

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PAXLOVID 150 mg/100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque comprimé pelliculé de ritonavir blanc contient 100 mg de ritonavir.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé PF-07321332 contient 176 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PF-07321332 :

Comprimé pelliculé.

Rose, ovale, d'une dimension d'environ 17,6 mm de longueur et 8,6 mm de largeur, gravé « PFE » d'un côté et « 3CL » de l'autre côté.

Ritonavir :

Comprimé pelliculé.

Comprimés blancs à blanc cassé, en forme de gélule, d'une dimension d'environ 17,1 mm de longueur et 9,1 mm de largeur, gravés « H » sur une face et « R9 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

PF-07321332 doit être co-administré avec le ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement co-administré avec le ritonavir, les concentrations plasmatiques de PF 07321332 seront insuffisantes pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Recommandations posologiques et durée du traitement

La posologie recommandée est de 300 mg de PF 07321332 (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

PAXLOVID doit être administré dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PAXLOVID chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Insuffisance rénale modérée

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose de PAXLOVID doit être réduite à 150 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une augmentation de la toxicité due à une surexposition (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement).

Le blister quotidien est séparé en deux parties, chacune contenant 2 comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard.

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

Insuffisance rénale sévère

La dose appropriée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'a pas encore été déterminée (voir rubrique 6). Dans l'attente de données complémentaires, PAXLOVID est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) .

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère et modérée

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

Insuffisance hépatique sévère

Aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité n'est disponible concernant l'utilisation de PF-07321332 ou du ritonavir chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh), par conséquent, PAXLOVID est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

PAXLOVID peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés.

4.3. Contre-indications

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

PAXLOVID est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

PAXLOVID est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

PAXLOVID est contre-indiqué avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital.

PAXLOVID est également contre-indiqué avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A, la co-administration pouvant entraîner des concentrations plasmatiques significativement réduites de PF-07321332/ritonavir avec un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle.

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
Augmentation ou diminution des concentrations du médicament concomitant		
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine, pouvant induire une hypotension sévère (voir rubrique 4.5).
Analgésiques	Péthidine, piroxicam, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, piroxicam et propoxyphène. Par conséquent, augmentation du risque de développer une dépression respiratoire sévère ou une anomalie hématologique, ou tout autre effet indésirable grave dû à ces médicaments.
Antiangoreux	Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant accroître le risque de développer des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
Anticancéreux	Nératinib	Augmentation des concentrations plasmatiques de nératinib pouvant accroître le risque de développer des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital, y compris une hépatotoxicité (voir rubrique 4.5).
	Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Risque accru de développer un syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et durant la phase d'ajustement posologique (voir rubrique 4.5).
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine. Par conséquent, augmentation du risque de développer une arythmie ou tout autre effet indésirable grave dû à ces médicaments.

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
Antibiotiques	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir.
Antigoutteux	Colchicine	Risque de développer des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5).
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole et de terfénadine. Par conséquent, augmentation du risque de développer une arythmie grave due à ces médicaments.
Antipsychotiques/Neuroleptiques	Lurasidone	Augmentation des concentrations de lurasidone pouvant accroître le risque de développer des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
	Clozapine, pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine et du pimozide. Par conséquent, augmentation du risque de développer des anomalies hématologiques graves ou tout autre effet indésirable grave dû à ces médicaments.
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la quétiapine pouvant conduire à un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant une toxicité aiguë de l'ergot de seigle, y compris un vasospasme et une ischémie.

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
Hypolipémiants Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP)	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine ; par conséquent, augmentation du risque de développer une myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur de la PDE5 (phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5)	Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'avanafil (voir rubrique 4.5).
	Sildénafil	Contre-indiqué lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) uniquement. Augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil. Par conséquent, augmentation du risque de développer tout effet indésirable associé au sildénafil (y compris l'hypotension et la syncope). Voir rubrique 4.5 pour l'administration concomitante de sildénafil chez les patients souffrant de dysfonction érectile.
	Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques du vardénafil (voir rubrique 4.5).
Sédatifs/hypnotiques	Clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam pouvant accroître le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire dus à ces médicaments. (Pour les mises en garde concernant le

Tableau 1 : Médicaments dont l'utilisation concomitante avec PAXLOVID est contre-indiquée

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
		midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5).
Diminution des concentrations de PF-07321332/ritonavir.		
Préparations à base de plantes	Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de PF-07321332 et du ritonavir (voir rubrique 4.5).
Anticonvulsivants Anti-infectieux	Carbamazépine ^a Rifampicine	Diminution de la concentration plasmatique et réduction des effets cliniques de PF-07321332 et du ritonavir

a. Voir rubrique 5.1, Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Ces interactions peuvent conduire à :

- des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant conduire à des réactions sévères, potentiellement fatales ou engageant le pronostic vital dus à une exposition plus importante à des médicaments concomitants;
- des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante à PAXLOVID ;
- une perte de l'effet thérapeutique de PAXLOVID et un développement possible d'une résistance virale.

Voir le tableau 1 pour les médicaments dont l'utilisation concomitante avec PF-07321332/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et le tableau 2 pour les interactions potentiellement significatives avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5). Les interactions potentielles avec d'autres médicaments doivent être prises en compte avant et pendant le traitement par PAXLOVID ; les médicaments concomitants doivent être réévalués pendant le traitement par PAXLOVID et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants.

