

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ACTUALIZACIÓN DE AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)
No. 003M-AUE-DNFD

Panamá, 1 de febrero de 2023.

Señores

Pfizer Free Zone Panamá, S. de R.L.

Atendiendo a su solicitud ingresada a nuestra Dirección, en la cual se presenta la actualización de “**La información para Prescribir**” del producto **PAXLOVID 150 mg/ 100 mg comprimidos recubiertos**, le comunicamos que la misma ha sido aprobada.

Dicho documento refleja las siguientes actualizaciones:

- Actualización de interacciones medicamentosas cuando se da la coadministración de Paxlovid con Midazolam o Dabigatrán.
- Modificación de la Vida útil de 12 meses (1 año) a 24 meses (2 años).

Versión Anterior	Versión Nueva
Fecha de la revisión del texto 01/2022 Ref: PX 2_0	Fecha de la revisión del texto 10/2022 Ref: PX 12_1

Se anexa el documento aprobado.

El prospecto o Información para el paciente, no fue impactado por este cambio. Se anexa la versión vigente (Fecha de revisión de texto: 02/2022; Ref: PX 4_0)

La **notificación de sospechas de reacciones adversas** se puede hacer a través del siguiente enlace web:

[Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano \(Noti-FACEDRA\).](#)

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatoras Nacionales Regionales o la lista de uso de emergencia de la OMS, las cuales han emitido su Autorización de Uso de Emergencia.

La Autorización de Uso de Emergencia otorgada a **Paxlovid 150 mg/100 mg comprimidos recubiertos** no constituyen un Registro Sanitario.

Fecha de emisión de la primera aprobación: 08 de abril de 2022.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Duración de la Autorización.

La AUE otorgada será válida hasta cuando se promulgue una declaración del cese de la Emergencia Nacional, o se decida la cancelación por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ante circunstancias en que el uso constituya un riesgo a la salud de la población por encima del beneficio esperado.

Mgtra. Elvia C. Lau R.

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

Cédula: 1-19-1389

Fundamento legal:

Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá;

Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana;

Decreto Ejecutivo No. 64 de 28 de enero de 2020;

Decreto Ejecutivo No. 834 de 30 de agosto de 2021;

Resolución No. 280 de 13 de octubre de 2021

ANEXO I

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a monitorización adicional. Esto permitirá identificar rápidamente nueva información de seguridad. Se solicita a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas. Ver sección 4.8 para las instrucciones de cómo reportar reacciones adversas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg/100 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de color rosado nirmatrelvir contiene 150 mg de nirmatrelvir.
Cada comprimido recubierto de color blanco contiene 100 mg de ritonavir.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto de nirmatrelvir 150 mg contiene 176 mg de lactosa.
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Nirmatrelvir

Comprimido recubierto.

Rosado, ovalado, con una dimensión de aproximadamente 17,6 mm de longitud y 8,6 mm de ancho marcados con "PFE" en una cara y "3CL" en la otra.

Ritonavir

Comprimido recubierto.

Comprimidos blancos o blanquecinos con forma de cápsula, con una dimensión de aproximadamente 17,1 mm de longitud y 9,1 mm de ancho, marcados con "H" en una cara y "R9" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Paxlovid está indicado para el tratamiento de la COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen alto riesgo de progresión a COVID-19 severo - grave (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Paxlovid es comprimidos recubiertos de nirmatrelvir envasados conjuntamente con comprimidos de ritonavir.

Nirmatrelvir se debe administrar de forma concomitante con ritonavir. Si nirmatrelvir no se administra junto con ritonavir correctamente, los niveles plasmáticos de nirmatrelvir serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Posología

La dosis recomendada es 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados simultáneamente por vía oral dos veces al día durante 5 días.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Paxlovid se debe administrar lo antes posible después de haber dado positivo en la prueba viral directa para el SARS-CoV-2 y dentro de los primeros 5 días siguientes a la aparición de los síntomas.

Paxlovid se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, partir ni triturar.

Una dosis olvidada se debe tomar lo antes posible y dentro de las 8 horas siguientes de la hora programada, y se debe reanudar el esquema de dosificación normal. Si han transcurrido más de 8 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y el tratamiento debe reanudarse de acuerdo con el esquema de dosificación normal.

Si un paciente requiere hospitalización debido al COVID-19 severo - grave o crítico después de iniciar el tratamiento con Paxlovid, el paciente debe completar el tratamiento completo de 5 días a discreción de su médico tratante.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Paxlovid en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

Actualmente no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de Paxlovid se debe reducir a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg (1 comprimido de cada uno) dos veces al día durante 5 días. El comprimido restante de nirmatrelvir debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales (ver sección 6.6).

Paxlovid no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o con falla renal ya que todavía no se ha determinado la dosis adecuada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso de nirmatrelvir o ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), por lo que Paxlovid está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Régimen de tratamiento concomitante que contiene ritonavir o cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis de Paxlovid es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes diagnosticados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC) que estén recibiendo un régimen que contenga ritonavir o cobicistat, deben continuar su tratamiento según lo indicado.

4.3 Contraindicaciones

Paxlovid está contraindicado en pacientes:

- con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas a sus principios activos (nirmatrelvir/ritonavir) o cualquier excipiente del producto incluido en la sección 6.1.
- con insuficiencia hepática grave.
- con insuficiencia renal grave.

Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y cuyas concentraciones elevadas se relacionan con reacciones graves y/o

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

potencialmente mortales. Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A generando una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir que pueden estar asociadas con la pérdida potencial del efecto antiviral y posible resistencia.

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Interacciones que dan lugar a un aumento de las concentraciones del medicamento administrado de forma concomitante ya que Paxlovid inhibe su metabolismo por la vía CYP3A4		
Antagonista del receptor adrenérgico alfa 1	Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede producir hipotensión grave.
Analgésicos	Petidina, Piroxicam, Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas.
Antianginosos	Ranolazina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de ranolazina pueden dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antineoplásicos	Neratinib	El aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib puede incrementar el potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida hepatotoxicidad.
	Venetoclax	El aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax puede incrementar el riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de titulación de la dosis.
Antiarrítmicos	Amiodarona, Bepidil, Dronedarona, Encainida, Flecainida, Propafenona, Quinidina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de amiodarona, bepidil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina pueden dar lugar a arritmias u otras reacciones adversas graves.
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Medicamentos para la gota	Colchicina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistamínicos	Astemizol, Terfenadina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina puede dar lugar a arritmias graves inducidas por estos agentes.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Antipsicóticos/neurolépticos	Lurasidona, Pimozida, Clozapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona, pimozida y clozapina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
	Quetiapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede inducir coma.
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina	El aumento de las concentraciones de los derivados del Ergot, pueden inducir ergotismo agudo, incluyendo vasoespasmos e isquemia.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida, resulta en el incremento en el riesgo de arritmias graves inducidas por este agente.
Agentes modificadores de lípidos	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina produce un aumento en el riesgo de miopatías, incluida rabdomiólisis.
	Inhibidor de la proteína transportadora de triglicéridos microsomales (MTTP, por sus siglas en inglés)	Lomitapida
Inhibidores de la PDE5	Avanafil, Vardenafil	Aumenta las concentraciones plasmáticas de avanafil y vardenafil.
	Sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil puede potencialmente producir alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Sedantes/somníferos	Clonazepam, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam, Midazolam oral ^a	El aumento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam y midazolam oral puede aumentar el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Interacciones que dan lugar a una disminución de las concentraciones de nirmatrelvir/ritonavir, ya que los medicamentos administrados de forma concomitante inducen el metabolismo de Paxlovid por la vía CYP3A4		
Anticonvulsivos	Carbamazepina ^a , Fenobarbital, Fenitoína	La disminución de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir puede dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Las concentraciones potencialmente disminuidas de nirmatrelvir/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las concentraciones potencialmente disminuidas de nirmatrelvir/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.

a. Ver sección 5.2, Estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones con otros medicamentos

El inicio del tratamiento con Paxlovid, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A.

El inicio del tratamiento con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de Paxlovid, respectivamente.

Estas interacciones pueden dar lugar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, potencialmente induciendo eventos severos, que amenazan la vida o mortales por una mayor exposición a medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas derivadas de una mayor exposición a Paxlovid.
- Pérdida del efecto terapéutico de Paxlovid y posible desarrollo de resistencia viral.

