

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**Paxlovid comprimidos recubiertos**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid<sup>®</sup> comprimidos recubiertos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de color rosa 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 185 mg de lactosa **monohidrato**.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

### Nirmatrelvir

Comprimido ovalado, **con recubrimiento rosa, grabados** con "PFE" en una cara y "3CL" en la otra.

### Ritonavir

Comprimido recubierto **de color** blanco **a** blanquecino **de** forma **oblonga, grabados** 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 enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en adultos **con diagnóstico confirmado**, que no requieren oxígeno suplementario y que tienen **un** alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados simultáneamente por vía oral cada 12 horas, **con o sin alimentos**, durante 5 días. Paxlovid debe administrarse lo antes posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el curso de tratamiento completo de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización debido a COVID-19 **grave** o crítica después de comenzar el tratamiento con Paxlovid.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Si el paciente omite una dosis de Paxlovid **y está** dentro de las 8 horas posteriores de la hora en que **que la debería haber tomado**, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si el paciente omite una dosis **y han pasado** más de 8 horas de la hora en que la debería haber tomado, el paciente no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, **debe** tomar **la siguiente dosis a la hora programada habitual**. El paciente no debe tomar una dosis doble=para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales*Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa estimada de filtración glomerular (eGFR, por sus siglas en inglés)  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min), la dosis de Paxlovid se debe reducir a **150 mg de nirmatrelvir (un comprimido) junto a 100 mg de ritonavir (un comprimido)**, por vía oral, cada 12 horas, durante 5 días para evitar la sobreexposición (este ajuste de dosis no se ha probado clínicamente). Paxlovid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave [eGFR  $< 30$  mL/min, incluidos los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis] (ver las secciones 4.4 y 5.2).

**Atención especial a pacientes con insuficiencia renal moderada**

El blíster diario contiene dos partes separadas, cada una de las cuales contiene dos comprimidos de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir correspondientes a la administración diaria a la dosis estándar.

Por lo tanto, se debe alertar a los pacientes con insuficiencia renal moderada sobre el hecho de que solo se debe tomar un comprimido de nirmatrelvir con el comprimido de ritonavir cada 12 horas.

*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). Paxlovid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

*Régimen de tratamiento concomitante que contiene ritonavir o cobicistat*

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid. 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.

*Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Paxlovid<sup>®</sup> en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Para uso oral.

El nirmatrelvir se debe coadministrar con ritonavir. Si no se coadministra correctamente nirmatrelvir con ritonavir, los niveles plasmáticos de este principio activo serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Paxlovid<sup>®</sup> se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticados, partidos ni triturados, ya que actualmente no hay datos disponibles.

**Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, partir ni triturar.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

**Uso concomitante con medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para su eliminación y cuyas concentraciones elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales.**

**Uso concomitante con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A, en los que una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir puede estar relacionada con la pérdida potencial de la respuesta virológica y con una posible resistencia.**

Los medicamentos listados a continuación son una guía y no se consideran una lista **completa** de todos los posibles medicamentos que están contraindicados con Paxlovid. **Para verificar posibles interacciones con otros medicamentos, se recomienda utilizar algún verificador de interacciones de medicamentos COVID-19.**

**Medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para su eliminación y cuyas concentraciones elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales.**

- Antagonista del receptor adrenérgico alfa<sub>1</sub>: alfuzosina.
- Antianginoso: ranolazina.
- Antiarrítmicos: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina.
- Antibióticos: ácido fusídico.
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax.
- Medicamentos para la gota: colchicina.
- Antihistamínicos: terfenadina.
- Antipsicóticos/neurolepticos: clozapina, lurasidona, pimozida, quetiapina.
- Medicamentos para la hiperplasia benigna de próstata: silodosina.
- Medicamentos cardiovasculares: eplerenona, ivabradina.
- Derivados **ergóticos** dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.
- Agentes para la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Inmunosupresores: voclosporina.
- Agentes modificadores de lípidos:
  - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina.
  - Inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTMT): lomitapida.
- Medicamentos para la migraña: eletriptán.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5): avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil.
- Sedantes/somníferos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam.
- Antagonistas de los receptores de vasopresina: tolvaptán.

