

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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



Señores

Pfizer Free Zone Panamá, S. de R.L.

Una vez presentada su solicitud, le comunicamos que hemos aprobado otorgar la "Autorización de Uso de Emergencia" al producto **Paxlovid 150 mg/100 mg comprimidos recubiertos**

1. Descripción.

PF-07321332 (Nirmatrelvir)

Comprimido recubierto con película

Rosa, ovalado, con una dimensión de aproximadamente 17,6 mm de largo y 8,6 mm de ancho grabado con 'PFE' en un lado y '3CL' en el otro lado.

Ritonavir

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, con una dimensión de aproximadamente 17,1 mm de largo y 9,1 mm de ancho, grabados con 'H' en un lado y 'R9' en el otro lado.

2. Forma Farmacéutica y Vía de Administración.

Comprimido Oral

3. Fabricante (s) del producto terminado y país (es):

Sitio de Manufactura	Responsabilidades
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.	Fabrica • PF-07321332 (Nirmatrelvir):
Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Irlanda	Fabrica • PF-07321332 (Nirmatrelvir):
Hetero Labs Limited, India	Fabrica • Ritonavir
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.	Acondiciona
Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Irlanda	Acondiciona
Pfizer Italia S.r.L., Italia	Acondiciona
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich CT13NJ Reino Unido	Titular del producto y país

4. Datos Clínicos

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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

5. Posología y forma de administración

Paxlovid es comprimidos recubiertos de PF-07321332 (Nirmatrelvir) envasados conjuntamente con comprimidos de ritonavir.

PF-07321332 (Nirmatrelvir) se debe administrar de forma concomitante con ritonavir. Si PF-07321332 (Nirmatrelvir) no se administra junto con ritonavir correctamente, los niveles plasmáticos de PF-07321332 (Nirmatrelvir) serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Posología

La dosis recomendada es 300 mg de PF-07321332 (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. 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 PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir 150 mg/100 mg (1 comprimido de cada uno) dos veces al día durante 5 días. El comprimido restante de PF-07321332 (Nirmatrelvir) debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

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

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).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso de PF-07321332 (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.

6. Contraindicación

Paxlovid está contraindicado en pacientes:

- con antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa a los principios activos (PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir) o a alguno sus excipientes.
- con insuficiencia hepática grave.
- con insuficiencia renal grave.

Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para su eliminación y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales. Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A en los que las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir significativamente reducidas pueden estar asociadas con la pérdida potencial de la respuesta virológica y posible resistencia.

Tabla 1.

Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con PF-07321332 (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	

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
		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, Bepridil, Dronedarona, Encainida, Flecainida, Propafenona, Quinidina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de amiodarona, bepridil, 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.
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 vasoespasmo 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 Lovastatina, Simvastatina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina produce un aumento en el riesgo de miopatías, incluida rhabdomiólisis.
	Inhibidor de la proteína transportadora de	Aumenta las concentraciones plasmáticas de lomitapida

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
triglicéridos microsomales (MTTP, por sus siglas en inglés)		
Inhibidores de la PDE5	Avanafil, Vardenafil Sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Aumenta las concentraciones plasmáticas de avanafil y vardenafil. 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	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.
Interacciones que dan lugar a una disminución de las concentraciones de PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir, ya que los medicamentos administrados de forma concomitante inducen el metabolismo de Paxlovid por la vía CYP3A4.		
Anticonvulsivos	Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína	La disminución de las concentraciones plasmáticas de PF- 07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir puede dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Las concentraciones potencialmente disminuidas de PF-07321332 (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 PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.

7. 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir y Tabla 2 para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos. 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 período 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.

Resistencia al VIH

Como PF-07321332 (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 PF-07321332 (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 PF-07321332 (Nirmatrelvir) y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

8. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Paxlovid (PF-07321332 (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 PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir con medicamentos son altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y para los cuales las

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con eventos graves y/o potencialmente mortales para el paciente (ver Tabla 1).

Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que PF-07321332 (Nirmatrelvir) puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en los datos *in vitro*, PF-07321332 (Nirmatrelvir) tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que PF-07321332 (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).

PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir es un sustrato del CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 (Nirmatrelvir) y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 1 y la Tabla 2 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir. El profesional de salud debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

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

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	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 contraindicaciones).
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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Analgésicos	↑ Buprenorfina (57%, 77%), ↑ Norbuprenorfina (33%, 108%) ↑ Petidina, ↑ Piroxicam, ↑ Propoxifeno ↑ Fentanilo ↓ Metadona (36%, 38%) ↓ Morfina	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. El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas (ver contraindicaciones). 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. 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. Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por coadministración de ritonavir como potenciador farmacocinético.
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 contraindicaciones).
Antiarrítmicos	↑ Amiodarona, ↑ Dronedarona, ↑ Flecaínida, ↑ Propafenona,	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona, flecaínida,

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Quinidina ↑ Digoxina	propafenona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver contraindicaciones). 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 ↑ Apalutamida ↑ Ceritinib	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 $C_{máx}$ 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. La apalutamida es un inductor moderado a potente del CYP3A4 y esto puede producir a una disminución de la exposición al PF-07321332 (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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{m\acute{a}x}$)	Comentarios clínicos
	↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vincristina, ↑ Vinblastina ↑ Encorafenib ↑ Fostamatinib ↑ Ibrutinib	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. Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. 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. 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. 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Neratinib ↑ Venetoclax	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 contraindicaciones). 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 contraindicaciones 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).
Anticoagulantes	↑ Apixabán, ↑ Dabigatrán ↑ Rivaroxabán (153%, 53%) ↑ Vorapaxar Warfarina, ↑ ↓ S-Warfarina (9%, 9%), ↓ ↔ R-Warfarina (33%)	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. 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. 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). La inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce una disminución de los niveles de R-warfarina, mientras que se advierte

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
		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 que se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando se administre de forma concomitante warfarina con ritonavir.
Anticonvulsivos	Carbamazepina ^a ↓ Divalproex, ↓ Lamotrigina, ↓ Fenitoína	Carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una disminución de la exposición al PF-07321332 (Nirmatrelvir) y al ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de carbamazepina con Paxlovid está contraindicado (ver contraindicaciones). 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.
Antidepresivos	↑ Amitriptilina, ↑ Fluoxetina, ↑ Imipramina, ↑ Nortriptilina, ↑ Paroxetina, ↑ Sertralina ↑ Desipramina (145%, 22%)	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. El ABC y la $C_{máx}$ 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.
Medicamentos para la gota	↑ Colchicina	Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se administran de forma concomitante con