Ver la Tabla 1 para consultar los medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir (ver sección 4.3) y Tabla 2 para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección 4.5). Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe vigilar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes. El riesgo de interacciones con medicamentos concomitantes durante el periodo de tratamiento de 5 días con Paxlovid debe considerarse frente al riesgo de no recibir Paxlovid.

Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que han recibido ritonavir. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Paxlovid a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Resistencia al VIH

Como nirmatrelvir se administra de forma concomitante con ritonavir, puede existir el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en individuos con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Excipientes

Los comprimidos de nirmatrelvir contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de nirmatrelvir y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) es un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP3A. Los medicamentos que son metabolizados en gran parte por el CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a aumentos importantes en la exposición cuando se administran conjuntamente con nirmatrelvir/ritonavir. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con medicamentos son altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con eventos graves y/o potencialmente mortales para el paciente (ver Tabla 1, sección 4.3).

Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que nirmatrelvir puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en los datos *in vitro*, nirmatrelvir tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que nirmatrelvir inhiba la MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución de la exposición sistémica a estos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

La administración concomitante, de otros sustratos del CYP3A4 que puedan producir una interacción potencialmente significativa, sólo debe considerarse si los beneficios superan a los riesgos (ver Tabla 2).

Nirmatrelvir/ritonavir es un sustrato del CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 1 (sección 4.3) y la Tabla 2 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con nirmatrelvir/ritonavir. El profesional de salud debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Antagonista del receptor adrenérgico alfa 1	↑ Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).
Derivados anfetamínicos	↑ Metilfenidato, ↑ Dexamfetamina	Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda una cuidadosa monitorización de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con Paxlovid.
Analgésicos	↑ Buprenorfina (57%, 77%), ↑ Norbuprenorfina (33%, 108%)	El aumento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produjo cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administran conjuntamente las dos dosis.
	↑ Petidina, ↑ Piroxicam, ↑ Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas (ver sección 4.3).
	↑ Fentanilo	Ritonavir es dosificado como potenciador farmacocinético que inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando fentanilo se administra concomitantemente con ritonavir.
	↓ Metadona (36%, 38%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra de forma concomitante con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. El ajuste de la dosis debe considerarse en función de la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.
	↓ Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por coadministración de ritonavir como potenciador farmacocinético.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Antianginoso	↑ Ranolazina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. La administración concomitante con ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos	↑ Amiodarona, ↑ Dronedarona, ↑ Flecainida, ↑ Propafenona, ↑ Quinidina ↑ Digoxina	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3). Esta interacción puede deberse a la modificación en el mecanismo de eflujo de digoxina mediado por P-gp secundario al efecto potenciador farmacocinético de ritonavir.
Antiasmático	↓ Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se coadministre con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑ Afatinib ↑ Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés) e inhibición aguda de la P-gp por ritonavir. El grado de aumento del ABC y C_{max} depende del momento en que se administre ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid (ver la ficha técnica del afatinib). Monitoree de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) relacionadas con afatinib. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. Debe evitarse la administración concomitante de abemaciclib y Paxlovid. Si esta coadministración se considera inevitable, consulte la ficha técnica del abemaciclib para las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con abemaciclib.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Apalutamida	La apalutamida es un inductor moderado a potente del CYP3A4 y esto puede producir a una disminución de la exposición al nirmatrelvir/ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con ritonavir, lo que puede producir reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones. No se recomienda el uso concomitante de Paxlovid con apalutamida.
	↑ Ceritinib	Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid. Para las recomendaciones de ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitoree las RAMs relacionadas con ceritinib.
	↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vincristina, ↑ Vinblastina	Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.
	↑ Encorafenib	Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, por seguridad, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes.
	↑ Fostamatinib	La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, dando lugar a reacciones adversas dosis dependientes tales como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Consulte la ficha técnica de fostamatinib para las recomendaciones de reducción de dosis si se producen estos efectos.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	<p>↑ Ibrutinib</p> <p>↑ Neratinib</p> <p>↑ Venetoclax</p>	<p>Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de toxicidad incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe evitarse que se administren de forma concomitante ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es mayor que el riesgo y se debe utilizar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitoree cercanamente al paciente por su toxicidad.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid está contraindicado debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales incluyendo hepatotoxicidad (ver sección 4.3).</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de aceleración (ver sección 4.3 y consulte la ficha técnica de venetoclax). En los pacientes que han completado la fase de aceleración y que reciben una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax por al menos un 75% cuando se utiliza con inhibidores potentes del CYP3A (ver las instrucciones de dosificación de la ficha técnica de venetoclax).</p>
Anticoagulantes	<p>↑ Apixabán, ↑ Dabigatrán^a (194%, 233%)</p> <p>↑ Rivaroxabán (153%, 53%)</p>	<p>Aumento potencial de las concentraciones de apixabán y dabigatrán, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Para mayor información consulte las fichas técnicas de apixabán y dabigatrán.</p> <p>La inhibición del CYP3A y de la P-gp provoca un aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán, lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no es recomendado en pacientes tratados con rivaroxabán.</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
	<p>↑ Vorapaxar</p> <p>Warfarina, ↑ ↓ S-Warfarina (9%, 9%), ↓ ↔ R-Warfarina (33%)</p>	<p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de vorapaxar con Paxlovid (ver la ficha técnica de vorapaxar).</p> <p>La inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce una disminución de los niveles de R-warfarina, mientras que se advierte un pequeño efecto farmacocinético sobre la S-warfarina cuando se administra de forma concomitante con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede producir una reducción de la anticoagulación, por lo tanto, se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando se administre de forma concomitante warfarina con ritonavir.</p>
Anticonvulsivos	<p>Carbamazepina^a</p> <p>↓ Divalproex, ↓ Lamotrigina, ↓ Fenitoína</p>	<p>Carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una disminución de la exposición al nirmatrelvir y al ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de carbamazepina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por el CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administren concomitante con ritonavir. La fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Antidepresivos	<p>↑ Amitriptilina, ↑ Fluoxetina, ↑ Imipramina, ↑ Nortriptilina, ↑ Paroxetina, ↑ Sertralina</p> <p>↑ Desipramina (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir dosificado como agente antirretroviral probablemente inhibe el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>El ABC y la C_{max} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda reducir la dosis de desipramina cuando se administra de forma concomitante con ritonavir.</p>
Medicamentos para la gota	↑ Colchicina	<p>Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se administran de forma concomitante con ritonavir. Se han notificado interacciones farmacológicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición de CYP3A4 y P-gp). El uso concomitante de colchicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p>
Antihistamínicos	<p>↑ Fexofenadina</p> <p>↑ Loratadina</p>	<p>Ritonavir puede modificar el flujo de fexofenadina mediada por P-gp secundario a su efecto potenciador farmacocinético, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones de fexofenadina.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando loratadina se administra de forma concomitante con ritonavir.</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Antiinfecciosos	↑ Acido fusídico	Es probable que la administración de forma concomitante con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del ácido fusídico como de ritonavir, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Rifabutina (4 veces, 2,5 veces) ↑ Metabolito de 25-O-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)	Debido al gran aumento del ABC de rifabutina, puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg 3 veces por semana cuando se administre de forma concomitante con ritonavir como potenciador farmacocinético.
	Rifampicina	La rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una disminución de la exposición al nirmatrelvir/ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de rifampicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
	↓ Voriconazol (39%, 24%)	Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
	↑ Ketoconazol (3,4 veces, 55%)	Ritonavir inhibe el metabolismo del ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministre con ritonavir.
	↑ Itraconazol ² , ↑ Eritromicina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administre de forma concomitante con eritromicina o itraconazol con ritonavir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↓ Atovacuona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando se administra de forma concomitante atovacuona con ritonavir.
	↑ Bedaquilina	No se dispone de estudio de interacción con solo ritonavir. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la administración de la bedaquilina, debe evitarse su administración conjunta. Si el beneficio es mayor que el riesgo, la coadministración de bedaquilina con ritonavir debe realizarse con precaución. Se recomienda monitoreo frecuente del electrocardiograma y control de las transaminasas (ver la ficha técnica de bedaquilina).