**Medicamentos que son inductores potentes del CYP3A, en los que una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir puede estar relacionada con la pérdida potencial de la respuesta virológica y con una posible resistencia.**

- Antibióticos: rifampicina, **rifapentina**.
- Antineoplásicos: apalutamida.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- **Correctores reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor**
- Productos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

No se puede comenzar el tratamiento con Paxlovid® inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con inductores del CYP3A4 debido al retraso en la compensación del inductor del CYP3A recién interrumpido (ver sección 4.5).

Se debe considerar un enfoque multidisciplinario (p. ej., en el que participen médicos y especialistas en farmacología clínica) para determinar el momento adecuado para el inicio del tratamiento con Paxlovid® teniendo en cuenta el retraso en la compensación del inductor del CYP3A recién interrumpido y la necesidad de iniciar el tratamiento con Paxlovid® dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

##### **Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones con otros medicamentos**

El manejo de las interacciones farmacológicas (DDIs, por sus siglas en inglés) en pacientes con COVID-19 de alto riesgo que reciben múltiples medicamentos concomitantes puede ser compleja y requiere una comprensión profunda de la naturaleza y la magnitud de la interacción con todos los medicamentos concomitantes. En ciertos pacientes, se debe considerar un enfoque multidisciplinario (p. ej., en el que participen médicos y especialistas en farmacología clínica) para el manejo de las DDIs, especialmente si se suspenden los medicamentos concomitantes, se reduce su dosis o si es necesario vigilar los efectos secundarios.

##### *Efectos de Paxlovid sobre 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 (ver sección 4.5).

##### *Efectos de otros medicamentos sobre Paxlovid*

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 y 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad con Paxlovid (ver sección 4.8). Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson con ritonavir, un componente de Paxlovid (consulte la ficha técnica de ritonavir). Si se producen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativos, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Paxlovid e inicie el tratamiento con los medicamentos adecuados y/o el tratamiento de apoyo.

Insuficiencia renal severa

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos pacientes con ESRD). En base a los datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), el uso de Paxlovid en pacientes con insuficiencia renal grave podría dar lugar a una sobreexposición con una potencial toxicidad. No se pudo elaborar ninguna recomendación en términos de ajuste de dosis en esta etapa en espera de una investigación específica. Por lo tanto, Paxlovid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (eGRF <30 mL/min, incluyendo pacientes con ERT sometidos a hemodiálisis).

Insuficiencia hepática severa

No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Paxlovid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1

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 rara a la 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**Efecto de otros medicamentos sobre Paxlovid

Nirmatrelvir y ritonavir son sustratos del CYP3A.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La administración concomitante de Paxlovid con medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid.

La administración concomitante de Paxlovid<sup>®</sup> con medicamentos que inhiben el CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir.

Efectos de Paxlovid<sup>®</sup> sobre otros medicamentos*Medicamentos que son sustratos del CYP3A4*

Paxlovid<sup>®</sup> (nirmatrelvir/ritonavir) es un inhibidor potente del CYP3A y aumenta las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A. Por tanto, está contraindicada la coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A para su aclaramiento y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (ver Tabla 1). La administración concomitante de otros sustratos del CYP3A4 que pueden dar lugar a interacciones potencialmente significativas (ver Tabla 1) se debe considerar solo si los beneficios superan los riesgos.

*Medicamentos que son sustratos del CYP2D6*

Según los estudios *in vitro*, 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. La administración concomitante de Paxlovid con sustratos farmacológicos del CYP2D6 puede aumentar la concentración del sustrato del CYP2D6.

*Medicamentos que son sustratos de la glicoproteína-P*

Paxlovid<sup>®</sup> también tiene una alta afinidad por la glicoproteína-P (P-gp) e inhibe este transportador, por lo que se debe tener precaución en caso de tratamiento concomitante. Se debe hacer un seguimiento estrecho de la seguridad y la eficacia del medicamento y, según proceda, se puede ajustar la reducción de la dosis o evitar el uso concomitante.