Hépatotoxicité

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

Risque de développement d'une résistance du VIH-1

PF 07321332 étant administré en association avec le ritonavir, il peut exister un risque de développement d'une résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de protéase du VIH chez les personnes présentant une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée.

Excipients

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

PF-07321332 et le ritonavir contiennent chacun moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, pouvant donc être considérés comme « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est un inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui sont largement métabolisés par le CYP3A et dont le métabolisme de premier passage est élevé semblent être les plus susceptibles de subir de fortes augmentations d'exposition lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec PF-07321332/ritonavir. Ainsi, l'administration concomitante de PF 07321332/ritonavir avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital est contre-indiquée (voir tableau 1, rubrique 4.3).

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

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

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

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

Seules deux études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées avec PAXLOVID (voir le paragraphe Études d'interactions réalisées avec PF 07321332/ritonavir à la rubrique 5.1).

Les interactions médicamenteuses mentionnées dans le tableau 1 (rubrique 5.2) et le tableau 2 correspondent aux interactions médicamenteuses liées au ritonavir. Par mesure de prudence, elles doivent également s'appliquer à PAXLOVID.

Les médicaments énumérés dans le tableau 1 (rubrique 4.3) et le tableau 2 sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PF-07321332/ritonavir.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique (changement de l'ASC, changement de la C _{max})	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	↑ Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère ; contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
Dérivés de l'amphétamine	↑ Amphétamine	Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec PAXLOVID.
Analgésiques	↑Buprénorphine (57 %, 77 %), ↑Norbuprénorphine (33 %, 108 %)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'a pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives chez une population de patients tolérants aux opiacés. L'ajustement posologique de buprénorphine peut par conséquent ne pas s'avérer nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble.
	↑Péthidine, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, piroxicam et propoxyphène pouvant aboutir à une dépression respiratoire sévère ou une anomalie hématologique (voir rubrique 4.3).
	↑Fentanyl	Le ritonavir administré en tant que booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables (y compris la dépression respiratoire) est recommandée lorsque le fentanyl est administré en concomitance avec le ritonavir.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↓Méthadone (36 %, 38 %) ↓Morphine	Une augmentation de la dose de méthadone peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de ritonavir dosé comme un booster pharmacocinétique en raison de l'induction de la glucuronidation. Un ajustement posologique doit être envisagé en fonction de la réponse clinique du patient au traitement par la méthadone. Les taux de morphine peuvent être diminués en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir administré en concomitance et dosé comme un booster pharmacocinétique.
Antiangoreux	↑ Ranolazine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine devraient augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiarythmiques	↑ amiodarone, ↑ dronédarone, ↑ flécaïnide, ↑ propafénone, ↑ quinidine ↑ digoxine	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, de dronédarone, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Cette interaction peut être due à une modification de l'efflux de digoxine médié par la P-gp par le ritonavir dosé comme booster pharmacocinétique.
Antiasthmatiques	↓Théophylline (43 %, 32 %)	Du fait de l'induction du CYP1A2, une augmentation de la dose de théophylline peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante avec le ritonavir.
Médicaments anticancéreux	↑Afatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de l'inhibition aiguë de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

		la C_{max} dépend du moment de l'administration du ritonavir. La prudence s'impose lors de l'administration d'afatinib avec PAXLOVID (se référer au RCP de l'afatinib). Surveiller les effets indésirables liés à l'afatinib.
	↑Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'administration concomitante d'abemaciclib et de PAXLOVID doit être évitée. Si cette administration concomitante est jugée inévitable, se référer au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations d'ajustement posologique. Surveiller les effets indésirables liés à l'abémaciclib.
	↑Apalutamide	L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition à PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. En outre, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves, y compris des convulsions. L'utilisation concomitante de PAXLOVID et de l'apalutamide n'est pas recommandée.
	↑Céritinib	Les concentrations sériques de céritinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La prudence s'impose lors de l'administration de céritinib avec PAXLOVID. Se référer au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement posologique. Surveiller les effets indésirables liés au céritinib.
	↑Dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristine, ↑vinblastine,	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

		entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables.
	↑Encorafenib	Les concentrations sériques d'encorafenib peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut accroître le risque de toxicité, y compris le risque de développer des effets indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante d'encorafenib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice l'emporte sur le risque et que le ritonavir doit être utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.
	↑Fostamatinib	L'administration concomitante de fostamatinib et de ritonavir peut accroître l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, entraînant des effets indésirables liés à la dose tels que l'hépatotoxicité, la neutropénie, l'hypertension ou la diarrhée. Se référer au RCP du fostamatinib pour les recommandations de réduction de la dose si de tels événements surviennent.
	↑Ibrutinib	Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de toxicité, y compris le risque de syndrome de lyse tumorale. L'administration concomitante d'ibrutinib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice l'emporte sur le risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveiller étroitement le patient pour détecter toute toxicité.
	↑Nélatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. L'utilisation concomitante du nélatinib et de PAXLOVID est contre-indiquée en raison de réactions potentielles graves et/ou engageant le