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
		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 contraindicaciones).
Antihistamínicos	↑ Fexofenadina ↑ Loratadina	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. 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.
Antiinfecciosos	↑ Ácido fusídico ↑ Rifabutina (4 veces, 2,5 veces) ↑ Metabolito de 25-O-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces) Rifampicina ↓ Voriconazol (39%, 24%)	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 contraindicaciones). 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. La rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una disminución de la exposición al PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de rifampicina con Paxlovid está contraindicado (ver contraindicaciones). Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Ketoconazol (3,4 veces, 55%) ↑ Itraconazol ^a, ↑ Eritromicina ↓ Atovacuona ↑ Bedaquilina Delamanid	farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol. 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. 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. 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. 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). 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Claritromicina (77%, 31%), ↓ Metabolito de 14-OH-claritromicina (100%, 99%) Trimetoprim/ Sulfametoxazol	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 período completo de tratamiento con delamanid (ver advertencias y precauciones y consultar la ficha técnica de delamanid). 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%. No se requiere una modificación de las dosis de trimetoprima/sulfametoxazol durante la terapia concomitante con ritonavir.
Inhibidores de la proteasa anti-VIH	↑ Amprenavir (64%, 5 veces) ↑ Atazanavir (86%, 11 veces) ↑ Darunavir (14 veces)	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. 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. 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Fosamprenavir (2,4 veces, 11 veces) (medido como amprenavir)	información, consultar la ficha técnica de darunavir. 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.
Anti-VIH	↑ Efavirenz (21%) ↑ Maraviroc (161%, 28%) ↓ Raltegravir (16%, 1%) ↓ Zidovudina (25%, ND)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia) y de alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas) cuando se administra de forma concomitante efavirenz con ritonavir. 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. La coadministración de ritonavir y raltegravir produce una pequeña reducción en los niveles de raltegravir. 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 ↑ Haloperidol, ↑ Risperidona, ↑ Tioridazina	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida, por lo que está contraindicada (ver contraindicaciones). 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Lurasidona ↑ Quetiapina	adversas cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir dosificado como agente antirretroviral. Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver contraindicaciones). 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 contraindicaciones).
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 $C_{máx}$ 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 contraindicaciones).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
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.
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 contraindicaciones).
	↑ 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
		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.
Inmunosupresores	↑ Ciclosporina, ↑ Tacrolimus, ↑ Everolimus.	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 contraindicaciones).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	↑ Avanafil (13 veces, 2,4 veces)	El uso concomitante de avanafil con Paxlovid está contraindicado (ver contraindicaciones).
	↑ Sildenafil (11 veces, 4 veces)	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 contraindicaciones).
	↑ Tadalafil (124%, ↔)	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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑ Vardenafilo (49 veces, 13 veces)	precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafilo cada 72 horas y aumentando la monitorización de las reacciones adversas. El uso concomitante de vardenafilo con Paxlovid está contraindicado (ver contraindicaciones).
Sedantes/Hipnóticos	↑ Clonazepam, ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam ↑ Midazolam por vía oral y parenteral ↑ Triazolam (> 20 veces, 87%)	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 contraindicaciones). 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 contraindicaciones), 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. Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↓ Petidina (62%, 59%), ↑ Metabolito norpetidina (47%, 87%) ↑ Alprazolam (2,5 veces, ↔) ↑ Bupiriona	triazolam y por tanto está contraindicada (ver contraindicaciones). 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 contraindicaciones). 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. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de bupiriona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando bupiriona se administra concomitantemente con ritonavir.
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 in vitro, no se debe excederse la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración a largo plazo de

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
		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.
Esteroides	Propionato de fluticasona, Budesonida, Triamcinolona inhalado, inyectable o intranasal ↑Dexametasona	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. 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la $C_{m\acute{a}x}$)	Comentarios clínicos
	↑ Prednisolona (28%, 9%)	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.
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; $C_{m\acute{a}x}$ = concentraciones máximas.
a. Ver sección 5.2, estudios de interacción realizados con PF-07321332 (Nirmatrelvir)/ritonavir.

9. 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 PF-07321332 (Nirmatrelvir) sobre la morfología fetal o la viabilidad embrionaria en ninguna dosis evaluada en estudios de toxicidad embrionaria en ratas o conejos.

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 PF-07321332 (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.

Lactancia

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

Se desconoce si PF-07321332 (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 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 PF-07321332 (Nirmatrelvir) sobre la fertilidad. PF-07321332 (Nirmatrelvir) no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

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

10. 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.

11. 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 (PF-07321332 (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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

12. 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.

13. Periodo de validez

1 año.

14. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperaturas menores de 25°C.

No refrigerar ni congelar.

15. Naturaleza y contenido del envase

Paxlovid está empacado en cajas que contienen 5 blísteres de dosis diaria de lámina OPA/Al/PVC, con 30 comprimidos en total.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Cada blíster diario contiene 4 comprimidos de PF-07321332 (Nirmatrelvir) y 2 comprimidos de ritonavir.

16. Composición.

PF-07321332 (Nirmatrelvir)

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, fumarato de estearilo de sodio.

Capa de película: Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Macrogol (E1521), Óxido de hierro rojo (E172).

Ritonavir

Núcleo de la tableta: copovidona, laurato de sorbitán. Sílice coloidal anhidra (E551), Fosfato de hidrógeno de calcio anhidro, fumarato de estearilo de sodio.

Capa de película: Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Macrogol (E1521), Hidroxipropilcelulosa (E463), Talco (E553b), Sílice coloidal anhidra (E551), Polisorbato 80 (E433).

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatorias 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 Aprobación: 08 de abril de 2022.

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.

[F] NOMBRE LAU
ROBINSON ELVIA
CARMEN - ID
1-19-1389

Firmado digitalmente por [F]
NOMBRE LAU ROBINSON
ELVIA CARMEN - ID 1-19-1389
Fecha: 2022.04.08 13:41:26
-05'00'

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*