Paxlovid<sup>®</sup> 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 de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Según los estudios *in vitro*, existe la posibilidad de que nirmatrelvir inhiba MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios específicos de interacciones farmacológicas realizados con Paxlovid indican que las interacciones farmacológicas se deben principalmente a ritonavir. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas relacionadas con ritonavir son aplicables a Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 1 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que están contraindicados o pueden interactuar con nirmatrelvir/ritonavir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Antagonista del receptor adrenérgico alfa <sub>1</sub>	↑ Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Derivados de la anfetamina	↑ Anfetamina	Es probable que ritonavir dosificado como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos adversos cuando estos medicamentos se coadministran con Paxlovid <sup>®</sup> .
Analgésicos	↑ Buprenorfina (57%, 77%),	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.
	↑ Fentanilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético 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.
	↑ Petidina	La administración concomitante podría dar lugar a un aumento o prolongación de los efectos de los opioides. Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de petidina. Vigile la depresión respiratoria y la sedación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	↓ Piroxicam	Disminución de la exposición a piroxicam debido a la inducción del CYP2C9 por Paxlovid <sup>®</sup> .
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. Se espera que aumente la concentración de digoxina. Vigile los niveles de digoxina si es posible y la seguridad y eficacia de digoxina.
Antiasmático	↓ Teofilina (43%, 32%)  ↑ Abemaciclib	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se coadministre con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.  Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. Debe evitarse la administración concomitante de abemaciclib y Paxlovid <sup>®</sup> . Si esta coadministración se considera inevitable, consulte la ficha técnica del abemaciclib para las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) relacionadas con abemaciclib.
Antineoplásicos	↑ Afatinib	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 <sub>máx</sub> depende del momento en que se administre ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid <sup>®</sup> (ver la ficha técnica del afatinib). Monitoree las RAMs relacionadas con afatinib.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑ Apalutamida</p> <p>↑ Ceritinib</p> <p>↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vinblastina, ↑ Vincristina</p> <p>↑ Encorafenib</p> <p>↑ Fostamatinib</p>	<p>La apalutamida es un inductor de moderado a potente del CYP3A4 y esto puede producir una disminución de la exposición al nirmatrelvir/ritonavir y 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. El uso concomitante de Paxlovid® con apalutamida está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>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.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.</p> <p>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.</p> <p>La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, dando lugar a reacciones adversas dependientes de la dosis 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.</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	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 monitorice cercanamente al paciente por si se presentara toxicidad.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid<sup>®</sup> 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 y por lo tanto está contraindicado (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>↑ Dabigatrán (94%, 133%)</p> <p>↑ Rivaroxabán (153%, 53%)</p>	<p>Se espera que la administración concomitante con Paxlovid<sup>®</sup> aumente las concentraciones de dabigatrán, que resultaría en un aumento del riesgo de sangrado. Reduzca la dosis de dabigatrán o evite el uso concomitante. Consulte la ficha técnica de dabigatrán para obtener más información.</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 sangrado. Por lo tanto, el uso de Paxlovid no es</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	Warfarina, ↑ ↓ S-Warfarina (9%, 9%), ↓ ↔ R-Warfarina (33%)	<p>recomendado en pacientes tratados con rivaroxabán.</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	Carbamazepina*, Fenobarbital, Fenitoína  ↓ Divalproex, ↓ Lamotrigina, ↓ Fenitoína	<p>Carbamazepina reduce el ABC y la C<sub>máx</sub> de nirmatrelvir en un 55% y un 43%, respectivamente. Fenobarbital y fenitoína son inductores potentes del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de nirmatrelvir y ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína con Paxlovid<sup>®</sup> 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>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Anticorticosteroides	↑ Ketoconazol (3,4 veces, 55%)	Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a la mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con ritonavir.
Antidepresivos	↑ Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	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 (ver sección 4.4).
Medicamentos para la gota	↑ Colchicina	Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se administra 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 <sup>®</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).
Antiviral para el VHC	↑ Glecaprevir/pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la gp-P, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid <sup>®</sup> debido a un mayor riesgo de aumento de ALT relacionado con una mayor exposición a glecaprevir.
Antihistamínicos	↑ Fexofenadina	Ritonavir puede modificar el eflujo de fexofenadina mediada por P-gp secundario a su efecto potenciador farmacocinético, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones de fexofenadina.
	↑ Loratadina	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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
		los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando loratadina se administra de forma concomitante con ritonavir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	↑Terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid® está contraindicado (ver sección 4.3)
Antiviral para el VIH	↑Efavirenz (21%)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías en las pruebas de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas) cuando efavirenz se administra de forma concomitante con ritonavir.
	↑Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc debido a la inhibición del CYP3A. Maraviroc se puede administrar con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte la ficha técnica de maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	La administración concomitante de ritonavir y raltegravir da lugar a una leve reducción de los niveles de raltegravir.
	↓Zidovudina (25%, ND)	Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en unos niveles ligeramente reducidos de zidovudina. No debería ser necesario modificar la dosis.