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↑Vénétoclax	pronostic vital, notamment une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3). Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant un risque accru de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement et lors de la phase d'escalade de dose (voir rubrique 4.3 et se référer au RCP du vénétoclax). Pour les patients ayant terminé la phase d'escalade de dose et atteints leur dose cible journalière de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se référer au RCP du vénétoclax pour les instructions relatives à la posologie).
Anticoagulants	↑ rivaroxaban (153 %, 53 %)	L'inhibition du CYP3A et de la P-gp entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration de ritonavir n'est pas recommandée chez les patients recevant du rivaroxaban.
	↑ Vorapaxar	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. L'administration concomitante de vorapaxar avec PAXLOVID n'est pas recommandée (se référer au RCP de vorapaxar).
	Warfarine ↑ ↓ S-Warfarine (9 %, 9 %), ↓ ↔R-Warfarine (33 %)	L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 conduit à une diminution des taux de R-warfarine alors qu'un léger effet pharmacocinétique est noté sur la S-warfarine lors de l'administration concomitante avec le ritonavir. La diminution des taux de R-warfarine peut entraîner une réduction de l'anticoagulation, il est par conséquent recommandé de surveiller les paramètres d'anticoagulation lorsque la warfarine est administrée en concomitance avec le ritonavir.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Anticonvulsivants	Carbamazépine ↓ Divalproex, lamotrigine, phénytoïne	La carbamazépine est un puissant inducteur du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition à PF-07321332 et ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de carbamazépine et de PAXLOVID est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le ritonavir dosé en tant que booster pharmacocinétique induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuronidation et, par conséquent, devrait diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants. Une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les concentrations sériques du ritonavir.
Antidépresseurs	↑ Amitriptyline, fluoxétine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline ↑ Désipramine (145 %, 22 %)	Le ritonavir administré comme médicament antirétroviral est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec des doses antirétrovirales de ritonavir (voir rubrique 4.5). L'ASC et la C_{max} du métabolite 2-hydroxy ont diminué de 15 % et 67 %, respectivement. Une réduction de la posologie de la désipramine est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Antigoutteux	↑ Colchicine	On s'attend à ce que les concentrations de colchicine augmentent en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses potentiellement mortelles et fatales ont été rapportées chez des patients traités par colchicine et ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp). L'utilisation concomitante de colchicine et de PAXLOVID est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antihistaminiques	↑ Fexofénadine ↑ Loratadine	Le ritonavir peut modifier l'efflux de fexofénadine médié par la P-gp lorsqu'il est administré en tant que booster, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine. Le ritonavir administré comme activateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la loratadine est administrée en concomitance avec le ritonavir.

Anti-infectieux	↑ Acide fusidique	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↑ Rifabutin (4 fois, 2,5 fois)	En raison de la forte augmentation de l'ASC de la rifabutine, une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir comme booster pharmacocinétique.
	↑ Métabolite 25-O-désacétyl de la rifabutine (38 fois, 16 fois)	
	Rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition à PF-07321332/ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. L'utilisation concomitante de la rifampicine avec PAXLOVID est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↓ Voriconazole (39 %, 24 %)	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir utilisé comme booster pharmacocinétique doit être évitée, à moins qu'une évaluation du bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.
	↑ Kétoconazole (3,4 fois, 55 %)	Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. En raison d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir.
	↑ Itraconazole ^a , ↑ Érythromycine	Le ritonavir administré en tant que booster pharmacocinétique inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↑ Clarithromycine (77 %, 31 %), ↓ 14-OH clarithromycine métabolite (100 %, 99 %)	En raison de la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être requise chez les patients présentant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour ne doivent pas être administrées en concomitance avec du ritonavir utilisé comme booster pharmacocinétique. Une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale : pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose doit être réduite de 50 % ; pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, la dose doit être réduite de 75 %.
	Sulfaméthoxazole/Triméthopri me	Aucune modification de la dose de sulfaméthoxazole/triméthopri me administré en concomitance avec le ritonavir ne devrait s'avérer nécessaire.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Inhibiteurs de la protéase du VIH	↑ Amprénavir (64 %, 5 fois) ↑ Atazanavir (86 %, 11 fois) ↑ Darunavir (14 fois) ↑ Fosamprénavir (2,4 fois, 11 fois) mesuré comme l'amprénavir	Ritonavir augmente les concentrations sériques d'amprénavir en raison de l'inhibition du CYP3A4. Pour plus d'informations, les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'amprénavir. Le ritonavir augmente les concentrations sériques d'atazanavir en raison de l'inhibition du CYP3A4. Pour plus d'informations, les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'atazanavir. Le ritonavir augmente les concentrations sériques de darunavir en raison de l'inhibition du CYP3A. Le darunavir doit être administré en concomitance avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Pour plus d'informations, se reporter au résumé des caractéristiques du produit du darunavir. Le ritonavir augmente les concentrations sériques d'amprénavir (provenant du fosamprénavir) en raison de l'inhibition du CYP3A4. Le fosamprénavir doit être administré en concomitance avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Pour plus d'informations, les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit du fosamprénavir.
Autres antirétroviraux	↑ Éfavirenz (21 %)	Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par exemple, étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques) a été observée