	Delamanid	No existen estudios de interacción solamente con ritonavir. En un estudio de interacción de medicamentos en voluntarios sanos con delamanid 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, la exposición al metabolito delamanid DM-6705 se incrementó un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado con DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanid con ritonavir, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanid (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de delamanid).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	<p>↑ Claritromicina (77%, 31%), ↓ Metabolito de 14-OH-claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Trimetoprima/ Sulfametoxazol</p>	<p>Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina, no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con función renal normal. No se deben coadministrar dosis de claritromicina superiores a 1 g al día con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. En los pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 mL/min, la dosis debe reducirse en un 50%, para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min, la dosis debe reducirse un 75%.</p> <p>No se requiere una modificación de las dosis de trimetoprima/sulfametoxazol durante la terapia concomitante con ritonavir.</p>
Inhibidores de la proteasa anti-VIH	<p>↑ Amprenavir (64%, 5 veces)</p> <p>↑ Atazanavir (86%, 11 veces)</p> <p>↑ Darunavir (14 veces)</p> <p>↑ Fosamprenavir (2,4 veces, 11 veces) (medido como amprenavir)</p>	<p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición del CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de amprenavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición del CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de atazanavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de darunavir como resultado de la inhibición del CYP3A. Darunavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, consultar la ficha técnica de darunavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición del CYP3A4. Fosamprenavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de fosamprenavir.</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Anti-VIH	↑ Efavirenz (21%)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia) y de alteraciones en las pruebas de laboratorio (elevación de enzimas hepáticas) cuando se administra de forma concomitante efavirenz con ritonavir.
	↑ Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir produce un aumento de los niveles plasmáticos de maraviroc como resultado de la inhibición del CYP3A. Se puede administrar maraviroc junto con ritonavir para conseguir un aumento en la exposición a maraviroc. Para más información, consultar la ficha técnica de maraviroc.
	↓ Raltegravir (16%, 1%)	La coadministración de ritonavir y raltegravir produce una pequeña reducción en los niveles de raltegravir.
	↓ Zidovudina (25%, ND)	Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, dando lugar a una ligera disminución de los niveles de zidovudina. No debería ser necesario realizar modificaciones en la dosis.
Antipsicóticos	↑ Clozapina, ↑ pimozida	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Haloperidol, ↑ Risperidona, ↑ Tioridazina	Es probable que el ritonavir inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir dosificado como agente antirretroviral.
	↑ Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Quetiapina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de Paxlovid y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina (ver sección 4.3).
β2-agonista (de acción prolongada)	↑ Salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y por lo tanto se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.
Antagonista de los canales de calcio	↑ Amlodipino, ↑ Diltiazem ↑ Nifedipina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir.
Antagonistas de endotelina	↑ Bosetán ↑ Riociguat	La coadministración de bosetán y ritonavir puede aumentar la C_{max} y el ABC de bosetán en estado estacionario. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. No se recomienda la coadministración de riociguat con Paxlovid (ver la ficha técnica del riociguat).
Derivados del Ergot	↑ Dihidroergotamina, ↑ Ergonovina ↑ Ergotamina, ↑ Metilergonovina	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados del Ergot y por lo tanto está contraindicada (ver sección 4.3).
Antivíricos de acción directa contra la VHC	↑ Glecaprevir/Pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp, la BCRP (por sus siglas en inglés) y la OATP1B (por sus siglas en inglés) por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid debido a un aumento del riesgo de elevaciones de ALT asociado con un aumento de la exposición a glecaprevir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
HMG-CoA reductasa	↑ Lovastatina, ↑ Simvastatina	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo por CYP3A, se espera que presenten un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que el aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Atorvastatina, ↑ Fluvastatina, ↑ Pravastatina, ↑ Rosuvastatina	Atorvastatina es menos dependiente del metabolismo por CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende del CYP3A, se ha observado un incremento de la exposición a rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se coadministre con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A y no se esperan interacciones con ritonavir. En caso de que esté indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.
Hormonas anticonceptivas	↓ Etinilestradiol (40%, 32%)	Debido a la reducción de las concentraciones de etinilestradiol, cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, se debe considerar la utilización de métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales. Es probable que ritonavir cambie el perfil de sangrado uterino y reduzca la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Inmunosupresores	<p>↑ Ciclosporina,</p> <p>↑ Tacrolimus,</p> <p>↑ Everolimus</p>	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.
Agentes hipolipemiantes	↑ Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida con inhibidores fuertes, aumentando la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de Paxlovid con lomitapida está contraindicado (ver la ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	<p>↑ Avanafil (13 veces, 2,4 veces)</p> <p>↑ Sildenafil (11 veces, 4 veces)</p> <p>↑ Tadalafil (124%, ↔)</p> <p>↑ Vardenafil (49 veces, 13 veces)</p>	<p>El uso concomitante de avanafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe administrarse con precaución y en ningún caso, las dosis de sildenafil deben superar los 25 mg en 48 horas. El uso concomitante de sildenafil con Paxlovid está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).</p> <p>El uso concomitante de tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafil cada 72 horas con un mayor control de las reacciones adversas.</p> <p>El uso concomitante de vardenafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Sedantes/Hipnóticos	<p>↑ Clonazepam, ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam</p>	<p>Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam, diazepam, estazolam y flurazepam, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
	<p>↑ Midazolam por vía oral (1430%, 368%) y parenteral^a</p>	<p>Midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La administración conjunta con Paxlovid puede causar un gran aumento de la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, Paxlovid no debe coadministrarse con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución cuando se coadministre Paxlovid y midazolam parenteral. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si Paxlovid se administra conjuntamente con midazolam parenteral debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un lugar similar que garantice una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p>
	<p>↑ Triazolam (> 20 veces, 87%)</p>	<p>Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y por tanto está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
	<p>↓ Petidina (62%, 59%), ↑ Metabolito norpetidina (47%, 87%)</p>	<p>El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones del metabolito, norpetidina, que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC. El aumento de las concentraciones de norpetidina puede aumentar el riesgo de efectos sobre el SNC (por ejemplo, convulsiones) (ver sección 4.3).</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	<p>↑ Alprazolam (2,5 veces, ↔)</p> <p>↑ Buspirona</p>	<p>El metabolismo del alprazolam se inhibe tras el inicio del tratamiento con ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se coadministre alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se produzca la inducción del metabolismo de alprazolam.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando buspirona se administra concomitantemente con ritonavir.</p>
Inductores del sueño	↑ Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem y ritonavir pueden coadministrarse con una monitorización cuidadosa de los efectos sedantes excesivos.
Medicamentos para dejar de fumar	↓ Bupropión (22%, 21%)	Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración concomitante de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, dado que ritonavir también ha demostrado inhibir el CYP2B6 <i>in vitro</i> , no se debe excederse la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración a largo plazo de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión tras la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que pueden aparecer reducciones en las concentraciones de bupropión varios días después del inicio de la coadministración con ritonavir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{mix})	Comentarios clínicos
Esteroides	<p>Propionato de fluticasona, Budesonida, Triamcinolona inhalado, inyectable o intranasal</p> <p>↑Dexametasona</p> <p>↑ Prednisolona (28%, 9%)</p>	<p>En pacientes que reciben ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (se observó una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol del 86%); también pueden producirse efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por el CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide, que no sea un sustrato del CYP3A4 (por ejemplo, beclometasona). Además, en caso de una retirada de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un periodo más largo.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.</p> <p>Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El ABC del metabolito prednisolona aumentó un 37% y un 28% después de 4 y 14 días de ritonavir, respectivamente.</p>

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Tratamiento de sustitución de la hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han notificado casos post-comercialización que indican una posible interacción entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina. En los pacientes tratados con levotiroxina debe monitorizarse la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) al menos el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Abreviaturas: ATL = alanina aminotransferasa, ABC = área bajo la curva; C_{max} = concentraciones máximas.

a. Ver sección 5.2, estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos en hombres y mujeres

No existen datos en humanos sobre el uso de Paxlovid durante el embarazo para informar sobre el riesgo del fármaco asociado a resultados adversos en el desarrollo, las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Paxlovid.

El uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Se debe advertir a las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales combinados que utilicen un método anticonceptivo alternativo efectivo o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con Paxlovid y hasta 1 ciclo menstrual completo tras finalizar el tratamiento con Paxlovid (ver sección 4.5).

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Paxlovid durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

No hubo ningún efecto relacionado con nirmatrelvir sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal en ninguna dosis evaluada en estudios de toxicidad embriofetal en ratas o conejos (ver sección 5.3).

