

Zurich, juillet 2022

Informations importantes concernant la sécurité de Paxlovid®

(comprimés pelliculés de nirmatrelvir [PF-07321332] et comprimés pelliculés de ritonavir):

- ajustement posologique en cas de troubles de la fonction rénale
- potentiel d'interactions de Paxlovid avec d'autres médicaments

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Pfizer AG tient à vous informer de ce qui suit:

Résumé

• Ajustement posologique en cas de troubles de la fonction rénale

– Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de **troubles sévères de la fonction rénale** [DFGe < 30 ml/min, y compris les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse].

– Chez les patients présentant des **troubles modérés de la fonction rénale** (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la dose de Paxlovid doit être réduite à 150 mg de PF-07321332 et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une surexposition. La plaquette thermoformée quotidienne contient deux sections distinctes qui contiennent chacune deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, ce qui correspond à la dose quotidienne standard pour les patients présentant une fonction rénale normale ou des troubles légers de la fonction rénale. **Les patients atteints de troubles modérés de la fonction rénale doivent être alertés de manière ciblée sur le fait qu'un seul comprimé de PF-07321332 à la place de deux comprimés doit être pris avec un comprimé de ritonavir toutes les 12 heures.**

• Potentiel d'interactions de Paxlovid avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante

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

– En cas d'utilisation de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A, la concentration de Paxlovid peut respectivement augmenter ou diminuer.

– **Les conséquences potentielles de telles interactions peuvent être:**

– des effets indésirables potentiels graves y compris des événements engageant le pronostic vital ou fatals dus à l'exposition plus importante à des médicaments concomitants.

– des effets indésirables cliniquement significatifs en raison d'une exposition plus importante à Paxlovid.

– une perte de l'effet de Paxlovid et le développement éventuel d'une résistance virale.

– **En raison du potentiel d'interactions, la prise de Paxlovid est contre-indiquée lors de l'utilisation concomitante de certains autres médicaments.** Les informations concernant les médicaments contre-indiqués avec Paxlovid doivent être impérativement prises en compte (voir la rubrique «Contre-indications»).

– **En cas d'administration concomitante d'autres médicaments, il convient donc fondamentalement de consulter les informations professionnelles correspondantes, afin de s'informer sur les interactions potentielles, sur les risques pouvant en résulter ainsi que sur la nécessité d'éventuels ajustements posologiques (ou d'autres mesures).**

– Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout effet indésirable potentiel associé aux médicaments concomitants.

Informations contextuelles

Paxlovid fait l'objet d'une autorisation à durée limitée en Suisse depuis le 15 juin 2022 pour l'indication suivante:

Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes qui n'ont pas besoin d'oxygénothérapie ou d'hospitalisation en raison de la COVID-19 et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Paxlovid n'est pas destiné à se substituer à la vaccination contre la COVID-19.

Paxlovid doit être utilisé conformément aux recommandations officielles et en tenant compte des données épidémiologiques locales sur les variants circulants du SARS-CoV-2.

Chaque emballage de Paxlovid contient des comprimés pelliculés de PF-07321332 et des compri-

més pelliculés de ritonavir. La plaquette thermoformée quotidienne (voir illustration à la page suivante) contient deux sections distinctes qui contiennent chacune deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, ce qui correspond à la dose quotidienne standard. La posologie usuelle recommandée est de 300 mg de PF-07321332 (deux comprimés de 150 mg chacun) et 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg)

Posologie de Paxlovid par rapport à la fonction rénale:

Fonction rénale	Posologie de Paxlovid (illustrations non conformes aux originaux)
Fonction rénale normale (DFGe ≥ 90) à troubles légers de la fonction rénale (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min)	Aucun ajustement posologique nécessaire, posologie usuelle: 300 mg de PF-07321332 (deux comprimés roses de 150 mg chacun) et 100 mg de ritonavir (un comprimé blanc de 100 mg) pris en même temps toutes les 12 heures pendant une période de 5 jours
Troubles modérés de la fonction rénale (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min)	Ajustement posologique nécessaire, posologie réduite: 150 mg de PF-07321332 (un comprimé rose de 150 mg) et 100 mg de ritonavir (un comprimé blanc de 100 mg) pris en même temps toutes les 12 heures pendant une période de 5 jours
Troubles sévères de la fonction rénale (DFGe < 30 ml/min, y compris les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse]	Paxlovid ne doit pas être utilisé



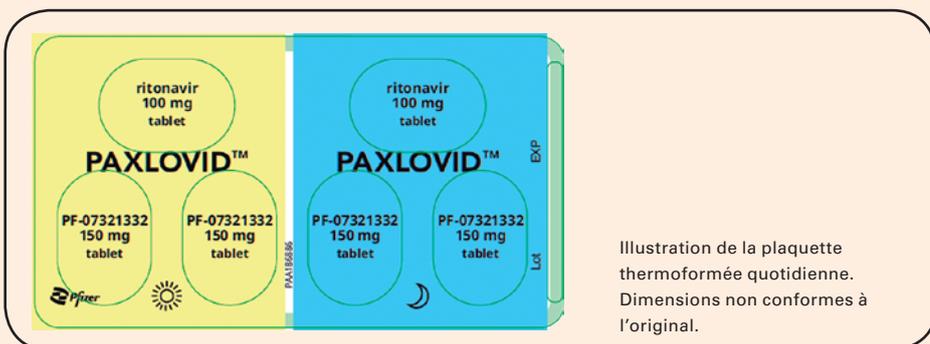


Illustration de la plaquette thermoformée quotidienne. Dimensions non conformes à l'original.

pris en même temps toutes les 12 heures pendant une période de 5 jours.