<b><u>Antibióticos</u></b> y Antiinfecciosos	↓ 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 ningún 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 un monitoreo frecuente del electrocardiograma y control de las transaminasas (ver la ficha técnica de bedaquilina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑ Claritromicina (77%, 31%),  ↓ Metabolito de  14-OH-claritromicina (100%, 99%)</p> <p>Delamanid</p> <p>↑ Eritromicina,  ↑ Itraconazol*</p> <p>↑ Ácido fusídico</p>	<p>Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina, no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con una 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% (ver sección 4.2 para pacientes con insuficiencia renal severa).</p> <p>No existen estudios de interacción solamente con ritonavir. En un estudio de interacción farmacológica 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 período completo de tratamiento con Paxlovid® (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de delamanid).</p> <p>Itraconazol aumenta el ABC y la C<sub>máx</sub> de nirmatrelvir en un 39% y un 19%, respectivamente. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando eritromicina o itraconazol se administran de forma concomitante con ritonavir.</p> <p>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).</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑ Rifabutina (4 veces, 2,5 veces)  ↑ Metabolito de 25-<i>O</i>-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)</p> <p>Rifampicina</p> <p>Sulfametoxazol/Trimetoprima</p> <p>↓ Voriconazol (39%, 24%)</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>No se requiere una modificación de las dosis de trimetoprima/sulfametoxazol durante la terapia concomitante con ritonavir.</p> <p>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.</p>
Antipsicóticos	<p>↑ Clozapina,  ↑ Pimozida</p> <p>↑ Haloperidol,  ↑ Risperidona,  ↑ Tioridazina</p> <p>↑ Lurasidona</p>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	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).
Agentes de hiperplasia benigna de próstata	↑ Silodosina	La administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de hipotensión postural (ver sección 4.3).
β <sub>2</sub> -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 ↑ Nifedipino	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. Se recomienda un control estrecho de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando amlodipino, diltiazem o nifedipino se administran concomitantemente con ritonavir.
	↑ Lercanidipino	Se debe evitar la administración concomitante de lercanidipino y Paxlovid.
Agentes cardiovasculares	↑ Eplerenona	La administración concomitante con eplerenona está contraindicada debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.3).
	↑ Ivabradina	La administración concomitante con ivabradina está contraindicada debido a la posibilidad de bradicardia o alteraciones de la conducción (ver sección 4.3).
Antagonistas de endotelina	↑ Bosentán	La coadministración de bosentán y ritonavir puede aumentar la concentración máxima de bosentán en el estado estacionario (C <sub>máx</sub> ) y el ABC.
	↑ Riociguat	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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
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).
Agente para la motilidad GI	↑ Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Productos de a base de plantas	Hierba de San Juan	Disminución de las concentraciones plasmáticas y reducción de los efectos clínicos de nirmatrelvir y ritonavir y, por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante con Paxlovid <sup>®</sup> (ver sección 4.3).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	↑ Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que dependen en gran medida del metabolismo del CYP3A, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que las concentraciones elevadas de lovastatina y simvastatina pueden predisponer a los pacientes a padecer miopatías, incluida la rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3). La atorvastatina depende menos del CYP3A para el metabolismo. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende del CYP3A, se ha notificado un aumento de la exposición a rosuvastatina con la administración concomitante de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede ser el resultado de la inhibición del transportador. Cuando se usa con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A y no se esperan interacciones con ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Anticoncepción hormonal	↓ 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.
Inmunosupresores	<p>↑ Voclosporina</p> <p>↑ Ciclosporina,  ↑ Everolimus,  ↑ Sirolimus,  ↑ Tacrolimus</p>	<p>La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de nefrotoxicidad aguda y/o crónica (ver sección 4.3).</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus. Esta coadministración solo debe considerarse con un control estrecho y regular de las concentraciones séricas de inmunosupresores, para reducir la dosis del inmunosupresor de modo que se evite la sobreexposición y el posterior aumento de las reacciones adversas graves del inmunosupresor. Es importante que se realice un seguimiento estrecho y regular no solo durante la coadministración con Paxlovid, sino también después del tratamiento con Paxlovid. Como se recomienda en general para el manejo de la interacción farmacológica, se requiere la consulta de un grupo multidisciplinario para manejar la complejidad de esta coadministración.</p>
Medicamentos para la migraña	↑ Eletriptán	La administración concomitante de eletriptán dentro, como mínimo, de las 72 horas siguientes a la administración de Paxlovid® está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluyendo acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares (ver sección 4.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Agentes hipolipemiantes	↑ Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida con inhibidores potentes, 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 <sup>®</sup> con lomitapida está contraindicado (ver la ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	↑ Avanafil (13 veces, 2,4 veces) ↑ Sildenafil (11 veces, 4 veces) ↑ Tadalafilo (124%, ↔) ↑ Vardenafil (49 veces, 13 veces)	El uso concomitante de avanafil, sildenafil, tadalafilo y vardenafil con Paxlovid <sup>®</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).
Sedantes/somníferos	↑ Alprazolam (2,5 veces, ↔)  ↑ Buspirona  ↑ Clonazepam, ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam  ↑ Midazolam por vía oral (1330%, 268%)* y midazolam parenteral	<p>El metabolismo de alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se administra de forma concomitante alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se desarrolle 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 vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando buspirona se administra de forma concomitante con ritonavir.</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 se metaboliza en gran parte por el CYP3A4. La coadministración con Paxlovid<sup>®</sup> puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, la administración concomitante de Paxlovid<sup>®</sup> con midazolam oral está</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑ Triazolam (&gt; 20 veces, 87%)</p>	<p>contraindicada (ver sección 4.3) mientras que se debe coadministrar con precaución con midazolam parenteral. Los datos 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<sup>®</sup> se administra concomitantemente con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</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>
Inductores del sueño	<p>↑ Zolpidem (28%, 22%)</p>	<p>Zolpidem y ritonavir pueden coadministrarse con una monitorización cuidadosa de los efectos sedantes excesivos.</p>
Medicamentos para dejar de fumar	<p>↓ Bupropión (22%, 21%)</p>	<p>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 exceder 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.</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Esteroides	Budesonida, Propionato de Fluticasona inhalado, inyectable o intranasal, Triamcinolona	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.
	↑Dexametasona	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.
	↑ 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
Tratamiento de sustitución de la hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han notificado casos poscomercialización 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.
Antagonistas de los receptores de vasopresina	↑Tolvaptán	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de deshidratación, hipovolemia e hiperpotasemia (ver sección 4.3).