Un gran número de mujeres embarazadas estuvieron expuestas a ritonavir durante el embarazo. Estos datos se refieren en gran medida a exposiciones en las que ritonavir se utilizó en combinación y no a dosis terapéuticas de ritonavir, pero a dosis más bajas como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa, similares a la dosis de ritonavir utilizada para nirmatrelvir/ritonavir. Estos datos indican que no hay aumento en la tasa de defectos de nacimiento en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de defectos de nacimiento basados en la población. Los datos en animales con ritonavir han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

No existen datos en humanos sobre el uso de Paxlovid en la lactancia.

Se desconoce si nirmatrelvir se excreta en la leche humana o animal, y también se desconocen sus efectos en el lactante/recién nacido amamantado o los efectos sobre la producción de la leche materna. Los datos publicados limitados indican que ritonavir está presente en la leche humana. No hay información sobre los efectos de ritonavir en el lactante/recién nacido amamantado o sobre los efectos del medicamento en la producción de la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

lactante/recién nacido amamantado. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid y durante los 7 días siguientes a la última dosis de Paxlovid.

Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid en la fertilidad. No se dispone de datos humanos sobre el efecto del nirmatrelvir sobre la fertilidad. Nirmatrelvir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

No existen datos en humanos sobre el efecto de ritonavir sobre la fertilidad. Ritonavir no causó efectos sobre la fertilidad en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios clínicos que evalúen los efectos de Paxlovid sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Paxlovid se basa en los datos del ensayo C4671005 (EPIC-HR), un ensayo fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo en participantes adultos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 (ver sección 5.1). Un total de 1349 participantes adultos sintomáticos de 18 años de edad y mayores que tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave de COVID-19 recibieron al menos una dosis de Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) (n = 672) o placebo (n = 677). Los fármacos de estudio debían tomarse dos veces al día durante un máximo de 5 días.

Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Paxlovid ($\geq 1\%$) que el grupo tratado con placebo fueron diarrea (3,9% y 1,9%, respectivamente), vómitos (1,3% y 0,3%) y disgeusia (4,8% y 0,1%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se enumeran a continuación por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas con Paxlovid

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómitos

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paxlovid en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del sitio

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Coronavirus Yellow Card Reporting en <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/> o que busquen la tarjeta amarilla MHRA en Google Play o Apple App Store.

4.9 Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con Paxlovid debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Paxlovid.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: aún no asignado.

Mecanismo de acción

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa 3C-like (3CL) de los coronavirus, incluida la proteasa 3CL del SARS-CoV-2. La inhibición de la proteasa 3CL hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral. Nirmatrelvir demostró ser un inhibidor potente de la proteasa 3CL del SARS-CoV-2 ($K_i = 0,00311 \mu\text{M}$ o $IC_{50} = 0,0192 \mu\text{M}$) en un ensayo enzimático bioquímico.

Ritonavir no es activo frente a la proteasa 3CL del SARS-CoV-2. Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas del nirmatrelvir.

Actividad antiviral

Actividad antiviral in vitro

Nirmatrelvir presentó actividad antiviral contra la infección por el SARS-CoV-2 de células dNHBE, una línea celular epitelial alveolar primaria de pulmón humano (EC_{50} valor de 181 nM) al Día 3 postinfección.

Actividad antiviral in vivo

Nirmatrelvir presentó actividad antiviral en modelos de ratón con infección SAR-CoV-2 adaptada al ratón en cepas BALB/c y 129 de ratón. La administración oral de nirmatrelvir a 300 mg/kg ó 1000 mg/kg dos veces al día iniciada 4 horas después de la inoculación o 1000 mg/kg dos veces al día iniciada 12 horas después de la inoculación con SARS-CoV-2 MA10 dio lugar a la reducción de los títulos virales pulmonares y mejoraron los indicadores de enfermedad (pérdida de peso y patología pulmonar) en comparación con los animales tratados con placebo.

Resistencia antiviral

Como nirmatrelvir se administra de forma concomitante con ritonavir de baja dosis, puede existir el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en individuos con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

No se observó ningún efecto clínicamente relevante del nirmatrelvir sobre el intervalo QT corregido en un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 10 adultos sanos. El modelo predijo que el QT corregido basal con intervalo de confianza (IC) sobre el 90% y la estimación de QT corregido ajustado del ritonavir fue de 1,96 ms a una concentración aproximadamente 4 veces mayor que la concentración máxima pico media plasmática alcanzada con la dosis terapéutica de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia de Paxlovid se basa en el análisis interino de EPIC-HR, un estudio en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. En el estudio se incluyeron participantes con ≤ 5 días de la aparición de síntomas COVID-19. Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. En el estudio se excluyeron individuos con antecedentes de infección COVID-19 o vacunación previa contra el COVID-19. La variable principal de eficacia es la proporción de participantes hospitalizados por COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el Día 28 en el análisis de intención de tratar modificado (mITT, por sus siglas en inglés) (participantes tratados con aparición de síntomas ≤ 3 días que tuvieron al menos una visita control subsecuente). Las variables secundarias de eficacia incluyeron evaluaciones de hospitalizaciones por COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el Día 28 en el análisis mITT1 (todos los participantes tratados con aparición de síntomas ≤ 5 días que tuvieron al menos una visita control subsecuente).

Un total de 1361 participantes fueron aleatorizados para recibir Paxlovid o placebo. En la evaluación inicial, la edad media fue de 45 años; el 52% eran hombres; 63% eran blancos, 5% eran negros, 48% eran hispanos o latinos y 20% eran asiáticos; el 63% de los participantes presentaron síntomas ≤ 3 días al inicio del tratamiento en estudio; el 44% de los participantes tuvieron serología negativa inicial. Los factores de riesgo notificados con mayor frecuencia fueron IMC ≥ 25 kg/m² (1080 [79,4%] participantes), consumo de tabaco (501 [36,8%] participantes), hipertensión (441 [32,4%] participantes), edad ≥ 60 años (255 [18,7%] participantes), y diabetes mellitus (175 [12,9%] participantes). Otros factores de riesgo fueron enfermedad cardiovascular (50 [3,7%] participantes), enfermedad renal crónica (8 [0,6%] participantes), enfermedad pulmonar crónica (67 [4,9%] participantes), inmunosupresión (12 [0,9%] participantes), cáncer (4 [0,3%] participantes), los trastornos del neurodesarrollo (2 [0,1%] participantes), la infección por VIH (1 [$<0,1\%$] participante) y dependencia de dispositivo (5 [0,4%] participantes). La carga viral media (DE) basal fue de 4,71 log₁₀ copias/mL (2,78); el 27% de los participantes presentaron una carga viral basal de $> 10^7$ (unidades); el 8,2% de los participantes recibieron o esperaban recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales contra COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis de mITT y mITT1.

Las características demográficas y de la enfermedad basales fueron equilibradas entre los grupos de Paxlovid y placebo.

En el momento del análisis interino, se incluyeron en el análisis de intención a tratar modificado (mITT) 389 participantes en el grupo de Paxlovid y 385 en el grupo placebo. Paxlovid redujo significativamente ($p < 0,0001$) la proporción de participantes hospitalizados por COVID-19 o muerte hasta el Día 28 en un 89,1%, en comparación con placebo, en pacientes adultos con aparición de síntomas ≤ 3 días con riesgo aumentado de progresión a enfermedad grave. No se notificaron muertes en el grupo tratado con Paxlovid en comparación con 7 en el grupo tratado con placebo. Las proporciones de los participantes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa fueron del 2,4% en el grupo tratado con Paxlovid y del 4,3% en el grupo tratado con placebo.