Ajustement posologique nécessaire de Paxlovid chez les patients présentant des troubles modérés de la fonction rénale (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min)

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

Les patients atteints de troubles modérés de la fonction rénale doivent être alertés de manière ciblée sur le fait **qu'un seul comprimé de PF-07321332 à la place de deux comprimés** doit être pris avec **un comprimé de ritonavir** toutes les 12 heures. À chaque prise, ces patients doivent ainsi laisser un comprimé de PF-07321332 dans la plaquette thermoformée, de telle sorte qu'à la fin, deux comprimés de PF-07321332 restent dans chaque plaquette thermoformée quotidienne. Les comprimés restants de PF-07321332 doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur.

Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de troubles sévères de la fonction rénale [DFGe < 30 ml/min, y compris les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse].

Interactions médicamenteuses potentiellement graves et examens correspondants nécessaires avant de débuter un traitement par Paxlovid

- Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) est un inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A. Le ritonavir est un inhibiteur puissant de l'enzyme hépatique CYP3A ainsi qu'un inhibiteur du CYP2D6 et de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur de médicaments. Le ritonavir présente en outre une forte affinité pour le CYP2C9.
- En cas d'utilisation de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A, la concentration de Paxlovid peut respectivement augmenter ou diminuer.

En raison des propriétés du ritonavir, Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) présente un potentiel d'interactions considérable.

Les conséquences potentielles de telles interactions peuvent être:

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

En cas d'administration concomitante d'autres médicaments, il convient donc fondamentalement de consulter les informations professionnelles correspondantes, afin de s'informer sur leurs voies de métabolisation et les interactions potentielles ainsi que sur les risques pouvant en résulter et la nécessité d'éventuels ajustements posologiques (ou d'autres mesures).

La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments doit être prise en considération avant, pendant et après le traitement par Paxlovid. L'utilisation concomitante d'autres médicaments doit être contrôlée pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout effet indésirable potentiel associé aux médicaments concomitants.

Les médicaments énumérés ci-dessous sont donnés à titre indicatif; il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de tous les médicaments contre-indiqués avec Paxlovid:

- Antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques: alfuzosine
- Analgésiques: péthidine, piroxicam, propoxyphène*
- Antiangineux: ranolazine
- Antinéoplasiques: nératinib, vénétoclax, apalutamide
- Antiarythmiques: amiodarone, bépridil*, dronédarone, encaïnide*, flécaïnide*, propafénone, quinidine*
- Antibiotiques: acide fusidique, rifampicine
- Anticonvulsifs: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Antigoutteux: colchicine
- Antihistaminiques: astémizole*, terféndadine*
- Antipsychotiques/neuroleptiques: lurasidone, clozapine, pimozide*, quétiapine
- Dérivés de l'ergotamine: dihydroergotamine*, ergométrine*, ergotamine, méhylergométrine

- Médicament influençant la motricité gastro-intestinale: cisapride*
- Préparations à base de plantes: millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Principes actifs modifiant les lipides:
 - inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: lovastatine*, simvastatine
 - inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT): lomitapide*
- Inhibiteurs de la PDE5: avanafil, sildénafil, vardénafil
- Sédatifs/hypnotiques: clorzépate*, diazépam, estazolam*, flurazépam, midazolam utilisé par voie orale et triazolam

* non autorisés en Suisse

Un outil important pour l'évaluation des interactions (Liverpool COVID-19 Interactions (covid19-druginteractions.org)) est mentionné dans la liste des critères de la Société Suisse d'Infectiologie (Liste des critères de la SSI).

Les patients doivent être informés que Paxlovid peut interagir avec certains médicaments et que la prise de Paxlovid est contre-indiquée avec certains médicaments. Il faut demander aux patients d'informer leur médecin ou leur pharmacien de tous les médicaments sur ordonnance ou en vente libre, vitamines ou préparations phytothérapeutiques qu'ils prennent simultanément.

Pour toute information complémentaire, nous vous renvoyons à l'information professionnelle complète de Paxlovid disponible sur www.swissmedicinfo.ch et aux recommandations officielles de l'OFSP sous COVID-19: approvisionnement en médicaments importants (admin.ch) (code QR). Y figurent notamment la version actuelle de la liste des critères de la Société Suisse d'Infectiologie (Liste des critères de la SSI) ainsi que des informations sur la prise en charge des coûts (Fiche d'information «Nouvelle maladie COVID-19 (coronavirus): prise en charge des coûts des médicaments pour le traitement ambulatoire de la COVID-19»).



Annnonce d'effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'Electronic Vigilance System (EViS), le portail d'annonce développé à cet effet. Toutes les informations nécessaires à ce sujet sont disponibles sous www.swissmedic.ch.

Paxlovid fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave.

Coordonnées

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser directement au service Pfizer Medical Information par téléphone au +41 43 495 71 11 ou en envoyant un courrier électronique à [l'adresse medical.information@pfizer.com](mailto:medical.information@pfizer.com)