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa, ABC = área bajo la curva;

\* Resultados de los estudios sobre DDIs realizados con Paxlovid.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil

No existen datos sobre el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas que permitan dar información sobre el riesgo de presentar problemas en el desarrollo relacionados con el medicamento; las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Paxlovid y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizar 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 hubo ningún efecto relacionado con nirmatrelvir sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal en ninguna dosis evaluada en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas o conejos, aunque se observaron pesos corporales fetales más bajos en conejos (ver sección 5.3).

El gran número de mujeres expuestas a ritonavir durante el embarazo indica que no hay un aumento en la tasa de anomalías congénitas en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas poblacionales.

Los datos en animales tratados con ritonavir han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda Paxlovid durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos a menos que su situación clínica requiera tratamiento con Paxlovid

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Lactancia

No existen datos en humanos sobre el uso de Paxlovid en mujeres lactantes.

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 lactante/recién nacido amamantado.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid y como medida preventiva durante 7 días después de la última dosis de Paxlovid.

Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid (nirmatrelvir y ritonavir) o solo ritonavir en la fertilidad. Nirmatrelvir y ritonavir, probados por separado, no produjeron efectos sobre la fertilidad en ratas. (ver sección 5.3).

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay estudios clínicos que evalúen los efectos de Paxlovid<sup>®</sup> sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento con Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg /ritonavir 100 mg) cada 12 horas durante 5 días y durante 34 días tras la primera dosis fueron disgeusia (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) y vómitos (1,1%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se enumeran a continuación por clasificación por 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 2: Reacciones adversas con Paxlovid**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo prurito y erupción
	Raro	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Disgeusia, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuente	Dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Raro	Malestar general



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 2: Reacciones adversas con Paxlovid

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</u></b>	<b><u>Poco frecuente</u></b>	<b><u>Mialgia</u></b>
<b><u>Trastornos cardiovasculares</u></b>	<b><u>Poco frecuente</u></b>	<b><u>Hipertensión</u></b>

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 **al Subdepartamento Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile a través de del sistema SVI, en el siguiente enlace: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>, en la opción notificación profesional.**

**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: inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE30.

Mecanismo de acción

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro, por sus siglas en inglés), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro, por sus siglas en inglés) o proteasa nsp5. La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral.

Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

Actividad antiviral

Nirmatrelvir presentó actividad antiviral contra la infección por el SARS-CoV-2 de células epiteliales bronquiales humanas normales diferenciadas (dNHBE, por sus siglas en inglés), una línea celular epitelial alveolar primaria de pulmón humano (EC<sub>50</sub> valor de 61,8 y EC<sub>90</sub> valor de 181 nM) después de 3 días de exposición al medicamento. Nirmatrelvir tuvo actividad antiviral en cultivo celular (con valores de EC<sub>50</sub> en el rango nanomolar bajo ≤3 veces en relación con USA-WA1/2020) frente a aislados de SARS-CoV-2 pertenecientes a las variantes Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) y Ómicron (B.1.1.529). La variante Beta (B.1.351) fue la variante probada menos susceptible con una susceptibilidad reducida de aproximadamente 3,3 veces en relación con el aislado USA-WA1/2020.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***Resistencia*

Actualmente, no se dispone de información sobre la resistencia al antiviral para nirmatrelvir con SARS-CoV-2. No se han completado los estudios para evaluar la selección de resistencia a nirmatrelvir con SARS-CoV-2 en cultivo celular y en ensayos clínicos. Solo está disponible el estudio de selección de resistencia *in vitro* con la MPro del virus de la hepatitis murina (VHM). Éste mostró una disminución de 4,4 a 5 veces en la susceptibilidad a nirmatrelvir frente a virus mutantes con 5 mutaciones (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) en la MPro del VHM después de 10 pases en cultivo celular. Se desconoce la relevancia de esto para el SARS-CoV-2.

Eficacia clínica

La eficacia de Paxlovid se basa en el análisis interino y el análisis final de respaldo 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. Los participantes elegibles tenían 18 años y más con al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de evolucionar a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador en activo, enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia médica de soporte tecnológico, o con 60 años y más independientemente de las comorbilidades. Se incluyeron en el estudio a los participantes con un inicio de síntomas de COVID-19 de ≤5 días. El estudio excluyó a las personas con antecedentes de infección o vacunación previa por 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. La variable primaria de eficacia fue la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. El análisis se realizó en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT, por sus siglas en inglés) (todos los participantes tratados con ≤3 días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés]) para la COVID-19), el conjunto de análisis por mITT1 (todos los participantes tratados en ≤5 días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19) y el conjunto de análisis por mITT2 (todos los participantes tratados con inicio de síntomas de ≤5 días).

Un total de 2246 participantes fueron aleatorizados para recibir Paxlovid<sup>®</sup> o placebo. Al inicio del estudio, la media de edad era de 46 años; con un 13% de participantes con 65 años y más (3% con 75 años y más); el 51% eran hombres; el 72% eran blancos, el 5% eran negros, el 14% eran asiáticos y el 45% eran hispanos o latinos; el 66% de los participantes presentaron síntomas ≤3 días antes del inicio del tratamiento del estudio; 81% tenía un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (37% un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>); 12% tenían diabetes mellitus; menos del 1% de la población del estudio tenía inmunodeficiencia; el 47% de los participantes tuvieron serología negativa al inicio del estudio y el 51% tuvieron serología positiva. La carga viral basal media (DE) fue de 4,63 log<sub>10</sub> copias/mL (2,87); el 26% de los participantes tenían una carga viral inicial de >10<sup>7</sup> (copias/mL); el 6,2% de los participantes recibieron o se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis por mITT y mITT1. La variante principal del SARS-CoV-2 en ambos grupos de tratamiento fue Delta (98%), principalmente subtipo 21J (basado en el análisis intermedio).

Las características demográficas y de enfermedad basales al inicio del estudio se equilibraron entre los grupos de Paxlovid y placebo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis intermedio planificado de 774 sujetos en la población mITT. La reducción del riesgo estimada fue de -6,3% con un IC del 95% no ajustado de (-9,0%, -3,6%) y un IC del 95% de (-10,61%, -2,02%) al ajustar por multiplicidad. El valor p bilateral fue < 0,0001 con un nivel de significación bilateral de 0,002.