Se han observado tendencias similares para el análisis primario de eficacia en los subgrupos de participantes. La Tabla 4 presenta los resultados del punto primario en la población de análisis de mITT y en los subgrupos por carga viral basal, estado serológico o edad.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 4: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el Día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes (%)	N = 389	N = 385
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (0,8%)	27 (7,0%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0,78 (0,25; 2,39)	7,09 (4,92; 10,17)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-6,32 (-9,04; -3,59) p < 0,0001	
Carga viral < 10 ⁷ copias/mL	n = 242	n = 244
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	2 (0,8%)	12 (4,9%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0,83 (0,21; 3,26)	4,96 (2,85; 8,57)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-4,14 (-7,10; -1,17) p = 0,0063	
Carga viral ≥ 10 ⁷ copias/mL	n = 122	n = 117
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	1 (0,8%)	13 (11,1%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0,84 (0,12; 5,82)	11,28 (6,71; 18,63)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-10,44 (-16,44; -4,43) p = 0,0007	
Carga viral < 10 ⁴ copias/mL	n = 124	n = 119
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	0	1 (0,8%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0	0,840 (0,12; 5,82)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-0,84 (-2,48; 0,80) p = 0,3153	
Carga viral ≥ 10 ⁴ copias/mL	n = 240	n = 242
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (1,3%)	31 (12,8%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	1,26 (0,41; 3,85)	10,07 (6,87; 14,65)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-8,81 (-12,89; -4,74) p < 0,0001	
Serología negativa	n = 168	n = 175
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (1,8%)	24 (13,7%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	1,80 (0,58; 5,47)	13,97 (9,59; 20,12)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-12,17 (-17,74; -6,61) p < 0,0001	
Serología positiva	n = 217	n = 204
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	0	3 (1,5%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0	1,48 (0,48; 4,51)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0810	
Edad < 65 años	n = 345	n = 334
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	2 (0,6)	18 (5,4)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	0,59 (0,15; 2,32)	5,47 (3,48; 8,54)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-4,88 (-7,47; -2,30) p = 0,0002	

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Edad ≥ 65 años	n = 44	n = 51
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	1 (2,3%)	9 (17,6%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	2,27 (0,32; 15,06)	17,65 (9,60; 31,17)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-15,37 (-26,73; -4,02) p = 0,0079	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; mITT = intención de tratamiento modificada: Todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención, con al menos 1 visita control hasta el día 28, que desde el inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales contra COVID-19, y fueron tratados ≤ 3 días después de la aparición de los síntomas COVID-19.

a. Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa.

Cuando se inició el tratamiento con Paxlovid dentro de los 5 días aparición de los síntomas, también redujo significativamente la incidencia de hospitalización o muerte en un 85,2% hasta el Día 28 (Tabla 5). No se notificaron muertes en el grupo tratado con Paxlovid en comparación con 10 muertes en el grupo tratado con placebo. Los resultados del análisis de subgrupos para mITT1 fueron consistentes con los de mITT.

Tabla 5: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el Día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	N = 607	N = 612
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	6 (1,0%)	41 (6,7%)
Proporción estimada a lo largo de 28 días [IC 95%], %	1,00 (0,45; 2,21)	6,76 (5,03; 9,04)
Reducción relativa al placebo [IC 95%] valor p	-5,77 (-7,92; -3,61) p < 0,0001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; mITT1 = Conjunto de análisis por intención a tratar modificado que incluye a todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención, con al menos 1 visita control hasta el Día 28, que desde el inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales contra COVID-19 y fueron tratados ≤ 5 días después de inicio de síntomas.

a. Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa.

Un análisis interino evaluó el efecto de Paxlovid sobre la carga viral (copias/mL) en relación con el placebo. En esta evaluación interina se incluyeron un total de 572 participantes con una carga viral basal detectable, y se evaluó el cambio desde el nivel basal hasta el Día 5 (fin del tratamiento). En el Día 5, después de tener en cuenta el nivel basal de carga viral, la región geográfica, el estado serológico y la aparición de síntomas, el cambio medio ajustado de la carga viral (\log_{10} copias/mL) desde el nivel basal mostró una reducción adicional de 0,93 \log_{10} (copias/mL) en el grupo de Paxlovid en relación con placebo. La reducción adicional de la carga viral a partir del tratamiento con Paxlovid en relación con el placebo fue más evidente entre los participantes que fueron seronegativos o que tuvieron un alto nivel de carga viral en el momento basal. De forma similar, entre los participantes con una aparición de síntomas ≤ 3 días, se observó una reducción de 1,03 \log_{10} (copias/mL) en el grupo de Paxlovid en relación con placebo en el Día 5.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 6: Análisis del cambio desde el nivel basal hasta el día 5 en el log₁₀ (carga viral, copias/mL) en adultos con COVID-19 sintomático con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	N = 269	N = 303
Base, media (DE)	5,41 (2,24)	5,11 (2,23)
Día 5, media (DE)	2,50 (1,82)	3,22 (2,20)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-2,69 (0,10)	-1,75 (0,09)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-0,93 (0,13)	
Serología negativa	n = 128	n = 135
Base, media (DE)	6,47 (1,57)	6,42 (1,66)
Día 5, media (DE)	3,51 (1,54)	4,60 (1,91)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-3,26 (0,21)	-2,12 (0,20)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-1,15 (0,20)	
Serología positiva	n = 137	n = 160
Base, media (DE)	4,42 (2,34)	4,01 (2,07)
Día 5, media (DE)	1,54 (1,54)	2,15 (1,80)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-2,28 (0,14)	-1,51 (0,13)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-0,77 (0,17)	
Carga viral < 10 ⁷ copias/mL	n = 183	n = 228
Base, media (DE)	4,26 (1,76)	4,20 (1,78)
Día 5, media (DE)	1,82 (1,56)	2,51 (1,94)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-2,04 (0,12)	-1,25 (0,11)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-0,79 (0,15)	
Carga viral ≥ 10 ⁷ copias/mL	n = 86	n = 75
Base, media (DE)	7,85 (0,52)	7,86 (0,57)
Día 5, media (DE)	3,98 (1,43)	5,30 (1,50)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-4,41 (0,27)	-3,01 (0,27)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-1,40 (0,24)	
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización ≤ 3 días (mITT)	n = 179	n = 201
Base, media (DE)	5,73 (2,25)	5,46 (2,24)
Día 5, media (DE)	2,61 (1,90)	3,45 (2,33)
Cambio ajustado respecto al valor basal, media (EE)	-2,99 (0,12)	-1,96 (0,12)
Reducción relativa al placebo, media (EE)	-1,03 (0,16)	

Abreviaturas: mITT = intención de tratamiento modificada: Todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de intervención, con al menos 1 visita control subsecuente hasta el Día 28, que desde el inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales contra COVID-19, y fueron tratados ≤ 3 días después de la aparición de los síntomas COVID-19; mITT1 = Conjunto de análisis por intención de tratar modificado que incluye a todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención, con al menos 1 visita control subsecuente hasta el Día 28, que desde el inicio no recibieron ni se esperaba recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos COVID-19, y fueron tratados ≤ 5 días después de los síntomas COVID-19; DE = desviación estándar; EE = error estándar.

Este medicamento ha sido autorizado bajo el denominado esquema de "aprobación condicional". Esto significa que se espera más evidencia de este medicamento. La Agencia revisará la nueva información sobre este medicamento al menos cada año y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Población pediátrica

La Agencia ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Paxlovid en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) (para más información sobre el uso pediátrico, ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir se ha estudiado en participantes sanos.

Ritonavir se administra con nirmatrelvir como potenciador farmacocinético, dando lugar a concentraciones sistémicas más elevadas de nirmatrelvir. En los participantes sanos en ayunas, la vida media ($t_{1/2}$) promedio de una dosis única de 150 mg de nirmatrelvir administrada sola fue de aproximadamente 2 horas frente a las 7 horas posteriores a la administración de una dosis única de 250 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir respaldando así un régimen de administración de dos veces al día.

Tras la administración de una dosis única de nirmatrelvir/ritonavir 250 mg/100 mg a participantes sanos en ayunas, la media geométrica (CV%) de la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de la concentración plasmática en el tiempo desde 0 hasta la última medición (ABC_{ultima}) fue de 2,88 $\mu\text{g/mL}$ (25%) y 27,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (13%), respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg y 500 mg/100 mg dos veces al día, el aumento de la exposición sistémica en el estado estacionario parece ser menor que la dosis proporcional. La administración de dosis múltiples durante 10 días alcanzó el estado estacionario en el Día 2 con una acumulación de aproximadamente el doble. Las exposiciones sistémicas en el Día 5 fueron similares al Día 10 en todas las dosis.

Absorción

Después de la administración oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg tras una dosis única, la media geométrica (CV%) de la C_{max} y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 al infinito (ABC_{inf}) de nirmatrelvir en el estado estacionario fue de 2,21 $\mu\text{g/mL}$ (33) y 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (23), respectivamente. La mediana (intervalo) del tiempo hasta la C_{max} (T_{max}) fue de 3,00 horas (1,02-6,00). La media aritmética (+DE) de la vida media de eliminación terminal fue de 6,1 (1,8) horas.