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↑ Maraviroc (161 %, 28 %) ↓ Raltégravir (16 %, 1 %) ↓ Zidovudine (25 %, ND)	lorsque l'éfavirenz est administré en concomitance avec le ritonavir. Le ritonavir augmente les concentrations sériques de maraviroc en raison de l'inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré en concomitance avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, se reporter au résumé des caractéristiques du produit du maraviroc. L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir entraîne une diminution mineure des concentrations de raltégravir. Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Une modification de la dose ne devrait pas s'avérer nécessaire.
Antipsychotiques	↑Clozapine, ↑pimozide ↑Halopéridol, ↑Rispéridone, ↑Thioridazine ↑Lurasidone	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le ritonavir est susceptible d'inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, d'augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec des doses antirétrovirales de ritonavir. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lurasidone devraient augmenter. L'administration concomitante avec lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↑ quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de quétiapine devraient augmenter. L'administration concomitante de PAXLOVID et de quétiapine est contre-indiquée car elle est susceptible d'augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).
Agoniste du récepteur bêta2-adrénergique (longue durée d'action)	↑ salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, une augmentation prononcée des concentrations plasmatiques du salmétérol est attendue. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.
Inhibiteurs des canaux calciques	↑ amlodipine, ↑ diltiazem, ↑ nifédipine	Le ritonavir administré en tant que booster pharmacocinétique ou en tant que médicament antirétroviral inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec le ritonavir.
Antagonistes de l'endothéline	↑ Bosentan ↑ Riociguat	L'administration concomitante de bosentan et de ritonavir peut augmenter les concentrations maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) du bosentan à l'état d'équilibre. Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. L'administration concomitante de riociguat avec PAXLOVID n'est pas recommandée (se référer au RCP du riociguat).
Dérivés de l'ergot de seigle	↑ Dihydroergotamine, ↑ Ergonovine, ↑ Ergotamine, ↑ Méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle et est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Antiviral à action directe sur le VHC	↑Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de PAXLOVID n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'élévation des ALAT associé à une exposition accrue au glécaprévir.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	↑Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont fortement dépendants du métabolisme du CYP3A, tels que la lovastatine et la simvastatine, devraient présenter des concentrations plasmatiques nettement accrues lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le ritonavir dosé comme un médicament antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations de lovastatine et de simvastatine pouvant prédisposer les patients à des myopathies, y compris la rhabdomyolyse, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est moins dépendante du CYP3A pour son métabolisme. Bien que l'élimination de la rosuvastatine ne dépende pas du CYP3A, une élévation de l'exposition à la rosuvastatine a été signalée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais pourrait résulter de l'inhibition des transporteurs. Lorsqu'il est administré avec le ritonavir utilisé comme booster pharmacocinétique ou comme un médicament antirétroviral, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine ou de rosuvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépend pas du CYP3A, et aucune interaction n'est attendue avec le ritonavir. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.
Contraceptif hormonal	↓Éthinylestradiol (40 %, 32 %)	En raison de la réduction des concentrations d'éthinylestradiol, des méthodes de contraception « barrière » ou d'autres méthodes de contraception non

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

		hormonales doivent être envisagées avec l'utilisation concomitante de ritonavir lorsqu'il est administré comme médicament antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique. Le ritonavir est susceptible de modifier le profil de saignement utérin et de réduire l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol.
Immunosuppresseurs	↑Ciclosporine ↑Tacrolimus ↑Évérolimus	Le ritonavir administré en tant que booster pharmacocinétique ou en tant que médicament antirétroviral inhibe le CYP3A4 et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou d'évérolimus. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante avec le ritonavir.
Médicaments hypolipémiant	↑Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition du lomitapide, les puissants inhibiteurs multipliant l'exposition par 27 environ. En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations de lomitapide devraient augmenter. L'utilisation concomitante de PAXLOVID et du lomitapide est contre-indiquée (voir les informations relatives à la prescription du lomitapide) (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)	↑Avanafil (13 fois, 2,4 fois) ↑Sildénafil (11 fois, 4 fois) ↑Tadalafil	L'utilisation concomitante d'avanafil avec PAXLOVID est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence doit s'imposer lors de l'utilisation concomitante du sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme médicament antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique, et en aucun cas les doses de sildénafil ne doivent dépasser 25 mg en 48 heures. L'utilisation concomitante du sildénafil et de PAXLOVID est contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3). La prudence doit s'imposer lors de l'utilisation concomitante de tadalafil pour le

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	(124 %, ↔) ↑ Vardénafil (49 fois, 13 fois)	traitement de la dysfonction érectile avec le ritonavir dosé comme médicament antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures avec une surveillance accrue des effets indésirables. L'utilisation concomitante de vardénafil et de PAXLOVID est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
--	--	--

