement de la gorge, enrouement, tension artérielle basse, évanouissements, faiblesse et difficulté à avaler ou à respirer.			**X**
Rare			
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée sévère) : apparition de rougeurs, de cloques et/ou de desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure du corps.			**X**
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée sévère) : rougeurs, cloques et/ou desquamation (peau qui pèle) touchant de grandes surfaces de peau.			**X**
Problèmes de foie : coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur à l'abdomen, selles pâles et urine foncée.		**X**	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation : Conserver à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PAXLOVID :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 2 janvier 2024 (L3 : 19 janvier 2024)