Tras la administración oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg tras una dosis única, la media geométrica (CV%) de la C_{max} y el ABC_{inf} de ritonavir fue de 0,36 $\mu\text{g/mL}$ (46) y 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (47), respectivamente. La mediana del tiempo (intervalo) hasta la C_{max} (T_{max}) fue de 3,98 horas (1,48-4,20). La media aritmética (+DE) de la vida media de eliminación terminal fue de 6,1 (2,2) horas.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La administración con una comida rica en grasas aumentó ligeramente la exposición de nirmatrelvir (aproximadamente un aumento del 15% en la C_{max} media y un aumento del 1,6% en el ABC_{ultima} media) comparado con el ayuno después de la administración de una formulación en suspensión de nirmatrelvir de forma concomitante con comprimidos de ritonavir.

Distribución

La unión de nirmatrelvir a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente el 69%.

La unión de ritonavir a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente el 98-99%.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* que evalúan nirmatrelvir sin ritonavir concomitante sugieren que nirmatrelvir se metaboliza principalmente por CYP3A4. Nirmatrelvir no inhibe de forma reversible las enzimas

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que nirmatrelvir puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basado en datos *in vitro*, nirmatrelvir tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que nirmatrelvir inhiba la MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes. La administración de nirmatrelvir con ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir. En plasma, el único componente observado relacionado con el fármaco fue nirmatrelvir inalterado. Se observaron metabolitos oxidativos menores en las heces y la orina.

Los estudios *in vitro* que utilizan microsomas hepáticos humanos han demostrado que el citocromo P450 3A (CYP3A) es la isoforma principal implicada en el metabolismo de ritonavir, aunque CYP2D6 también contribuye a la formación del metabolito oxidativo M-2.

Dosis bajas de ritonavir han mostrado efectos profundos sobre la farmacocinética de otros inhibidores de la proteasa (y otros productos metabolizados por CYP3A4) y otros inhibidores de la proteasa pueden influir en la farmacocinética de ritonavir.

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir la glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución en la exposición sistémica a estos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Eliminación

La principal vía de eliminación de nirmatrelvir cuando se administraba con ritonavir fue la excreción renal del fármaco intacto. Aproximadamente el 49,6% y el 35,3% de la dosis administrada de 300 mg de nirmatrelvir se recuperó en orina y heces, respectivamente. Nirmatrelvir fue la entidad predominante relacionada con el fármaco, con pequeñas cantidades de metabolitos resultantes de reacciones de hidrólisis en excretas. En el plasma, el único componente relacionado con el fármaco cuantificable fue el nirmatrelvir inalterado.

Los estudios en humanos con ritonavir radiomarcado demostraron que la eliminación de ritonavir se realizó principalmente a través del sistema hepatobiliar; aproximadamente el 86% de ritonavir radiomarcado se recuperó de las heces, parte del cual se espera que sea ritonavir no absorbido.

Poblaciones específicas

No se ha evaluado la farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir en función de la edad y el sexo.

Grupos raciales o étnicos

La exposición sistémica en los participantes japoneses fue numéricamente menor, pero sin diferencias clínicamente significativas a la de los participantes occidentales.

Pacientes con insuficiencia renal

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la C_{max} y el ABC de nirmatrelvir en pacientes con insuficiencia renal leve fueron un 30% y un 24% mayores, en pacientes con insuficiencia renal moderada un 38% y un 87% mayores y en pacientes con insuficiencia renal grave un 48% y un 204% mayores, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia hepática, la farmacocinética del nirmatrelvir en sujetos con insuficiencia hepática moderada no fue significativamente diferente.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir

El CYP3A4 fue el principal contribuyente al metabolismo oxidativo del nirmatrelvir, cuando se probó nirmatrelvir solo en microsomas hepáticos humanos. Ritonavir es un inhibidor del CYP3A y aumenta las concentraciones plasmáticas del nirmatrelvir y otros fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A. A pesar de ser coadministrado con ritonavir como potenciador farmacocinético, existe la posibilidad de que inhibidores e inductores fuertes alteren la farmacocinética del nirmatrelvir.

Los efectos de la coadministración de Paxlovid con itraconazol (inhibidor del CYP3A) y carbamazepina (inductor del CYP3A) sobre el ABC y la C_{max} del nirmatrelvir se resumen en la Tabla 7 (efecto de otros medicamentos sobre el nirmatrelvir).

Tabla 7: Interacciones con otros medicamentos: parámetros farmacocinéticos de nirmatrelvir en presencia de los medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dosis (esquema de dosificación)		N	Cociente (en combinación con medicamento administrado de forma concomitante/solo) de parámetros farmacocinéticos de nirmatrelvir (IC 90%); sin efecto = 100	
	Medicamento coadministrado	nirmatrelvir/ritonavir		C_{max}	ABC ^a
Carbamazepina ^b	300 mg dos veces al día (16 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis)	9	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77; 58,65)
Itraconazol	200 mg una vez al día (8 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25; 149,11)

Abreviaturas: ABC = área bajo la curva de la concentración plasmática en el tiempo; IC = intervalo de confianza; C_{max} = concentraciones plasmáticas máximas.

- Para carbamazepina, ABC = ABC_{inf}, para itraconazol, ABC = ABC_{inf}.
- Carbamazepina ajustada hasta un máximo de 300 mg dos veces al día en el Día 8 hasta el Día 15 (por ejemplo, 100 mg dos veces al día en el Día 1 hasta el Día 3 y 200 mg dos veces al día en el Día 4 hasta el Día 7).

Los efectos de la coadministración de Paxlovid con midazolam por vía oral (sustrato del CYP3A4) o dabigatrán (sustrato de P-gp) sobre el ABC y la C_{max} de midazolam y dabigatrán, respectivamente, se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Efecto de nirmatrelvir/ritonavir en la farmacocinética del medicamento coadministrado

Medicamento coadministrado	Dosis (esquema de dosificación)		N	Relación porcentual ^a de la prueba/referencia de las medias geométricas (IC 90%); sin efecto = 100	
	Medicamento coadministrado	nirmatrelvir/ritonavir		C_{max}	ABC ^b
midazolam ^c (oral)	2 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (9 dosis) ^b	10	368,33 (318,91; 425,41)	1430,02 (1204,54; 1697,71)
dabigatrán ^c	75 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día	24	233,06	194,47

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

		(5 dosis) ^b		(172,14; 315,54)	(155,29; 243,55)
--	--	------------------------	--	---------------------	---------------------

Abreviaturas: ABC = área bajo la curva de la concentración plasmática en el tiempo; IC = intervalo de confianza; C_{max} = concentraciones plasmáticas máximas.

- Relación porcentual de la prueba (es decir, midazolam o dabigatrán en combinación con nirmatrelvir/ritonavir)/referencia (es decir, midazolam o dabigatrán solos).
- ABC = ABC_{ref} para midazolam y dabigatrán.
- Para midazolam, Prueba = nirmatrelvir/ritonavir más midazolam, Referencia = midazolam. Midazolam es un sustrato índice para el CYP3A4. Para dabigatrán, Prueba = nirmatrelvir/ritonavir más dabigatrán, Referencia = dabigatrán. Dabigatrán es un sustrato índice para la P-gp.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 mes de duración de nirmatrelvir en ratas y monos no dieron lugar a hallazgos adversos.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de ritonavir en animales identificaron los principales órganos afectados, como el hígado, la retina, la glándula tiroidea y el riñón. Los cambios hepáticos implicaron componentes hepatocelulares, biliares y elementos fagocíticos, y se acompañaron de aumentos en las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario retiniano y degeneración retiniana en todos los estudios de roedores realizados con ritonavir, pero no se han observado en perros. La evidencia ultraestructural sugiere que estos cambios retinianos pueden ser secundarios a fosfolipidosis. Sin embargo, los ensayos clínicos no revelaron evidencia de cambios oculares en humanos inducidos por el medicamento. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con ritonavir. La investigación clínica en humanos no ha revelado ninguna alteración clínicamente significativa en las pruebas de función tiroidea.