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↓ Péthidine (62 %, 59 %), ↑ Métabolite de la norpéthidine (47 %, 87 %) ↑ Alprazolam (2,5 fois, ↔) ↑ Buspirone	L'utilisation concomitante de la péthidine et du ritonavir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui a une activité analgésique et stimulante sur le SNC. Des concentrations élevées de norpéthidine peuvent accroître le risque d'effets sur le SNC (par exemple, des convulsions) (voir rubrique 4.3). Le métabolisme de l'alprazolam est inhibé après l'introduction du ritonavir. La prudence doit s'imposer durant les premiers jours où l'alprazolam est administré en concomitance avec le ritonavir administré comme médicament antirétroviral ou comme booster pharmacocinétique, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam ne se développe. Le ritonavir administré en tant que stimulant pharmacocinétique ou médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la buspirone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lors de l'administration concomitante de la buspirone et du ritonavir.
Somnifère	↑ Zolpidem (28 %, 22 %)	Le zolpidem et le ritonavir peuvent être administrés en concomitance en surveillant attentivement les effets sédatifs excessifs.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Sevrage tabagique	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration simultanée de bupropion avec des doses répétées de ritonavir devrait diminuer les taux de bupropion. On pense que ces effets représentent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, comme il a été démontré que le ritonavir inhibe également le CYP2B6 <i>in vitro</i>, la dose recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Contrairement à l'administration à long terme de ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après l'administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), ce qui suggère que les réductions des concentrations de bupropion peuvent avoir commencé plusieurs jours après le début de l'administration concomitante de ritonavir.
Stéroïdes	Propionate de fluticasone en inhalation, injectable ou intranasal, budésonide, triamcinolone	Des effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne (on a noté une diminution de 86 % des taux plasmatiques de cortisol), ont été signalés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par voie inhalée ou intranasale ; des effets similaires pourraient également se produire avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A, par exemple le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir dosé comme un médicament antirétroviral ou comme un booster pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticostéroïdes. Il convient d'envisager de réduire la dose du glucocorticoïde en surveillant étroitement les effets locaux et systémiques, ou d'opter pour un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone). De plus, en cas de retrait des glucocorticoïdes, une réduction progressive de la dose peut s'avérer nécessaire sur une période plus longue.

Tableau 2 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

	↑Dexaméthasone ↑Prednisolone (28 %, 9 %)	Le ritonavir administré en tant que booster pharmacocinétique ou en tant que médicament antirétroviral inhibe le CYP3A et, par conséquent, devrait augmenter les concentrations plasmatiques de la dexaméthasone. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la dexaméthasone est administrée de façon concomitante avec le ritonavir. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque la prednisolone est administrée de façon concomitante avec le ritonavir. L'ASC du métabolite de la prednisolone a augmenté de 37 et 28 % après 4 et 14 jours de ritonavir, respectivement.
Thérapie substitutifs de l'hormone thyroïdienne	Lévothyroxine	Des cas indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine ont été signalés après la commercialisation. La thyroïdostimuline (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase.

a. Voir rubrique 5.1, Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de PAXLOVID pendant la grossesse permettant de renseigner sur le risque d'effets indésirables sur le développement associé au médicament. Les femmes en âge de procréer doivent éviter d'être enceintes pendant le traitement par PAXLOVID.

L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Il convient de conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode contraceptive alternative efficace ou une méthode de contraception « barrière » supplémentaire pendant le traitement par PAXLOVID, et jusqu'au cycle menstruel après l'arrêt de PAXLOVID.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de PF 07321332 chez la femme enceinte.

Les données animales concernant PF 07321332 ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Des données provenant d'un grand nombre de femmes enceintes exposées au ritonavir pendant leur grossesse n'indiquent aucune augmentation du taux de malformations congénitales par rapport aux taux observés dans les programmes de surveillance des malformations congénitales dans la population générale. Les données animales concernant le ritonavir ont cependant montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

PAXLOVID n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

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

L'excrétion du PF-07321332 dans le lait humain ou animal, et ses éventuels effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité, ou ses éventuels effets sur la production de lait ne sont pas connus. Des données publiées limitées rapportent que le ritonavir est excrété dans le lait humain. Il n'existe aucune donnée sur les effets du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par PAXLOVID.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet de PAXLOVID sur la fertilité.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet de PF-07321332 sur la fertilité. PF-07321332 n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du ritonavir sur la fertilité. Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par PAXLOVID (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) toutes les 12 heures pendant 5 jours et pendant les 34 jours suivant la dernière dose étaient la dysgueusie (4,8 %), la diarrhée (3,9 %) et les vomissements (1,3 %).

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables du tableau 3 sont énumérés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3a : Effets indésirables avec PAXLOVID

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

Effets indésirables avec le ritonavir

Se reporter au RCP du ritonavir pour les effets indésirables rapportés dans le cadre de son utilisation dans le traitement du VIH. Le type, la sévérité et la fréquence des effets indésirables correspondant à une dose plus élevée et à une utilisation de plus longue durée dans le contexte d'une infection chronique par le VIH pourraient ne pas s'appliquer à l'utilisation du ritonavir pendant 5 jours avec PAXLOVID.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase 3C-like (3CL) des coronavirus, y compris la protéase 3CL du SARS-CoV-2. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.

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

Activité antivirale

PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules dNHBE, une lignée de cellules épithéliales bronchiques humaines primaires (valeur EC₅₀ de 61,8 nM et valeur EC₉₀ de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF 07321332 a présenté une activité antivirale en culture cellulaire (les valeurs EC₅₀ étant ≤ 3 fois dans la gamme des faibles nanomolaires par rapport à USA WA1/2020) contre les isolats de SARS CoV 2 appartenant aux classes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) Lambda (C.37). Le variant Beta (B.1.351) était le moins sensible des variants testés, avec une sensibilité environ 4 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020.