La Tabla 3 proporciona los resultados de la variable primaria en la población del análisis por mITT1 para el conjunto completo de datos al completar el estudio final.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 tratados dentro de los 5 días del inicio de los síntomas que no recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales para COVID-19 al inicio del estudio (conjunto de análisis por mITT1)**

	<b>Paxlovid (N=1039)</b>	<b>Placebo (N=1046)</b>
Hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28		
n (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Reducción relativa al placebo <sup>a</sup> [IC 95%], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28, %	0	12 (1,1%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

<sup>a</sup> La proporción acumulativa estimada de participantes hospitalizados o muertos hasta el día 28 se calculó para cada grupo de tratamiento mediante el método de Kaplan-Meier, en el que los participantes sin hospitalización y estado de muerte hasta el día 28 fueron censurados en el momento de la interrupción del estudio.

La reducción de riesgo estimada fue -5,8% con un IC del 95% de (-7,8%; -3,8%) en los participantes que recibieron dosis dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas y -5,2% con un IC del 95% de (-7,9%; -2,5%) en el subconjunto mITT1 de participantes que recibieron dosis >3 días desde el inicio de los síntomas.

Se observaron resultados consistentes en las poblaciones de análisis final por mITT y mITT2. Se incluyó a un total de 1379 participantes en la población de análisis por mITT. Las tasas de acontecimientos fueron 5/697 (0,72%) en el grupo de Paxlovid y 44/682 (6,45) en el grupo de placebo.

**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 mITT1**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Número de pacientes	N=1,039	N=1,046
Serología Negativa	n=487	n=505
Pacientes con hospitalización o muerte <sup>a</sup> (%)	7 (1,4%)	58 (11,5%)
Proporción estimada durante 28 días [IC 95%], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%] valor p	-10,25 (-13,28; -7,21) p<0,0001	
Serología Positiva	n=540	n=528
Pacientes con hospitalización o muerte <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,5%)
Proporción estimada durante 28 días [IC 95%], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%] valor p	-1,34 (-2,45; -0,23) p=0,0180	

Abreviaturas: IC=Intervalo de confianza; mITT=intención por tratar modificada. Todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para el COVID-19, y fueron tratados ≤ 5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL** **PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La seropositividad se definió si los resultados eran positivos en un inmunoensayo serológico específico para los anticuerpos del huésped contra las proteínas virales S o N.

Se presenta la diferencia de las proporciones en los 2 grupos de tratamiento y su intervalo de confianza del 95% basado en la aproximación Normal de los datos.

<sup>a</sup> hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa.

Los resultados de eficacia para mITT1 fueron consistentes entre los subgrupos de participantes, incluida la edad ( $\geq 65$  años) y el IMC (IMC  $> 25$  e IMC  $> 30$ ) y diabetes.

Este medicamento se ha autorizado bajo el llamado régimen de «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta FT se actualizará cuando sea necesario.

### **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.

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. Las dosis múltiples durante 10 días alcanzaron el estado estacionario el día 2 con una acumulación de aproximadamente el doble. Las exposiciones sistémicas el día 5 fueron similares a las del día 10 para todas las dosis.

#### Absorción

Después de la administración oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg después de una dosis única, la media geométrica de la  $C_{\text{máx}}$  de nirmatrelvir y el  $ABC_{\text{inf}}$  en el estado estacionario fue de 2,21  $\mu\text{g/mL}$  y de 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , respectivamente. La mediana del tiempo hasta la  $C_{\text{máx}}$  ( $T_{\text{máx}}$ ) fue de 3,00 horas. La media aritmética de la semivida de eliminación terminal fue de 6,1 horas.

Después de la administración oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg después de una dosis única, la media geométrica de la  $C_{\text{máx}}$  y del  $ABC_{\text{inf}}$  de ritonavir fue de 0,36  $\mu\text{g/mL}$  y de 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , respectivamente. La mediana del tiempo hasta la  $C_{\text{máx}}$  ( $T_{\text{máx}}$ ) fue de 3,98 horas. La media aritmética de la semivida de eliminación terminal fue de 6,1 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  $C_{\text{máx}}$  media y un aumento del 1,6% en el  $ABC_{\text{última media}}$ ) 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%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Biotransformación

Los estudios *in vitro* que evaluaron nirmatrelvir sin ritonavir concomitante indican que nirmatrelvir se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4. Sin embargo, la administración de nirmatrelvir con ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir. En plasma, la única entidad relacionada con el medicamento observada fue nirmatrelvir inalterado. Se observaron metabolitos oxidativos residuales en las heces y la orina.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que CYP3A es la principal isoforma implicada en el metabolismo de ritonavir, aunque el CYP2D6 también contribuye a la formación del metabolito de oxidación M-2.