En ratas se observaron cambios renales, incluyendo degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria, y que se consideran atribuibles a enfermedades espontáneas específicas de la especie. Además, en los ensayos clínicos no se observaron anomalías renales clínicamente significativas.

Carcinogénesis

No se ha evaluado el potencial de carcinogenicidad de Paxlovid.

No se ha evaluado para determinar el potencial de carcinogenicidad de nirmatrelvir.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ritonavir en ratones y ratas revelaron un potencial de génesis tumoral específico para estas especies, pero no se consideran relevantes para los seres humanos.

Mutagénesis

No se ha evaluado el potencial de mutagenicidad de Paxlovid.

Nirmatrelvir no fue genotóxico en una batería de ensayos, incluyendo el ensayo de mutagenicidad bacteriana, el ensayo de aberración cromosómica utilizando células linfoblastoides TK6 humanas y ensayos *in vivo* con micronúcleos de ratas.

Ritonavir resultó ser negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames utilizando *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma de ratón, la prueba de micronúcleos de ratón y los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Toxicidad reproductiva

Nirmatrelvir

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, nirmatrelvir se administró a ratas macho y hembra por vía oral a dosis de 60, 200 ó 1000 mg/kg/día una vez al día, comenzando 14 días antes del apareamiento, a lo largo de la fase de apareamiento y continuando hasta el Día de Gestación (DG) 6 para hembras y por un total de 32 dosis para machos. No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 1000 mg/kg/día que representan 12x/4,3x, según la C_{max}/ABC_{24} humana prevista a una dosis dos veces al día de 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir.

La toxicidad embriofetal potencial de nirmatrelvir se evaluó en los estudios definitivos en ratas y conejos a dosis de hasta 1000 mg/kg/día. No se observó ningún efecto relacionado con nirmatrelvir en ninguno de los parámetros del estudio de desarrollo embriofetal de rata (DEF) hasta la dosis más alta de 1000 mg/kg/día (margen de exposición de 16x/7,8x basado en el total de $C_{máx}/ABC_{24}$ respecto a la exposición humana prevista a una dosis de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir dos veces al día). En el estudio de DEF en conejos, no hubo ningún efecto relacionado con nirmatrelvir en la morfología fetal o la viabilidad embriofetal hasta la dosis más alta de 1000 mg/kg/día (margen de exposición de 24x/10x basado en el total de $C_{máx}/ABC_{24}$), sin embargo, se observaron pesos fetales bajos relacionados con nirmatrelvir (0,91x con respecto al control) a 1000 mg/kg/día en presencia de efectos no adversos de baja magnitud sobre el cambio de peso corporal materno y el consumo de alimentos a esta dosis. Es probable que el retraso del crecimiento sea reversible tras la interrupción de la exposición en humanos, y no estuvo presente a la dosis intermedia (10x/2,8x respecto a $C_{máx}/ABC_{24}$ sobre la exposición clínica prevista). No hubo manifestaciones graves de toxicidad en el desarrollo (malformaciones y letalidad embriofetal) relacionadas con nirmatrelvir a la dosis más alta ensayada, 1000 mg/kg/día.

Ritonavir

Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Ritonavir se administró por vía oral a ratas gestantes (a 0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y conejos (a 0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los DG 6 a 17 y 6 a 19, respectivamente). No se observó evidencia de teratogenicidad debida a ritonavir en ratas y conejos. En ratas se observaron mayores incidencias de resorciones tempranas, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo, así como disminución del peso corporal fetal en presencia de toxicidad materna. También se observó un ligero aumento en la incidencia de criptorquidia en ratas (a dosis tóxicas para la madre). En conejos, se observaron resorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal en presencia de toxicidad materna. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la administración de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día de ritonavir desde el DG 6 hasta el Día Postnatal 20 no resultó en toxicidad en el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Nirmatrelvir

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Dióxido de silicio coloidal
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Macrogol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172)

Ritonavir

Núcleo del comprimido:
Copovidona
Laurato de sorbitán
Silice coloidal anhidra (E551)
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Talco (E553b)
Silice coloidal anhidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperaturas menores de 25 °C.
No refrigerar ni congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Paxlovid esta empacado en cajas que contienen 5 blísteres de dosis diaria de lámina OPA/Al/PVC, con 30 comprimidos en total.
Cada blister diario contiene 4 comprimidos de nirmatrelvir y 2 comprimidos de ritonavir.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales.
La eliminación del medicamento no utilizado, y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PLGB 00057/1710

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 de diciembre de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

Ref: PX 12_1

ANEXO II

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Prospecto: Información para el paciente

Paxlovid 150 mg/100 mg comprimidos recubiertos nirmatrelvir/ritonavir

▼ Este medicamento está sujeto a una monitorización adicional. Esto permitirá identificar rápidamente nueva información de seguridad. Usted puede ayudar reportando cualquier efecto adverso que pueda desarrollar. Ver al final de la sección 4 para instrucciones sobre cómo reportar efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.
- Si tiene cualquier otra duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted. No se lo entregue a otros. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si sufre cualquier efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Ver sección 4.

¿Qué hay en este prospecto?

1. ¿Qué es Paxlovid y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar Paxlovid?
3. ¿Cómo tomar Paxlovid?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo almacenar Paxlovid?
6. Contenido del envase y otra información

1. ¿Qué es Paxlovid y para qué se utiliza?

Paxlovid es un medicamento antiviral utilizado para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado. COVID-19 es causado por un virus. Paxlovid detiene la replicación del virus en las células y esto detiene la replicación del virus en el cuerpo. Esto puede ayudar a su cuerpo a superar la infección por el virus, y puede ayudarle a mejorar más rápido.

Paxlovid contiene los principios activos nirmatrelvir y ritonavir. Nirmatrelvir es activo frente al virus que causa COVID-19. Ritonavir prolonga el efecto terapéutico del nirmatrelvir.

Paxlovid se utiliza en adultos de 18 años de edad y mayores con COVID-19 de leve a moderado. Sólo se utiliza en pacientes que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluyendo hospitalización o muerte.

Debe consultar con un médico si no se siente mejor o si se siente peor durante el tratamiento con Paxlovid.

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar Paxlovid?

No tome Paxlovid

- Si es alérgico a nirmatrelvir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Si padece enfermedad hepática o renal graves.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. El uso de Paxlovid con estos medicamentos puede producir efectos adversos graves o poner en riesgo la vida o afectar al funcionamiento de Paxlovid:
 - alfuzosina (utilizada para tratar los síntomas de hiperplasia prostática)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- petidina, piroxicam, propoxifeno (utilizados para aliviar el dolor)
- ranolazina (utilizada para tratar el dolor de pecho crónico [angina])
- neratinib, venetoclax (utilizados para tratar el cáncer)
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina (utilizados para tratar las afecciones cardíacas y corregir la frecuencia cardíaca irregular [arritmias])
- ácido fusídico (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- colchicina (utilizada para tratar la gota)
- astemizol, terfenadina (utilizados para tratar alergias)
- lurasidona (utilizada para tratar la depresión)
- pimozida, clozapina, quetiapina (utilizadas para tratar la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión grave y pensamientos o sensaciones anormales)
- dihidroergotamina y ergotamina (utilizados para tratar dolores de cabeza por migraña)
- ergonovina, metilergonovina (utilizados para detener el sangrado excesivo que puede producirse después del parto o de un aborto)
- cisaprida (utilizado para aliviar ciertos problemas estomacales)
- lovastatina, simvastatina, lomitapida (utilizadas para reducir el colesterol en sangre)
- avanafil, vardenafil (utilizados para tratar la disfunción eréctil [también conocida como impotencia])
- sildenafil (Revatio®) utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar)
- clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam administrado por vía oral (utilizados para aliviar la ansiedad y/o problemas para dormir)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (utilizados para prevenir y controlar convulsiones)
- rifampina (utilizada para tratar la tuberculosis)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un remedio herbal utilizado para la depresión y la ansiedad)

Advertencias y precauciones

El tratamiento con Paxlovid puede hacer que los medicamentos utilizados para tratar el VIH sean menos eficaces.

Enfermedad hepática

Informe a su proveedor de atención médica si tiene o ha tenido una enfermedad hepática. No tome Paxlovid si padece enfermedad hepática grave.