Des données in vitro sur l'activité antivirale du PF-07321332 contre le variant Omicron sont en cours d'évaluation. Au vu du mécanisme d'action il n'est pas attendu d'impact significatif sur l'activité antivirale du traitement.

Résistance

Aucune information sur la résistance aux antiviraux n'est actuellement disponible concernant PF-07321332 avec le SARS-CoV-2. Les études visant à évaluer la sélection de la résistance à PF-07321332 avec le SARS-CoV-2 en culture cellulaire et les études cliniques n'ont pas été complétées. Seule une étude de sélection de la résistance in vitro avec la protéase 3CL du virus de l'hépatite murine (MHV) est disponible. Elle a montré une diminution de 4,4 à 5 fois de la sensibilité à PF-07321332 contre les virus mutants présentant 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) dans la protéase MHV 3CL après 10 passages en culture cellulaire. La pertinence de ce phénomène pour le SARS-CoV-2 n'est pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet cliniquement pertinent de PF-07321332 sur l'intervalle QTcF n'a été observé lors d'une étude randomisée, en double aveugle, croisée et contrôlée par placebo menée chez 10 adultes sains. La limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % prédite par le modèle pour l'estimation de l'intervalle QTcF

ajusté par ritonavir et à l'inclusion était de 1,96 ms à une concentration environ 4 fois plus élevée que la concentration maximale moyenne à l'état d'équilibre après administration d'une dose thérapeutique de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg.

Résumé des propriétés cliniques pertinentes

L'efficacité de PAXLOVID est basée sur l'analyse intermédiaire de l'étude EPIC-HR, une étude de phase 2/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des sujets adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire. La présentation préliminaire de l'analyse finale du critère principal a été mise à disposition et montre un niveau d'efficacité cohérent. Le rapport d'étude de l'analyse finale est attendu.

Les sujets admissibles étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient au moins un des facteurs de risque suivants d'évolution vers une forme grave de la maladie : diabète, surpoids (IMC > 25), maladie pulmonaire chronique (y compris l'asthme), maladie rénale chronique, tabagisme actif, immunosuppression ou traitement immunosuppresseur, maladie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, troubles du développement neurologique, cancer actif, dépendance médicale vis-à-vis d'un dispositif technologique ou âge de 60 ans et plus, indépendamment des comorbidités. L'étude excluait les individus vaccinés ou présentant des antécédents connus d'infection antérieure par la COVID-19.

Les sujets dont l'apparition des symptômes COVID-19 remontait à 5 jours ou moins ont été inclus dans l'étude.

Le critère principal d'efficacité est la proportion de sujets hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés, quelle que soit la cause au jour 28 dans la population d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT) (tous les sujets traités dont l'apparition des symptômes remontait à 3 jours ou moins et ayant eu au moins une visite post-inclusion et n'ayant pas reçu ou ne devant pas recevoir d'anticorps monoclonaux dirigés contre la COVID-19).

Les critères secondaires d'efficacité est la proportion de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés quelle que soit la cause au jour 28 dans la population d'analyse mITT1 (tous les sujets traités dont l'apparition des symptômes remontait à 5 jours ou moins et ayant eu au moins une visite post-inclusion, et n'ayant pas reçu ou ne devant pas recevoir d'anticorps monoclonaux dirigés contre la COVID-19). Les sujets recevant ou devant recevoir un traitement par anticorps monoclonal thérapeutique contre la COVID-19 au moment de la randomisation ont été exclus des analyses mITT et mITT1 (8,2 %).

Au total, 1 361 sujets ont été randomisés pour recevoir soit PAXLOVID, soit un placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 45 ans, 11,4 % des sujets étant âgés de 65 ans et plus (2,9 % âgés de 75 ans et plus) ; 52 % étaient des hommes ; 63 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, 48 % étaient hispaniques ou latinos et 20 % étaient asiatiques ; 63 % des sujets présentaient des symptômes depuis 3 jours ou moins après le début du traitement à l'étude ; 79,4 % présentaient un IMC > 25 kg/m² (36,7 % un IMC > 30 kg/m²) ; 32,4 % présentaient une hypertension ; 12,9 % présentaient un diabète sucré ; 55,6 % des sujets étaient sérologiquement positifs à l'inclusion. La charge virale moyenne (ET) à l'inclusion était de 4,71 log₁₀ copies/mL (2,78).

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre le groupe PAXLOVID et le groupe témoin.

Tableau 5 : Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru de progression vers une forme sévère de la maladie ; population mITT

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients (%)	389	385
Patients hospitalisés ou décédés^a (%)	3 (0,8 %)	27 (7,0 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,78 (0,25 ; 2,39)	7,09 (4,92 ; 10,17)

Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]* p-value**	-6,32 (-9,04 ; -3,59) $p < 0,0001$	
--	---------------------------------------	--

*Intervalle de confiance bilatéral à 95 % non ajusté pour la multiplicité. L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % ajusté pour la multiplicité pour l'analyse intermédiaire est de [-10,61 % à -2,02 %].