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 en comparación con la de los participantes occidentales.

*Pacientes con insuficiencia renal*

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

*Pacientes con insuficiencia hepática*

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia hepática, la farmacocinética de nirmatrelvir en participantes con insuficiencia hepática moderada no fue significativamente diferente. El cociente de la media geométrica ajustada (IC del 90%) del  $ABC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de nirmatrelvir que compara la insuficiencia hepática moderada (prueba) con la función hepática normal (referencia) fue del 98,78% (70,65%, 138,12%) y del 101,96% (74,20%; 140,11%), respectivamente.

Nirmatrelvir/ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL** **PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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.

Nirmatrelvir no inhibe reversiblemente *in vitro* a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 a concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados del estudio *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 MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de seguridad preclínicos con nirmatrelvir en combinación con ritonavir.

#### Nirmatrelvir

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelaron ningún riesgo debido a nirmatrelvir. No se observaron efectos adversos en estudios de fertilidad, el desarrollo embrionario, o en el desarrollo pre y postnatal en ratas. Un estudio en conejas preñadas mostró una disminución adversa en el peso corporal fetal, en ausencia de toxicidad materna significativa. Se estimó que la exposición sistémica (ABC<sub>24</sub>) en conejas a la dosis máxima sin efectos adversos en el peso corporal fetal era aproximadamente 3 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis terapéutica recomendada de Paxlovid<sup>®</sup>.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nirmatrelvir.

#### Ritonavir

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 fagocíticos, además de elevación de las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina y degeneración de la retina en todos los estudios en roedores realizados con ritonavir, pero no se han observado en perros. La evidencia ultraestructural indica que estos cambios retinianos pueden derivar de la fosfolipidosis. Sin embargo, los ensayos clínicos no revelaron indicios de cambios oculares inducidos por el medicamento en humanos. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles al interrumpir la administración de 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 que incluyen degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria, y se consideran atribuibles a una enfermedad espontánea específica de la especie. Además, no se observaron anomalías renales clínicamente significativas en los ensayos clínicos.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron riesgo debido a ritonavir. Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ritonavir en ratones y ratas revelaron un potencial tumorigénico específico para estas especies, pero no se consideran de relevancia para los seres humanos. Ritonavir no causó efectos sobre la fertilidad en ratas. La toxicidad para el desarrollo observada en ratas (embriofetalidad, disminución del peso corporal fetal y retrasos en la osificación y cambios viscerales, incluido retraso en el descenso testicular) se produjo principalmente a dosis tóxicas para la madre. La toxicidad para el desarrollo en conejas (embriofetalidad, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso corporal fetal) se produjo a una dosis tóxica para la madre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**6.1 Lista de excipientes**Nirmatrelvir

Núcleo del comprimido:  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa **de sodio**  
Dióxido de silicio coloidal  
**Fumarato de estearilo sódico**

## Recubrimiento

**Opadry de color rosa 05B140011, que consta de:**

Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol  
Óxido de hierro rojo

Ritonavir

Núcleo del comprimido:

Copovidona  
**Sorbitan monolaurato**  
**Dióxido de silicio coloidal anhidro**  
**Fosfato hidrógeno de calcio**  
Estearil fumarato **de sodio**

## Recubrimiento

**Opadry blanco 20C58634, que consta de:**

Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol  
**Hiprolosa**  
Talco  
**Dióxido de silicio coloidal anhidro**  
Polisorbato 80

**6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

**6.3 Periodo de validez****De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.****6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a no más de 25°C.  
No refrigerar ni congelar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PAXLOVID COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**Estuche de cartulina, impreso, sellado, que contiene blísteres OPA/ALU/PVC-ALU, impreso y folleto de información al paciente.**

Paxlovid se acondiciona en **estuches de cartulina** que contienen 5 blísteres para la dosis diaria con 30 comprimidos.

Cada blíster diario contiene 4 comprimidos de nirmatrelvir y 2 comprimidos de ritonavir para las dosis de la mañana y la noche.

**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.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: EMA SmPC 24Ene2023**

**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Teléfono: 2-22412035