Niños y adolescentes

No administrar Paxlovid a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que Paxlovid no se ha estudiado en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Paxlovid

Hay otros medicamentos que pueden no mezclarse con Paxlovid. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos de venta con receta y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Por favor informe a su médico si está tomando anticonceptivos orales ya que puede necesitar tomar precauciones anticonceptivas adicionales como el uso de preservativos de barrera (ver a continuación "Embarazo, lactancia y fertilidad").

En particular, debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar trastornos de atención, como derivados de anfetaminas por ejemplo metilfenidato y dexanfetamina
- medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso, tales como morfina, fentanilo, metadona, buprenorfina, norbuprenorfina y otros medicamentos similares a la morfina

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- medicamentos utilizados para tratar afecciones cardíacas y corregir frecuencia cardíaca irregular, como la digoxina
- medicamentos utilizados para tratar el cáncer, como afatinib, abemaciclib, apalutamida, ceritinib, dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib e ivosidenib
- medicamentos utilizados para prevenir la trombosis (anticoagulantes), como warfarina, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y vorapaxar
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones, tales como divalproex, lamotrigina y fenitoína
- medicamentos utilizados para tratar las depresiones, como amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina y desipramina
- medicamentos utilizados para tratar alergias, como fexofenadina y loratadina
- medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (antifúngicos), como ketoconazol, itraconazol y voriconazol
- medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (antibióticos y antimicobacterianos), tales como rifabutina, eritromicina, atovaquona, bedaquilina, delamanid, claritromicina y sulfametoxazol/trimetoprima
- medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, como amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, efavirenz, maraviroc, raltegravir y zidovudina
- medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales o del estado de ánimo, como haloperidol, risperidona y tioridazina
- medicamentos utilizados para tratar el asma y otros problemas pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como salmeterol y teofilina
- medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada [hipertensión], como amlodipino, diltiazem y nifedipino
- medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada en los vasos sanguíneos que abastecen a los pulmones [hipertensión pulmonar], como bosentán y riociguat
- medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C, como glecaprevir/pibrentasvir
- medicamentos utilizados para reducir el colesterol en sangre, tales como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina
- medicamentos utilizados para suprimir el sistema inmunitario, tales como ciclosporina, tacrolimus y everolimus
- medicamentos utilizados para tratar la disfunción eréctil (también conocida como impotencia), como sildenafil y tadalafilo
- medicamentos utilizados como sedantes, hipnóticos y agentes inductores del sueño, tales como alprazolam, buspirona y zolpidem
- esteroides incluyendo corticosteroides utilizados para tratar la inflamación, tales como budesonida, dexametasona, fluticasona, propionato, prednisolona y triamcinolona
- cualquiera de los siguientes medicamentos específicos:
 - bupropión (utilizado para dejar de fumar)
 - anticonceptivos orales o de parche que contienen etinilestradiol utilizado para prevenir el embarazo
 - midazolam administrado por inyección (utilizado para sedación [un estado de calma desvelado pero muy relajado o somnolencia durante un examen o procedimiento médico] o anestesia)
 - levotiroxina (utilizada para tratar la hipoactividad de la glándula tiroidea [hipotiroidismo])

Muchos medicamentos interactúan con Paxlovid. **Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y farmacéutico.** No empiece a tomar un nuevo medicamento sin decírselo a su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar Paxlovid con otros medicamentos.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda el uso de Paxlovid durante el embarazo. No hay información suficiente para asegurar que Paxlovid es seguro para su uso durante el embarazo y se desconoce si Paxlovid perjudicará a su bebé mientras está embarazada.

Si está embarazada, cree que puede estarlo o planea tener un bebé, consulte a su médico. Si puede quedar embarazada, se recomienda que se abstenga de realizar actividades sexuales o utilice métodos anticonceptivos de barrera eficaces mientras esté tomando Paxlovid y hasta después de finalizar un ciclo menstrual completo después de interrumpir el tratamiento con Paxlovid.

Si está en periodo de lactancia o tiene previsto la lactancia, informe a su médico antes de tomar este medicamento. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante los 7 días siguientes a la última dosis de Paxlovid. Esto se debe a que no se sabe si Paxlovid pasa a la leche materna y se pasa al bebé.

Conducción y uso de máquinas

Paxlovid no se ha estudiado específicamente por sus posibles efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria.

Paxlovid contiene lactosa (un tipo de azúcar)

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Información sobre el contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo tomar Paxlovid?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si padece una enfermedad renal, por favor consulte a su médico o farmacéutico para una dosis adecuada de Paxlovid. Si padece una enfermedad renal moderada necesitará una dosis menor de Paxlovid. Si padece una enfermedad renal grave, no debe tomar Paxlovid.

Paxlovid consta de 2 medicamentos: nirmatrelvir y ritonavir. La dosis recomendada es de 2 comprimidos de nirmatrelvir con 1 comprimido de ritonavir por vía oral dos veces al día (por la mañana y por la noche). El blister para cada día de tratamiento se divide en dos secciones de colores diferentes para indicar qué comprimidos deben tomarse en qué momento del día – un lado para la dosis de la mañana (AM) y el otro lado para la dosis de la noche (PM).

Un ciclo de tratamiento dura 5 días. Para cada dosis, tome los 3 comprimidos al mismo tiempo.

Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa o triture los comprimidos. Paxlovid puede tomarse con o sin las comidas.

Uso en niños y adolescentes

Paxlovid no se utiliza para el tratamiento de niños y adolescentes (menores de 18 años).

Si toma más Paxlovid del que se debe

Si toma demasiado Paxlovid, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de urgencias del hospital más cercana inmediatamente.

Si olvidó tomar Paxlovid

Si olvidó tomar una dosis de Paxlovid, tómela en cuanto se acuerde. Si han transcurrido más de 8 horas desde la dosis olvidada, no tome la dosis olvidada y continúe tomándolo como antes.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si se siente mejor

Incluso si se siente mejor, no deje de tomar Paxlovid sin hablar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Como todo medicamento, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. No muchas personas han tomado Paxlovid. Pueden producirse efectos adversos graves e inesperados. Paxlovid sigue siendo objeto de estudio, por lo que es posible que en este momento no se conozcan todos los riesgos.

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Diarrea
- Vómitos
- Sentido de gusto alterado

Informes de efectos adversos

Si sufre cualquier efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar directamente de los efectos secundarios a través del sitio web Coronavirus Yellow Card Reporting en <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk> o buscar la tarjeta amarilla MHRA en Google Play o Apple App Store. Al informar de los efectos adversos puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo conservar Paxlovid?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o en el blister después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperaturas menores de 25°C.

No refrigerar ni congelar.

No tirar los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Paxlovid

- Los principios activos de este medicamento son nirmatrelvir y ritonavir.
 - Cada comprimido recubierto de color rosado de nirmatrelvir contiene 150 mg de nirmatrelvir.
 - Cada comprimido recubierto de color blanco contiene 100 mg de ritonavir.
- Los demás componentes de nirmatrelvir son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2, "Paxlovid contiene lactosa"), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato sódico. El recubrimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol y óxido de hierro rojo.
- Los demás componentes de ritonavir son copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio anhidro y estearil fumarato sódico. El recubrimiento

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

contiene hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, hidroxipropilcelulosa, talco, sílice coloidal anhidra y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Paxlovid están disponibles en 5 blísteres, cada uno con la dosis diaria, con un total de 30 comprimidos envasados en una caja.

Cada blíster contiene 4 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno) e indica qué comprimidos deben tomarse por la mañana y por la noche.

Los comprimidos recubiertos de 150 mg de nirmatrelvir son de color rosado, ovalados y llevan marcado "PFE" en una cara y "3CL" en la otra.

Los comprimidos recubiertos de 100 mg de ritonavir son de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula y marcados con "H" en una cara y "R9" en la otra.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricantes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pfizer Italia S.r.l.
Localita Marino del Tronto
631000 Ascoli, Piceno
Italia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Ireland

Para cualquier información sobre este medicamento, por favor contacte con:
Información Médica, Pfizer Ltd, Walton Oaks, Dorking Road, Tadworth, Surrey, KT20 7NS.
Teléfono 01304 616161.

Este prospecto fue revisado por última vez en 02/2022.

Este medicamento ha recibido "aprobación condicional".

Esto significa que se espera que haya más evidencia de este medicamento.

La Agencia revisará la nueva información sobre este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Ref: PX 4_0