**Niveau de signification bilatéral de 0,002.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée. Tous les sujets affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose de l'intervention de l'étude, avec au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19, et qui ont été traités dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

a. Hospitalisation ou décès liés à la Covid-19, toutes causes confondues.

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID, contre 7 dans le groupe témoin.

Les analyses mITT1 sont considérées comme plus représentatives de la population d'intérêt (initiée dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et la recommandation posologique).

Tableau 6 : Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru de progression vers une forme sévère de la maladie ; ensemble d'analyses mITT1

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients	N = 607	N = 612
Patients hospitalisés ou décédés^a (%)	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,00 (0,45 ; 2,21)	6,76 (5,03 ; 9,04)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-5,77 (-7,92 ; -3,61)	
p-value	$p < 0,0001$	
Sérologie négative	n = 256	n = 272
Patients hospitalisés ou décédés^a (%)	5 (2,0 %)	36 (13,2 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,98 (0,83, 4,69)	13,43 (9,88, 18,13)
Différence par rapport au placebo [IC à 95 %], en %	-11,45 (-15,89, -7,02)	
p-value	$p < 0,0001$	
Sérologie positive	n = 344	n = 332

Patients hospitalisés ou décédés^a (%)	1 (0,3 %)	5 (1,5 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	0,29 (0,04, 2,05)	1,51 (0,63, 3,60)
Différence par rapport au placebo [IC à 95 %], en %	-1,22 (-2,66, 0,21)	
p-value	$p = 0,0947$	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT1 = ensemble d'analyse en intention de traiter modifiée qui inclut tous les sujets affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose de l'intervention de l'étude, avec au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19, et qui ont été traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

a. Hospitalisation ou décès liés à la Covid-19, toutes causes confondues.

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID, contre 10 décès dans le groupe témoin.

Tableau 7 : Évolution de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) jusqu'au jour 28 chez les adultes symptomatiques présentant un risque accru de progression vers une forme sévère de la maladie ; patients mITT1 dont le traitement a été initié > 3 jours à compter de l'apparition des symptômes

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients	N = 218	N = 227
Patients hospitalisés ou décédés^a (%)	3 (1,4 %)	14 (6,2 %)
Proportion estimée sur 28 jours [IC à 95 %], en %	1,40 (0,45, 4,29)	6,19 (3,72, 10,24)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %]	-4,79 (-8,31, -1,28)	
p-value	0,0076	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT1 = Ensemble d'analyse en intention de traiter modifiée qui inclut tous les sujets affectés de manière aléatoire à l'intervention de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose de l'intervention de l'étude, avec au moins 1 visite post-inclusion jusqu'au jour 28, qui, à l'inclusion, n'ont pas reçu ni ne devaient recevoir de traitement par anticorps monoclonal dirigé contre la COVID-19, et qui ont été traités ≤ 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

a. Hospitalisation ou décès liés à la Covid-19, toutes causes confondues.

Les résultats d'efficacité pour mITT1 étaient cohérents entre les sous-groupes de sujets, notamment l'âge (≥ 65 ans) et l'IMC (IMC > 25 kg/m² et IMC > 30 kg/m²).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Le ritonavir est administré avec PF-07321332 en tant que booster pharmacocinétique, ce qui entraîne des concentrations systémiques plus élevées de PF-07321332. Chez des sujets sains à jeun, la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) d'une dose unique de 150 mg de PF-07321332 administrée seule était d'environ 2 heures, contre 7 heures après l'administration d'une dose unique de PF-07321332 250 mg/ritonavir 100 mg, ce qui justifie un schéma d'administration à deux prises par jour.

Après l'administration d'une dose unique de PF-07321332 250 mg/ritonavir 100 mg sous forme de suspension orale à des sujets sains à jeun, la moyenne géométrique (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'heure de la dernière mesure (ASC_{last}) était de 2,88 µg/mL (25 %) et de 27,6 µg*h/mL (13 %), respectivement. Lors de l'administration de doses répétées de PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg et 500 mg/100 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition systémique à l'état d'équilibre semble être moins que proportionnelle à la dose. L'administration de doses multiples pendant 10 jours a permis d'atteindre l'état d'équilibre au jour 2 avec une accumulation double. Les expositions systémiques au jour 5 étaient similaires à celles du jour 10 pour toutes les doses.

Absorption

Après l'administration orale de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg en dose unique, la moyenne géométrique de la C_{max} de PF-07321332 (CV %) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'infini (ASC_{inf}) était de 2,21 µg/mL (33) et de 23,01 µg*h/mL (23), respectivement. Le temps médian (intervalle) jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,00 heures (1,02 – 6,00). La moyenne arithmétique (+ET) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 (1,8) heures.

Après l'administration orale de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg en dose unique, la moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de ritonavir était de 0,36 µg/mL (46) et de 3,60 µg*h/mL (47), respectivement. Le temps médian (intervalle) jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,98 heures (1,48 – 4,20). La moyenne arithmétique (+ET) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 (2,2) heures.

Effet de l'alimentation sur l'absorption orale

L'administration d'un repas riche en graisses a augmenté modestement l'exposition à PF-07321332 (augmentation d'environ 15 % de la C_{max} moyenne et de 1,6 % de l' ASC_{last} moyenne) par rapport aux conditions de jeûne après l'administration d'une formulation de suspension de PF-07321332 administrée en concomitance avec des comprimés de ritonavir.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

Élimination

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

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

Populations particulières

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

Groupes raciaux ou ethniques

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

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique de PF-07321332/ritonavir n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir

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

Les effets de l'administration concomitante de PAXLOVID avec l'itraconazole (inhibiteur du CYP3A) et la carbamazépine (inducteur du CYP3A) sur l'ASC et la C_{max} de PF-07321332 sont résumés dans le tableau 4 (effet des autres médicaments sur PF-07321332).

Tableau 4 : Interactions avec d'autres médicaments : paramètres pharmacocinétiques de PF-07321332 en présence des médicaments concomitants

Médicament concomitant	Dose (planification)		N	ratio (en association avec le médicament concomitant/seul) des paramètres pharmacocinétiques de PF-07321332 (IC à 90 %) ; aucun effet = 1,00	
	Médicament concomitant	PF-07321332/ ritonavir		C _{max}	ASC ^a
Carbamazépine^b	300 mg deux fois par jour (16 doses)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses)	9	56,82 (47,04 ; 68,62)	44,50 (33,77 ; 58,65)
Itraconazole	200 mg une fois par jour (8 doses)	300 mg/100 mg deux fois par jour (5 doses)	11	118,57 (112,50 ; 124,97)	138,82 (129,25 ; 149,11)

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ; IC = intervalle de confiance ; C_{max} = concentrations plasmatiques maximales.

- a. Pour la carbamazépine, ASC = ASC_{inf}, pour l'itraconazole, ASC = ASC_{tau}.**
- b. Carbamazépine titrée jusqu'à 300 mg deux fois par jour du jour 8 au jour 15 (par exemple, 100 mg deux fois par jour du jour 1 au jour 3 et 200 mg deux fois par jour du jour 4 au jour 7).**

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie

Les études de toxicité en administration répétée, d'une durée allant jusqu'à 1 mois, de PF-07321332 chez le rat et le singe n'ont montré aucun effet toxique.

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

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

Cancérogenèse

PAXLOVID n'a pas été évalué pour son potentiel cancérigène.

PF-07321332 n'a pas été évalué pour son potentiel cancérigène.

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

Génotoxicité

PAXLOVID n'a pas été évalué pour son potentiel de génotoxicité.

PF-07321332 n'était pas génotoxique dans une batterie de tests, y compris la mutagénicité bactérienne, l'aberration chromosomique en utilisant des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 et le test in vivo du micronoyau chez le rat.

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

Toxicité sur la reproduction

PF-07321332

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, aucun effet lié à PF-07321332 sur la fertilité et la performance de reproduction n'ont été observés à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui représente 12x/4,3x sur la base de la C_{max}/ASC_{24} humaine prédite à une dose de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg répartie en 2 prises par jour.

La toxicité embryo-fœtale potentielle de PF-07321332 a été évaluée chez le rat et le lapin. Aucun effet lié à PF-07321332 n'a été observé sur le développement embryo-fœtal chez le rat jusqu'à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour (marge d'exposition de 16x/7,8x sur la base de la C_{max}/ASC_{24} totale par rapport aux expositions humaines prévues à une dose de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg répartie en deux prises par jour). Dans l'étude de développement embryo-fœtal menée chez le lapin, des effets toxiques liés au PF-07321332 sont observés par une diminution du poids corporel des fœtus à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour en présence d'effets non toxiques de faible amplitude sur le poids corporel et la consommation alimentaire maternels. Ces résultats n'étaient pas présents à la dose intermédiaire de 300 mg/kg/jour (10x/2,8x C_{max}/ASC_{24} par rapport à l'exposition clinique attendue).

Ritonavir

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

La toxicité sur le développement observée chez le rat (embryolétalité, diminution du poids corporel des fœtus et retards d'ossification et modifications viscérales, y compris retard de la descente des testicules) s'est produite principalement à une dose toxique pour la mère. La toxicité du développement chez le lapin (embryolétalité, diminution de la taille de la portée et du poids des fœtus) s'est produite à une dose toxique pour la mère.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

PF-07321332 :

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : hydroxypropyl méthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge.

Ritonavir :

Noyau du comprimé : copovidone, sorbitan laurate, silice colloïdale anhydre, hydrogénophosphate de calcium anhydre, stéaryl fumarate de sodium.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropylcellulose, talc, silice colloïdale anhydre, polysorbate 80.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

1 an.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PAXLOVID est conditionné dans des boîtes contenant 5 plaquettes alvéolées OPA/Aluminium/PVC. Chaque plaquette alvéolée quotidienne contient 4 comprimés de PF-07321332 et 2 comprimés de ritonavir soit un total de 30 comprimés par boîte.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

PFIZER

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 302 455 1 4: Plaquette (OPA/Al/PVC) - Boîte de 5 plaquettes alvéolées. Chaque plaquette alvéolée quotidienne contient 4 comprimés de PF-07321332 et 2 comprimés de ritonavir soit un total de 30 comprimés par boîte.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale.