

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PAXLOVID de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de PAXLOVID.

PAXLOVID™ (comprimidos de nirmatrelvir; comprimidos de ritonavir), coenvasado para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

ADVERTENCIA: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SIGNIFICATIVAS CON PAXLOVID

Consulte la información de prescripción completa para conocer la advertencia especial completa.

- PAXLOVID incluye ritonavir, un inhibidor potente del CYP3A, que puede conducir a una mayor exposición de ciertos medicamentos concomitantes, lo que da lugar a eventos potencialmente graves, potencialmente mortales o mortales. (4, 5.1, 7)
- Antes de prescribir PAXLOVID: 1) Revise todos los medicamentos que toma el paciente para evaluar las posibles interacciones farmacológicas con un inhibidor potente del CYP3A como PAXLOVID y 2) Determine si los medicamentos concomitantes requieren una modificación de la dosis, interrupción y/o monitorización adicional. (7)
- Considere el beneficio del tratamiento con PAXLOVID en la reducción de la probabilidad de hospitalización y muerte, y si el riesgo de posibles interacciones farmacológicas para un paciente individual puede manejarse adecuadamente. (5.1, 7, 14)

INDICACIONES Y USO

PAXLOVID, que incluye nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa principal (M^{pro}: también denominada proteasa 3CL^{pro} o proteasa nsp5) del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), y ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1 e inhibidor del CYP3A, está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en adultos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidas la hospitalización o la muerte.

Limitaciones de uso

PAXLOVID no está aprobado para su uso como profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

PAXLOVID son comprimidos de nirmatrelvir coenvasados con comprimidos de ritonavir. (2.1) El nirmatrelvir debe coadministrarse con ritonavir. (2.1)

- Iniciar el tratamiento con PAXLOVID lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y en los 5 días siguientes a la aparición de los síntomas. (2.1)
- Administrar por vía oral con o sin alimentos. (2.1)
- Administrar aproximadamente a la misma hora cada día. (2.2, 2.3)
- Dosis: 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg); los 3 comprimidos se deben tomar juntos dos veces al día durante 5 días. (2.2)

• Reducción de la dosis en caso de insuficiencia renal (2.3, 8.6, 12.3)

Funcionamiento renal	Días de tratamiento	Dosis y frecuencia de la dosis ^a
Insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min)	Días 1 a 5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) dos veces al día
Insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min), incluidos los casos que requieren hemodiálisis ^b	Día 1	300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) una vez
	Días 2-5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) una vez al día

Abreviatura: TFGe = tasa de filtración glomerular estimada.

a. PAXLOVID debe administrarse aproximadamente a la misma hora cada día durante 5 días.

b. En los días de hemodiálisis, la dosis de PAXLOVID debe administrarse después de la hemodiálisis.

- PAXLOVID no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh). (2.4, 8.7)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: nirmatrelvir 150 mg (3)
- Comprimidos: ritonavir 100 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad significativas desde el punto de vista clínico a los principios activos (nirmatrelvir o ritonavir) o a cualquier otro componente. (4)
- Coadministración con fármacos altamente dependientes del CYP3A para su depuración y cuyas concentraciones elevadas se asocian a reacciones graves o potencialmente mortales. (4, 7.3)
- La coadministración con inductores potentes del CYP3A en la que se reduzcan significativamente las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir o ritonavir puede asociarse a la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y a una posible resistencia. (4,73)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- El uso concomitante de PAXLOVID y algunos otros medicamentos puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Consulte la información de prescripción completa antes del tratamiento y durante este para conocer las posibles interacciones farmacológicas. (5.1, 7)
- Reacciones de hipersensibilidad: se han informado casos de anafilaxia, reacciones cutáneas graves (incluidos necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson) y otras reacciones de hipersensibilidad con PAXLOVID. Si aparecen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad significativa desde el punto de vista clínico o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de PAXLOVID e iniciar los medicamentos y/o los tratamientos de apoyo apropiados. (5.2)
- Hepatotoxicidad: se han producido elevaciones de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibían ritonavir. (5.3)
- Resistencia a los fármacos para el tratamiento del VIH-1: el uso de PAXLOVID puede conllevar un 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 1 % y mayor incidencia que en el grupo del placebo) son disgeusia y diarrea. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La coadministración de PAXLOVID puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos y otros fármacos pueden alterar las concentraciones plasmáticas de PAXLOVID. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes del tratamiento con PAXLOVID y durante este, y revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con PAXLOVID. (4, 5.1, 7, 12.3)

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 02/2026

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
ÍNDICE ***

**ADVERTENCIA: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
SIGNIFICATIVAS CON PAXLOVID.**

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre dosis y administración
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Dosis en pacientes con insuficiencia renal
- 2.4 Uso en pacientes con insuficiencia hepática

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y
CONCENTRACIONES**

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones farmacológicas
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento del VIH-1

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posibilidad de que PAXLOVID afecte a otros medicamentos
- 7.2 Posibilidad de que otros medicamentos afecten a PAXLOVID
- 7.3 Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad de procrear

8.4 Uso en pacientes pediátricos

8.5 Uso en pacientes ancianos

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia en sujetos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave (EPIC-HR)

14.2 Ensayo en sujetos no vacunados sin un factor de riesgo de progresión a COVID-19 grave o sujetos con esquema de vacunación completo contra la COVID-19 con al menos un factor de progresión a COVID-19 grave (EPIC-SR)

14.3 Ensayo de profilaxis posterior a la exposición

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SIGNIFICATIVAS CON PAXLOVID

- PAXLOVID incluye ritonavir, un inhibidor potente del CYP3A, que puede conducir a una mayor exposición de ciertos medicamentos concomitantes, lo que da lugar a eventos potencialmente graves, potencialmente mortales o mortales. [véase *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7)*].
- Antes de prescribir PAXLOVID: 1) Revise todos los medicamentos que toma el paciente para evaluar las posibles interacciones farmacológicas con un inhibidor fuerte de CYP3A como PAXLOVID y 2) Determine si los medicamentos concomitantes requieren una modificación de la dosis, interrupción y/o monitorización adicional [véase *Interacciones farmacológicas (7)*].
- Considere el beneficio del tratamiento con PAXLOVID para reducir la probabilidad de hospitalización y muerte, y si el riesgo de posibles interacciones farmacológicas para un paciente individual puede manejarse adecuadamente [véase *Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7) y Estudios clínicos (14)*].

1 INDICACIONES Y USO

PAXLOVID está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en adultos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluyendo hospitalización o muerte.

Limitaciones de uso

PAXLOVID no está aprobado para su uso como profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19 [véase *Estudios clínicos (14.3)*].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre dosis y administración

PAXLOVID son comprimidos de nirmatrelvir coenvasados con comprimidos de ritonavir. Hay tres envases de dosis diferentes disponibles:

- PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) coenvasado para uso oral 300 mg; 100 mg [véase *Dosis y administración (2.2)*].
- PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) coenvasado para uso oral 150 mg; 100 mg para pacientes con insuficiencia renal moderada [véase *Dosis y administración (2.3)*].
- PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) coenvasado para uso oral 300 mg; 100 mg (día 1) y 150 mg; 100 mg (días 2 a 5) para pacientes con insuficiencia renal grave [véase *Dosis y administración (2.3)*].

El nirmatrelvir debe coadministrarse con ritonavir. Si no se coadministra correctamente el nirmatrelvir con ritonavir, pueden producirse niveles plasmáticos de nirmatrelvir insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Las recetas deben especificar la dosis numérica de cada principio activo de PAXLOVID [véase *Dosis y administración (2.2, 2.3)*]. La finalización del ciclo de tratamiento de 5 días completo y la continuación del

aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública son importantes para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.

El ciclo de tratamiento de 5 días de PAXLOVID debe iniciarse tan pronto como sea posible después de que se haya hecho un diagnóstico de COVID-19, y en los 5 días posteriores a la aparición de los síntomas, incluso si los síntomas iniciales de COVID-19 son leves. En caso de que un paciente requiera hospitalización debido a COVID-19 grave o crítica después de iniciar el tratamiento con PAXLOVID, el paciente deberá completar el ciclo completo de tratamiento de 5 días según el criterio del proveedor de atención médica.

Si el paciente olvida una dosis de PAXLOVID dentro de las 8 horas siguientes a la hora en que la toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de dosis habitual. Si el paciente olvida una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

PAXLOVID (tanto los comprimidos de nirmatrelvir como los de ritonavir) puede tomarse con o sin alimentos [véase *Farmacología clínica (12.3)*]. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, partirse ni triturarse.

2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de PAXLOVID es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg); los 3 comprimidos se deben tomar juntos por vía oral dos veces al día en la mañana y a la hora de dormir, durante 5 días.

2.3 Dosis en pacientes con insuficiencia renal

Las recetas deben especificar la dosis numérica de cada principio activo de PAXLOVID. Los proveedores deben informar a los pacientes sobre las instrucciones de dosis en casos de insuficiencia renal [véase Información de asesoramiento para el paciente (17)].

No se recomienda adaptar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve [tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 a < 90 ml/min].

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min) o con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) incluidos aquellos que requieren hemodiálisis, la dosis de PAXLOVID debe reducirse como se muestra en la tabla 1. PAXLOVID debe administrarse aproximadamente a la misma hora cada día durante 5 días. Los días en que los pacientes con insuficiencia renal grave se sometan a hemodiálisis, la dosis de PAXLOVID deberá administrarse después de la hemodiálisis [véase *Uso en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)* y *Presentación, conservación y manipulación (16)*].

Tabla 1: Dosis y régimen recomendados para pacientes con insuficiencia renal

Funcionamiento renal	Días de tratamiento	Dosis y frecuencia de la dosis ^a
Insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min)	Días 1-5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) dos veces al día
Insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min), incluidos los casos que requieren hemodiálisis ^b	Día 1	300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) una vez
	Días 2-5	150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) una vez al día

Abreviatura: TFGe = tasa de filtración glomerular estimada.

a. PAXLOVID debe administrarse aproximadamente a la misma hora cada día durante 5 días.

b. En los días de hemodiálisis, la dosis de PAXLOVID debe administrarse después de la hemodiálisis.

2.4 Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario adaptar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala de Child-Pugh) o moderada (clase B de la escala de Child-Pugh).

No se dispone de datos farmacocinéticos ni de seguridad sobre el uso de nirmatrelvir o de ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh); por lo tanto, no se recomienda el uso de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PAXLOVID son comprimidos de nirmatrelvir coenvasados con comprimidos de ritonavir [véase *Presentación, conservación y manipulación (16)*].

- El nirmatrelvir se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados y de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Cada comprimido contiene 150 mg de nirmatrelvir.
- El ritonavir se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de color blanco o entre blanco y blanquecino identificados de forma única por el color, la forma y el grabado en bajo relieve. Cada comprimido contiene 100 mg de ritonavir.

4 CONTRAINDICACIONES

PAXLOVID está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica [NET] o síndrome de Stevens-Johnson) a sus principios activos (nirmatrelvir o ritonavir) o a cualquier otro componente del fármaco.

PAXLOVID está contraindicado con fármacos que son metabolizados principalmente por el CYP3A y para los que concentraciones elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales y con fármacos que son fuertes inductores de CYP3A donde concentraciones plasmáticas significativamente reducidas de nirmatrelvir o ritonavir pueden asociarse con el potencial de pérdida de respuesta virológica y posible

resistencia. Existen otros medicamentos para los que debe evitarse el uso concomitante con PAXLOVID o para los que se recomienda adaptar la dosis, interrumpirla o realizar un seguimiento terapéutico. Los medicamentos enumerados en esta sección son una guía y no se considera una lista exhaustiva de todos los medicamentos que puedan estar contraindicados con PAXLOVID. El proveedor de atención médica debe consultar otros recursos apropiados, como la información de prescripción del fármaco interactuante, para obtener toda la información sobre la dosis o la monitorización con el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A como PAXLOVID [véase *Interacciones farmacológicas (7.3)*]:

- Fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A para los que concentraciones elevadas se asocian a reacciones graves y/o potencialmente mortales [véase *Interacciones farmacológicas (7.3)*]:
 - Antagonista del adrenergico alfa 1: alfuzosina
 - Antianginosos: ranolazina
 - Antiarrítmicos: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
 - Antigota: colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática [véase la tabla 2, *Interacciones farmacológicas (7.3)*])
 - Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
 - Agentes para la hiperplasia prostática benigna: silodosina
 - Agentes cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
 - Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
 - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina (estos fármacos pueden suspenderse temporalmente para permitir el uso de PAXLOVID [véase la tabla 2, *Interacciones farmacológicas (7.3)*])
 - Inmunodepresores: voclosporina
 - Inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos: lomitapida
 - Medicamentos para la migraña: eletriptán, ubrogepant
 - Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides: finerenona
 - Antagonistas de opioides: naloxegol
 - Inhibidor de la PDE5: sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - Sedantes/hipnóticos: triazolam, midazolam oral
 - Agonista del receptor de serotonina 1A/antagonista del receptor de serotonina 2A: flibanserina
 - Antagonistas de los receptores de vasopresina: tolvaptán

- Los fármacos que son inductores potentes del CYP3A donde las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir o ritonavir se reduzcan significativamente pueden asociarse a la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y a una posible resistencia. PAXLOVID no puede iniciarse inmediatamente después de la discontinuación de cualquiera de los siguientes medicamentos debido a la compensación retardada del inductor del CYP3A recientemente discontinuado [véase *Interacciones farmacológicas (7.3)*]:
 - | • Fármacos contra el cáncer: apalutamida, enzalutamida
 - Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína
 - Antimicobacterianos: rifampicina, rifapentina
 - Potenciadores del regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor
 - Productos a base de plantas: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones farmacológicas

El inicio de PAXLOVID, que contiene ritonavir, un inhibidor potente del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben PAXLOVID puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A. Los medicamentos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones de PAXLOVID. Estas interacciones pueden ocasionar:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden dar lugar a eventos graves, potencialmente mortales o mortales por una mayor exposición de los medicamentos concomitantes.
- Pérdida del efecto terapéutico del PAXLOVID y posible desarrollo de resistencia viral.

Se han informado reacciones adversas graves, potencialmente mortales y/o mortales debido a interacciones farmacológicas en pacientes tratados con PAXLOVID. Los medicamentos concomitantes notificados con más frecuencia que provocaron reacciones adversas graves fueron los inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrólimus, ciclosporina), seguidos de los bloqueadores de los canales de calcio.

Antes de prescribir PAXLOVID, revise todos los medicamentos que toma el paciente para evaluar las posibles interacciones farmacológicas y determinar si los medicamentos concomitantes requieren una modificación de dosis, interrupción o monitorización adicional (por ejemplo, inhibidores de la calcineurina) [véase *Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)*]. Consulte la tabla 2 para conocer las interacciones farmacológicas clínicamente significativas, incluidos los fármacos contraindicados. Los medicamentos que aparecen en la tabla 2 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con PAXLOVID.

Considere el beneficio del tratamiento con PAXLOVID para reducir la probabilidad de hospitalización y muerte, y si el riesgo de posibles interacciones farmacológicas para un paciente individual puede manejarse adecuadamente [véase *Interacciones farmacológicas (7) y Estudios clínicos (14)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado casos de anafilaxia, reacciones cutáneas graves (incluida necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson) y otras reacciones de hipersensibilidad con PAXLOVID [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. Si aparecen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad significativa desde el punto de vista clínico o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de PAXLOVID e iniciar los medicamentos y/o los tratamientos de apoyo apropiados.

5.3 Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibían ritonavir. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar PAXLOVID a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis.

5.4 Riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento contra el VIH-1

Dado que el nirmatrelvir se administra conjuntamente 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 [véase *Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de PAXLOVID se basa en dos ensayos de fase 2/3 aleatorizados y controlados con placebo en sujetos adultos sintomáticos mayores de 18 años con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por análisis de laboratorio. Los sujetos de ambos estudios recibieron PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo cada 12 horas durante 5 días para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderada en los 5 días siguientes al inicio de los síntomas [véase *Estudios clínicos (14)*]:

- El ensayo C4671005 (EPIC-HR) reclutó a sujetos con alto riesgo de progresión a enfermedad grave.
- El ensayo C4671002 (EPIC-SR) reclutó a sujetos con riesgo estándar de progresión a enfermedad grave (sujetos no vacunados previamente con riesgo estándar o sujetos con esquema de vacunación completo con al menos 1 factor de riesgo de progresión a enfermedad grave).

Las reacciones adversas fueron las informadas mientras los sujetos tomaban el medicamento del estudio y hasta 28 días después de la última dosis del tratamiento del estudio.

En el ensayo C4671005 (EPIC-HR), 1,038 sujetos recibieron PAXLOVID y 1,053 sujetos recibieron el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia ≥ 1 % en el grupo de PAXLOVID y con una frecuencia mayor que en el grupo de placebo) fueron disgeusia (5 % y < 1 %, respectivamente) y diarrea (3 % y 2 %, respectivamente).

Entre los sujetos vacunados o no vacunados con riesgo estándar o con esquema de vacunación completo y con al menos 1 factor de riesgo de progresión a enfermedad grave en el ensayo C4671002 (EPIC-SR), 540 sujetos recibieron PAXLOVID y 528 sujetos recibieron el placebo. Las reacciones adversas observadas coincidieron con las observadas en EPIC-HR.

El ensayo C4671028 (EPIC-SRI) fue un ensayo de fase 1, abierto, que evaluó los efectos de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de PAXLOVID en participantes adultos no hospitalizados con COVID-19 e insuficiencia renal grave. En este ensayo se inscribieron 15 sujetos con insuficiencia renal grave, de los cuales 12 recibían hemodiálisis intermitente y 3 no recibían hemodiálisis. Los sujetos recibieron nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg una vez el día 1 seguido de nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg una vez al día los días 2 a 5. El perfil de seguridad de PAXLOVID en sujetos con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren hemodiálisis, fue coherente con el perfil de seguridad observado en los ensayos de fase 2/3 aleatorizados y controlados con placebo.

Experiencia de la autorización para uso de emergencia en sujetos con COVID-19

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de PAXLOVID como autorización para uso de emergencia.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad [véase *Advertencias y*

precauciones (5.2)]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson [véase Advertencias y precauciones (5.2)]

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza

Trastornos vasculares: hipertensión

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que PAXLOVID afecte a otros medicamentos

PAXLOVID (nirmatrelvir coenvasado con ritonavir) es un inhibidor potente del CYP3A, y un inhibidor del CYP2D6, de la P-gp y del OATP1B1. La administración conjunta de PAXLOVID con fármacos que son metabolizados principalmente por el CYP3A y el CYP2D6 o que son transportados por la P-gp o el OATP1B1 puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos y aumentar el riesgo de eventos adversos. Está contraindicada la coadministración de PAXLOVID con fármacos altamente dependientes del CYP3A para su depuración y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a eventos graves y/o potencialmente mortales [véase Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.3) Tabla 2]. La coadministración con otros sustratos del CYP3A puede requerir una modificación de la dosis o monitorización adicional, como se indica en la tabla 2.

7.2 Posibilidad de que otros medicamentos afecten a PAXLOVID

El nirmatrelvir y el ritonavir son sustratos del CYP3A; por lo tanto, los fármacos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir, y reducir el efecto terapéutico de PAXLOVID [véase Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.3) Tabla 2].

7.3 Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

En la tabla 2 se ofrece un listado de las interacciones farmacológicas clínicamente significativas, incluidos los fármacos contraindicados [véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)]. Los medicamentos que aparecen en la tabla 2 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con PAXLOVID. El proveedor de atención médica debe consultar otros recursos apropiados, como la información de prescripción del medicamento interactuante, para obtener toda la información sobre la dosis o la monitorización con el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A como el ritonavir.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenorreceptor alfa 1	alfuzosina	↑ alfuzosina	Coadministración contraindicada debido a posible hipotensión [véase Contraindicaciones (4)].
Antagonista del adrenorreceptor alfa 1	tamsulosina	↑ tamsulosina	Evitar el uso concomitante con PAXLOVID.
Antianginoso	ranolazina	↑ ranolazina	Coadministración contraindicada debido al potencial de efectos graves y/o reacciones potencialmente mortales [véase Contraindicaciones (4)]

Antiarrítmicos	amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmico	Coadministración contraindicada debido al potencial de arritmias cardíacas [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antiarrítmicos	lidocaína (sistémica), disopiramida	↑ antiarrítmico	Se justifica la precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos si está disponible.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Medicamentos contra el cáncer	apalutamida, enzalutamida	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y a posibles resistencias [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Medicamentos contra el cáncer	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastina, vincristina	↑ medicamentos contra el cáncer	Evitar la coadministración de encorafenib o ivosidenib debido al riesgo potencial de eventos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Evitar el uso de neratinib, venetoclax o ibrutinib. La administración conjunta de vincristina y vinblastina puede provocar efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes. Para obtener más información, consulte la información de prescripción específica de cada medicamento contra el cáncer.
Anticoagulantes	warfarina rivaroxabán dabigatrán ^a apixabán	↑↓ warfarina ↑ rivaroxabán ↑ dabigatrán ↑ apixabán	Monitorear rigurosamente el índice internacional normalizado (INR) si es necesaria la coadministración con warfarina. Mayor riesgo de sangrado con rivaroxabán. Evitar el uso concomitante. Mayor riesgo de sangrado con dabigatrán. Dependiendo de la indicación de dabigatrán y de la función renal, reducir la dosis de dabigatrán o evitar el uso concomitante. Consultar la información de prescripción del fármaco dabigatrán para obtener más información. La combinación de inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes del CYP3A aumenta los niveles sanguíneos de apixabán e incrementa el riesgo de sangrado. Las recomendaciones de dosis para la coadministración de apixabán con

			PAXLOVID dependen de la dosis de apixabán. Consultar la información de prescripción del fármaco apixabán para obtener más información.
Anticonvulsivos	carbamazepina ^a , fenobarbital, primidona, fenitoína	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y posibles resistencias [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Anticonvulsivos	clonazepam	↑ anticonvulsivo	Puede ser necesaria una disminución de la dosis de clonazepam cuando se coadministra con PAXLOVID y se recomienda el monitoreo clínico.

Tabla 2 Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antidepresivos	bupropión trazodona	↓ bupropión y metabolito activo hidroxibupropión ↑ trazodona	Monitorear si hay una respuesta clínica adecuada al bupropión. Se han observado reacciones adversas de náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la administración conjunta de trazodona y ritonavir. Debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Consultar la información de prescripción del fármaco trazodona para obtener más información.
Antifúngicos	voriconazol ketoconazol, sulfato de isavuconazonio, itraconazol ^a	↓ voriconazol ↑ ketoconazol ↑ sulfato de isavuconazonio ↑ itraconazol ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Evitar el uso concomitante de voriconazol. Consultar la información de prescripción de los fármacos ketoconazol, sulfato de isavuconazonio e itraconazol para obtener más información. No es necesario reducir la dosis de nirmatrelvir/ritonavir.
Antigota	colchicina	↑ colchicina	Coadministración contraindicada debido al potencial de efectos graves y/o reacciones potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal o hepática [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Inhibidores de la proteasa contra el VIH	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inhibidor de la proteasa	Para obtener más información, consulte la información de prescripción de los respectivos inhibidores de la proteasa. Los pacientes en tratamiento antirretrovírico con ritonavir o con cobicistat deben continuar su tratamiento según las indicaciones. Monitorear si aumentan los efectos adversos del PAXLOVID o de los inhibidores de la proteasa.
Antirretrovíricos	efavirenz, maraviroc, nevirapina, zidovudina, bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ emtricitabina ↑ tenofovir	Para obtener más información, consulte la información de prescripción del fármaco individual para el bloqueador de los canales de calcio para obtener más información.
Antiinfeccioso	claritromicina, eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Consultar la información de prescripción respectiva para la modificación de la dosis de antiinfecciosos.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antimicobacteriano	rifampicina, rifapentina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y a una posible resistencia. Deben considerarse fármacos antimicobacterianos alternativos como la rifabutina [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antimicobacteriano	bedaquilina rifabutina	↑ bedaquilina ↑ rifabutina	Consultar la etiqueta del fármaco bedaquilina para obtener más información. Consultar la etiqueta del fármaco rifabutina para obtener más información sobre la reducción de la dosis de rifabutina.
Antipsicóticos	lurasidona, pimozida	↑ lurasidona ↑ pimozida	Coadministración contraindicada debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antipsicóticos	Quetiapina	↑ quetiapina	Si es necesaria la coadministración, se debe reducir la dosis de quetiapina y monitorear las reacciones adversas asociadas a la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para obtener recomendaciones.

	clozapina	↑ clozapina	Si es necesaria la coadministración, se debe considerar la reducción de la dosis de clozapina y monitorear si se presentan reacciones adversas.
Agentes para la hiperplasia prostática benigna	silodosina	↑ silodosina	Coadministración contraindicada debido al potencial de hipotensión postural [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Bloqueadores de los canales de calcio	amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo	↑ bloqueador de los canales de calcio	Se recomienda precaución y un seguimiento clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de estos fármacos cuando se coadministran con PAXLOVID. Si se coadministra, consulte la información de prescripción del fármaco individual para el bloqueador de los canales de calcio para obtener más información.
Glucósidos cardíacos	digoxina	↑ digoxina	Debe tenerse precaución al coadministrar PAXLOVID con digoxina y se deben monitorear adecuadamente los niveles séricos de digoxina. Consultar la información de prescripción del fármaco digoxina para obtener más información.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Agentes cardiovasculares	eplerenona	↑ eplerenona	La administración conjunta con eplerenona está contraindicada debido al potencial de hiperpotasemia [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
	ivabradina	↑ ivabradina	La administración conjunta con ivabradina está contraindicada debido al potencial de bradicardia o alteraciones de la conducción [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Agentes cardiovasculares	aliskiren ticagrelor vorapaxar clopidogrel cilostazol mavacamten	↑ aliskiren ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar ↓ metabolito activo del clopidogrel ↑ cilostazol ↑ mavacamten	Evitar el uso concomitante con PAXLOVID. Se recomienda modificar la dosis de cilostazol. Consulte la información de prescripción de cilostazol para obtener más información. La administración conjunta con mavacamten puede aumentar la concentración plasmática del mavacamten e incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Suspender la administración de mavacamten durante la duración del tratamiento con PAXLOVID. La reanudación de la administración de mavacamten dentro de los 5 días posteriores a la finalización del tratamiento con PAXLOVID puede dar lugar a una mayor exposición del mavacamten. Consulte la información de prescripción de mavacamten para obtener más información.
Corticosteroides metabolizados principalmente por el CYP3A	betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triamcinolona	↑ corticosteroide	La coadministración con corticosteroides (todas las vías de administración) cuya exposición aumenta significativamente por inhibidores potentes del CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Sin embargo, el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal asociado al uso a corto plazo de un inhibidor potente del CYP3A es bajo. Deben considerarse corticosteroides alternativos, como la beclometasona, la prednisona y la prednisolona.
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y a una posible resistencia [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística	ivacaftor elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor tezacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor ↑ tezacaftor/ivacaftor	Reducir la dosis cuando se coadministre con PAXLOVID. Consultar la información de prescripción de cada fármaco para obtener más información.
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	saxagliptina	↑ saxagliptina	Se recomienda modificar la dosis de saxagliptina. Consultar la información de prescripción del fármaco saxagliptina para obtener más información.
Antagonistas de los receptores de la endotelina	bosentán	↑ bosentán ↓ nirmatrelvir/ritonavir	Suspender el uso de bosentán al menos 36 horas antes del inicio de PAXLOVID. Consultar la información de prescripción del fármaco bosentán para obtener más información.
Derivados ergóticos	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ dihidroergotamina ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	Coadministración contraindicada debido al potencial de toxicidad por ergotismo agudo caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluido el sistema nervioso central [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	elbasvir/grazoprevir glecaprevir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir y dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ antiviral	El aumento de las concentraciones de grazoprevir puede generar elevaciones de la alanina transaminasa (ALT). Evitar el uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con PAXLOVID. Consultar la etiqueta de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir para obtener más información. Consultar la etiqueta de sofosbuvir/velpatasvir y voxilaprevir para obtener más información. Los pacientes con tratamiento contra el VHC que contengan ritonavir deben continuar su tratamiento según lo indicado. Monitorear el aumento de los efectos adversos de PAXLOVID o de los medicamentos contra el VHC con el uso concomitante.
Productos a base de plantas	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y a posibles resistencias [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina	Coadministración contraindicada debido al potencial de miopatía incluida rhabdomiólisis [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>]. Si el tratamiento con PAXLOVID se considera médicamente necesario, se debe interrumpir el uso de lovastatina y simvastatina al menos 12 horas antes del inicio de PAXLOVID, durante los 5 días del tratamiento con PAXLOVID, y durante 5 días después de terminar PAXLOVID.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	atorvastatina	↑ atorvastatina	Considerar la interrupción temporal de la atorvastatina durante el tratamiento con PAXLOVID. No es necesario suspender la administración de atorvastatina antes o después de completar el tratamiento con PAXLOVID.
Anticonceptivo hormonal	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 5 días de tratamiento con PAXLOVID y hasta un ciclo menstrual después de suspender PAXLOVID.
Inmunodepresores	voclosporina	↑ voclosporina	Coadministración contraindicada debido al potencial de nefrotoxicidad aguda y/o crónica [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Inmunodepresores	inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrólimus mTOR: inhibidores de: everolimus, sirolimus	↑ ciclosporina ↑ tacrólimus ↑ everolimus ↑ sirolimus	Evitar el uso concomitante de inhibidores de la calcineurina con PAXLOVID cuando no sea factible monitorear rigurosamente las concentraciones de inmunodepresores. Si se coadministra, se recomienda modificar la dosis del inmunodepresor y realizar un seguimiento riguroso y regular de las concentraciones del inmunodepresor y de las reacciones adversas durante el tratamiento con PAXLOVID y después de este. Obtener el asesoramiento de un especialista para gestionar adecuadamente la complejidad de esta coadministración [véase <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]. Evitar el uso concomitante de everolimus y sirolimus y PAXLOVID. Consultar la información de prescripción de cada fármaco inmunodepresor para obtener más información.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Inhibidores de la Janus quinasa (JAK)	tofacitinib upadacitinib	↑ tofacitinib ↑ upadacitinib	Se recomienda modificar la dosis de tofacitinib. Consultar la información de prescripción del fármaco tofacitinib para obtener más información. Las recomendaciones de dosis para la coadministración de upadacitinib con PAXLOVID dependen de la indicación de upadacitinib. Consultar la etiqueta del fármaco upadacitinib para obtener más información.
Agonista beta-adrenérgico de acción prolongada	salmeterol	↑ salmeterol	Evitar el uso concomitante con PAXLOVID. La combinación puede provocar un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, incluidas prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP)	lomitapida	↑ lomitapida	Coadministración contraindicada debido al potencial de hepatotoxicidad y reacciones adversas gastrointestinales [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Medicamentos para la migraña	eletriptán ubrogepant	↑ eletriptán ↑ ubrogepant	La coadministración de eletriptán durante al menos las 72 horas posteriores a la administración de PAXLOVID está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas graves incluidos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>]. La administración conjunta de ubrogepant con PAXLOVID está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas graves [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Medicamentos para la migraña	rimegepant	↑ rimegepant	Evitar el uso concomitante con PAXLOVID.
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	finerenona	↑ finerenona	Coadministración contraindicada debido al potencial de reacciones adversas graves incluidas hiperpotasemia, hipotensión e hiponatremia [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antagonistas de los receptores muscarínicos	darifenacina	↑ darifenacina	La dosis diaria de darifenacina no debe superar los 7.5 mg cuando se coadministra con PAXLOVID. Consultar la información de prescripción del fármaco darifenacina para obtener más información

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Analgésicos narcóticos	fentanilo, hidrocodona, oxicodona, meperidina ↓ metadona	↑ fentanilo ↑ hidrocodona ↑ oxicodona ↑ meperidina ↓ metadona	Se recomienda una monitorización minuciosa de los efectos terapéuticos y adversos (incluida la depresión respiratoria potencialmente mortal) cuando se administre concomitantemente fentanilo, hidrocodona, oxicodona o meperidina con PAXLOVID. Si es necesario el uso concomitante con PAXLOVID, se debe considerar una reducción de la dosis del analgésico narcótico y monitorear rigurosamente a los pacientes a intervalos frecuentes. Consultar la información de prescripción del fármaco individual para obtener más información. Monitorear rigurosamente a los pacientes que toman metadona para detectar signos de efectos de abstinencia y modificar la dosis de metadona en consecuencia
Agentes neuropsiquiátricos	suvorexant aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona, pimavanserina	↑ suvorexant ↑ aripiprazol ↑ brexpiprazol ↑ cariprazina ↑ iloperidona ↑ lumateperona ↑ pimavanserina	Evitar el uso concomitante de suvorexant con PAXLOVID. Se recomienda modificar la dosis de aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona y pimavanserina. Consultar la información de prescripción del fármaco individual para obtener más información.
Analgésico no opioide (bloqueador selectivo de los canales de sodio Nav1.8)	suzetrigina	suzetrigina y el metabolito activo M6-SUZ	La coadministración está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales asociadas a la suzetrigina [véase Contraindicaciones (4)].
Antagonistas de opioides	naloxegol	↑ naloxegol	Coadministración contraindicada debido a la posibilidad de síntomas de abstinencia de opioides [véase Contraindicaciones (4)].
Agentes para la hipertensión pulmonar (inhibidores de la PDE5)	sildenafil (Revatio®)	↑ sildenafil	La administración conjunta de sildenafil con PAXLOVID está contraindicada en caso de hipertensión pulmonar debido a la posibilidad de que se produzcan eventos adversos asociados al sildenafil, incluidas anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope [véase Contraindicaciones (4)].

Agentes para la hipertensión pulmonar (inhibidores de la PDE5)	tadalafilo (Adcirca®)	↑ tadalafilo	Evitar el uso concomitante de tadalafilo con PAXLOVID para la hipertensión pulmonar.
Agentes para la hipertensión pulmonar (estimuladores de las sGC)	riociguat	↑ riociguat	Se recomienda ajustar la dosis de riociguat cuando se utilice para la hipertensión pulmonar. Consultar la etiqueta del fármaco riociguat para obtener más información.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Agentes para la disfunción eréctil (inhibidores de la PDE5)	avanafilo sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	↑ avanafilo ↑ sildenafil ↑ tadalafilo ↑ vardenafilo	No utilizar PAXLOVID con avanafilo porque no se ha determinado un régimen de dosis de avanafilo seguro y eficaz. Se recomienda modificar la dosis para el uso de sildenafil, tadalafilo o vardenafilo con PAXLOVID cuando se utiliza para la disfunción eréctil. Consultar la información de prescripción del fármaco individual para obtener más información.
Sedantes/hipnóticos	triazolam, midazolam oral ^a	↑ triazolam ↑ midazolam	Coadministración contraindicada debido al potencial de sedación extrema y depresión respiratoria [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Sedantes/hipnóticos	bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem midazolam (administrado por vía parenteral)	↑ sedante/hipnótico ↑ midazolam	Puede ser necesaria una disminución de la dosis de estos fármacos cuando se coadministran con PAXLOVID y la monitorización de los eventos adversos. La administración conjunta de midazolam (parenteral) debe realizarse en un entorno que garantice una rigurosa monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Debe considerarse la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. Consultar la información de prescripción del fármaco individual para obtener más información.
Agonista del receptor de serotonina 1A/antagonista del receptor de serotonina 2A	flibanserina	↑ flibanserina	Coadministración contraindicada debido al potencial de hipotensión, síncope y depresión del SNC [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Antagonistas de los receptores de vasopresina	tolvaptán	↑ tolvaptán	Coadministración contraindicada debido al potencial de deshidratación, hipovolemia e hiperpotasemia [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
---	-----------	-------------	---

a. Ver Farmacocinética, Estudios clínicos de interacciones farmacológicas (12.3).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles sobre el uso del nirmatrelvir durante el embarazo son insuficientes para evaluar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Los estudios observacionales publicados sobre el uso de ritonavir en mujeres embarazadas no han identificado un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes. Los estudios publicados con ritonavir son insuficientes para identificar un riesgo de aborto espontáneo asociado al fármaco (*véase Datos*). Existen riesgos maternos y fetales asociados a la COVID-19 no tratada durante el embarazo (*véase Consideraciones clínicas*).

En un estudio de desarrollo embrionofetal con nirmatrelvir, se observaron pesos corporales fetales reducidos después de la administración oral de nirmatrelvir a conejas preñadas a exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 11 veces superiores a la exposición clínica con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. No se observaron otros resultados adversos en el desarrollo en estudios de reproducción animal con nirmatrelvir a exposiciones sistémicas (ABC) mayores o iguales a 3 veces la exposición clínica con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos (*véase Datos*).

En los estudios de desarrollo embrionofetal con ritonavir, no se observaron pruebas de desenlaces adversos en el desarrollo después de la administración por vía oral de ritonavir a ratas y conejas preñadas a exposiciones sistémicas (ABC) 5 (ratas) u 8 (conejas) veces superiores a la exposición clínica con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos (*véase Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionofetal asociado a la enfermedad

La COVID-19 en el embarazo se asocia a resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, rotura prematura de bolsa, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos en humanos

Ritonavir

Basándose en informes prospectivos al registro de embarazos de nacidos vivos durante los que se administraron antirretrovirales, después de la exposición a tratamientos con ritonavir (incluidos más de 3,500 nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y más de 3,500 nacidos vivos expuestos en el segundo y tercer trimestres), no hubo diferencias en la tasa de defectos congénitos globales para el ritonavir en comparación con la tasa de defectos congénitos de fondo del 2.7 % en la población de referencia estadounidense del Programa de Defectos Congénitos de la Zona Metropolitana de Atlanta (MACDP). La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 2.4 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1.9 %, 2.9 %] después de la exposición en el primer trimestre a tratamientos con ritonavir y del 2.9 % (IC 95 %: 2.4 %, 3.5 %) después de la exposición en el segundo y tercer trimestre a tratamientos con ritonavir. Aunque la transferencia placentaria de ritonavir y las concentraciones fetales de ritonavir suelen ser bajas, se han observado niveles detectables en muestras de sangre del cordón umbilical y en el pelo de los neonatos.

Datos en animales

Nirmatrelvir

Se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo embriofetal (EFD) en ratas y conejas preñadas a las que se administraron dosis por vía oral de nirmatrelvir de hasta 1,000 mg/kg/día durante la organogénesis [en los días de gestación (DG) 6 a 17 en ratas y 7 a 19 en conejas]. No se observaron efectos biológicamente significativos sobre el desarrollo en el estudio de EFD en ratas. Con la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día, la exposición sistémica al nirmatrelvir (ABC₂₄) en ratas fue aproximadamente 9 veces superior a las exposiciones clínicas con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. En el estudio de EFD en conejas, se observaron pesos corporales fetales inferiores (disminución del 9 %) con 1,000 mg/kg/día en ausencia de hallazgos significativos de toxicidad materna. Con 1,000 mg/kg/día, la exposición sistémica (ABC₂₄) en conejas fue aproximadamente 11 veces superior a las exposiciones clínicas con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. No se observaron otras toxicidades significativas para el desarrollo (malformaciones y letalidad embriofetal) hasta la dosis más alta probada de 1,000 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre el desarrollo en conejas con 300 mg/kg/día, lo que dio lugar a una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 3 veces superior a las exposiciones clínicas con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. Un estudio de desarrollo pre y postnatal (PPND) en ratas preñadas a las que se administraron dosis por vía oral de nirmatrelvir de hasta 1,000 mg/kg/día desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia (DL) 20 no mostró hallazgos adversos. Aunque no se observaron diferencias en el peso corporal al nacer cuando se compararon las crías nacidas de animales tratados con nirmatrelvir frente a los de control, se observó una disminución del peso corporal de las crías en el día postnatal (DPN) 17 (disminución del 8 %) y en el DPN 21 (disminución de hasta el 7 %) en ausencia de toxicidad materna. No se observaron diferencias significativas en el peso corporal de las crías entre el DPN 28 y el DPN 56. La exposición sistémica materna (ABC₂₄) con 1,000 mg/kg/día fue aproximadamente 9 veces superior a las exposiciones clínicas con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. No se observaron cambios en el peso corporal de las crías con 300 mg/kg/día, donde la exposición sistémica materna (ABC₂₄) fue aproximadamente 6 veces superior a las exposiciones clínicas con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos.

Ritonavir

El ritonavir se administró por vía oral a ratas preñadas (0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y a conejas (0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los DG 6 a 17 en las ratas y en los DG 6 a 19 en las conejas). No se observaron pruebas de teratogenicidad debida al ritonavir en ratas y conejas con exposiciones sistémicas

(ABC) 5 (ratas) u 8 (conejas) veces superiores a la exposición con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. Se observó un aumento de la incidencia de reabsorciones tempranas, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo, así como una disminución del peso corporal fetal en ratas en presencia de toxicidad materna, con exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 10 veces superiores a la exposición con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. En conejas, se observaron reabsorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal con dosis tóxicas para la madre, con exposiciones sistémicas superiores a 8 veces la exposición con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. En un estudio de PPND en ratas, la administración de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día de ritonavir desde el DG 6 hasta el DPN 20 no produjo toxicidad en el desarrollo, con exposiciones sistémicas de ritonavir superiores a 10 veces la exposición con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

El nirmatrelvir y el ritonavir están presentes en la leche materna humana en pequeñas cantidades (menos del 2 %). En un estudio clínico de lactancia realizado en 8 mujeres lactantes, se estimó que el nirmatrelvir y el ritonavir estaban presentes en la leche humana con una dosis diaria infantil media normalizada en función del peso de 0.16 mg/kg/día (1.8 % de la dosis diaria ajustada al peso materno) y 0.006 mg/kg/día (0.2 % de la dosis diaria ajustada al peso materno), respectivamente (*véase Datos*).

No se dispone de datos sobre los efectos del nirmatrelvir o del ritonavir en el lactante o en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de PAXLOVID y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante causado por PAXLOVID o la afección materna subyacente. Las personas en periodo de lactancia con COVID-19 deben seguir las prácticas de acuerdo con las directrices clínicas para evitar la exposición del lactante a la COVID-19.

Datos

En un estudio de farmacocinética clínica, 8 mujeres lactantes sanas que llevaban al menos 12 semanas después del parto recibieron 3 dosis de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir por vía oral cada 12 horas (dosis en estado estacionario). La cantidad media diaria de nirmatrelvir y ritonavir recuperada en la leche materna fue de 0.752 mg y 0.027 mg, respectivamente, lo que representa el 0.13 % y el 0.014 % de las dosis maternas diarias administradas correspondientes (sin ajustar por peso). La dosis diaria estimada para lactantes (suponiendo un consumo promedio de leche de 150 ml/kg/día), fue de 0.16 mg/kg/día y 0.006 mg/kg/día, el 1.8 % y el 0.2 % de la dosis materna, respectivamente, para el nirmatrelvir y el ritonavir.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

El uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Aconseje a las pacientes que utilicen anticonceptivos hormonales combinados que utilicen un método anticonceptivo alternativo eficaz o un método anticonceptivo de barrera adicional [*véase Interacciones farmacológicas (7.3)*].

8.4 Uso en pacientes pediátricos

No se ha determinado la dosis óptima de PAXLOVID en pacientes pediátricos.

8.5 Uso en pacientes ancianos

Los estudios clínicos de PAXLOVID incluyen sujetos de 65 años o más y sus datos contribuyen a la evaluación global de la seguridad y la eficacia [véase *Reacciones adversas (6.1)* y *Estudios clínicos (14.1)*]. Del número total de sujetos del conjunto de datos integrado formado por EPIC-HR y EPIC-SR que fueron aleatorizados y recibieron PAXLOVID (N = 1,578), 165 (10 %) tenían 65 años o más y 39 (2 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad entre estos sujetos y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en la seguridad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos.

8.6 Insuficiencia renal

La insuficiencia renal aumenta la exposición al nirmatrelvir, lo que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas al PAXLOVID. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min). Se debe reducir la dosis de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min). Se debe reducir la dosis de PAXLOVID y la frecuencia de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis. En los días en que los pacientes se someten a hemodiálisis, la dosis de PAXLOVID debe administrarse después de la hemodiálisis [véase *Dosis y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. *Las recetas deben especificar la dosis numérica de cada principio activo de PAXLOVID.* Los proveedores deben informar a los pacientes sobre las instrucciones de dosis en casos de insuficiencia renal [véase *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda modificar la dosis de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala de Child-Pugh) o moderada (clase B de la escala de Child-Pugh). No se dispone de datos farmacocinéticos ni de seguridad sobre el uso de nirmatrelvir o ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), por lo tanto, no se recomienda el uso de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh) [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

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

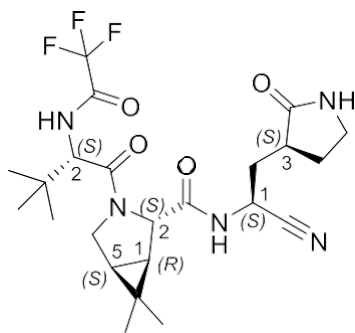
11 DESCRIPCIÓN

PAXLOVID viene en forma de comprimidos de nirmatrelvir coenvasados con comprimidos de ritonavir. El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal (M^{pro}) del SARS-CoV-2, y el ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 e inhibidor del CYP3A.

Nirmatrelvir

El nombre químico del principio activo del nirmatrelvir es (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil)-6,6-dimetil-3-

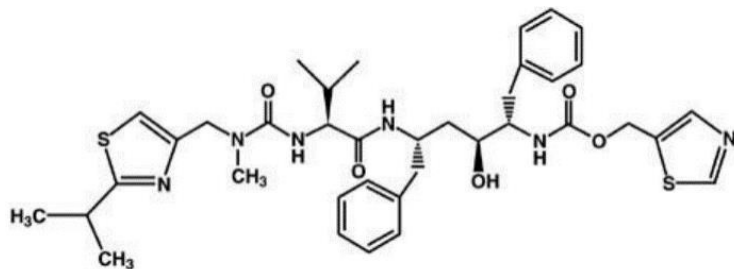
Azabicyclo [3.1.0]hexano-2-carboxamida]. Tiene una fórmula molecular de $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ y un peso molecular de 499.54. El nirmatrelvir tiene la siguiente fórmula estructural:



El nirmatrelvir se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata. Cada comprimido contiene 150 mg de nirmatrelvir con los siguientes principios inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y estearil fumarato sódico. Los ingredientes de la película de recubrimiento son los siguientes: hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Ritonavir

El ritonavir se designa químicamente como ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, éster 5-tiazolilmetil, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Su fórmula molecular es $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, y su peso molecular es 720.95. El ritonavir tiene la siguiente fórmula estructural:



El ritonavir se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 100 mg de ritonavir con los siguientes principios inactivos: fosfato cálcico dibásico anhidro, dióxido de silicio coloidal, copovidona, estearil fumarato sódico y monolaurato de sorbitán. La película de recubrimiento puede incluir los siguientes ingredientes: sílice coloidal anhidra, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato 80, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El nirmatrelvir es un medicamento antiviral contra el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) [véase *Microbiología (12.4)*].

El ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1, pero no es activo contra el M^{pro} del SARS-CoV-2. El ritonavir inhibe el metabolismo del nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

A 3 veces la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en estado estacionario con la dosis recomendada, el nirmatrelvir no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir fue similar en sujetos sanos y en sujetos con COVID-19 de leve a moderada.

El ABC del nirmatrelvir aumentó de forma menos que proporcional a la dosis en un intervalo de dosis única de 250 mg a 750 mg (de 0.83 a 2.5 veces la dosis aprobada recomendada) y de dosis múltiple de 75 mg a 500 mg (de 0.25 a 1.67 veces la dosis aprobada recomendada), cuando se administró en combinación con 100 mg de ritonavir.

El estado estacionario del nirmatrelvir se alcanzó el día 2 después de la administración de la dosis recomendada aprobada y la tasa de acumulación media fue de aproximadamente 2 veces.

Las propiedades farmacocinéticas del nirmatrelvir/ritonavir se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Propiedades farmacocinéticas del nirmatrelvir y el ritonavir en sujetos sanos

	Nirmatrelvir (cuando se administra con ritonavir)	Ritonavir
Absorción		
$T_{m\acute{a}x}$. (hr), mediana	3.00 ^a	3.98 ^a
Efecto alimentario	Los cocientes prueba/referencia (alimentado/en ayunas) de las medias geométricas ajustadas (IC del 90 %) ABC_{inf} . y $C_{m\acute{a}x}$. para el nirmatrelvir fueron 119.67 (108.75, 131.68) y 161.01 (139.05, 186.44), respectivamente ^b	
Distribución		
% unido a proteínas plasmáticas humanas	69 %	98-99 %
Relación sangre/plasma	0.60	0.14 ^d
V_z/F (L), media	104.7 ^c	112.4 ^c
Eliminación		
Principal vía de eliminación	Eliminación renal	Metabolismo hepático
Semivida ($T_{1/2}$) (hr), media	6.05 ^a	6.15 ^a
Depuración oral (CL/F) (l/h), media	8.99 ^c	13.92 ^c
Metabolismo		
Vías metabólicas	El nirmatrelvir es un sustrato del CYP3A, pero, cuando se dosifica con ritonavir, la depuración metabólica es mínima.	CYP3A mayor, CYP2D6 menor

Excreción		
% de material relacionado con los fármacos en las heces	35.3 % ^e	86.4 % ^f
% de la dosis excretada como total (fármaco inalterado) en las heces	27.5 % ^e	33.8 % ^f
% de material relacionado con los fármacos en la orina	49.6 % ^e	11.3 % ^f
% de la dosis excretada como total (fármaco inalterado) en orina	55.0 % ^e	3.5 % ^f

Abreviaturas: CL/F = depuración aparente; h = hora; l/h = litros por hora; T_½ = semivida de eliminación terminal; T_{máx.} = tiempo para alcanzar la C_{máx.}; V_z/F = volumen aparente de distribución.

- Representa los datos después de una dosis única de 300 mg de nirmatrelvir (formulación en 2 comprimidos de 150 mg) administrados junto con 100 mg de ritonavir en comprimido en sujetos sanos.
- Después de una dosis oral única de nirmatrelvir, 300 mg, potenciada con ritonavir, 100 mg, a las -12 horas, 0 horas y 12 horas, administrada en condiciones de alimentación (comida rica en grasas y calorías) o ayuno.
- 300 mg de nirmatrelvir (formulación en suspensión oral) coadministrados con 100 mg de ritonavir (formulación en comprimidos) dos veces al día durante 3 días.
- Proporción de glóbulos rojos por plasma.
- Determinado por análisis de ¹⁹F-NMR después de 300 mg de suspensión oral de nirmatrelvir administrada a las 0 horas potenciada con 100 mg de ritonavir a las -12 horas, 0 horas, 12 horas y 24 horas.
- Determinado por análisis de ¹⁴C después de 600 mg de solución oral de ¹⁴C-ritonavir (6 veces la dosis aprobada de ritonavir).

Los parámetros de exposición al nirmatrelvir previstos para el día 5 en sujetos adultos con COVID-19 de leve a moderada que fueron tratados con PAXLOVID en EPIC-HR se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Parámetros de exposición al nirmatrelvir previstos para el día 5 después de la administración de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dos veces al día en sujetos con COVID-19 leve a moderada

Parámetro farmacocinético (unidades)^a	Nirmatrelvir^b
C _{máx.} (µg/ml)	3.29 (1.93, 5.40)
ABC _{tau} (µg*hr/ml) ^c	28.3 (12.5, 52.5)
C _{mín.} (µg/ml)	1.40 (0.48, 3.45)

Abreviaturas: C_{máx.} = concentración máxima prevista; C_{mín.} = concentración mínima prevista.

- Datos presentados como media geométrica (percentil 10 y 90).
- Basado en 1,017 sujetos con sus parámetros FC post hoc.
- ABC_{tau} = área prevista bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 12 horas para una dosificación de dos veces al día.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del nirmatrelvir después de la administración de una comida rica en grasas (800-1,000 calorías; 50 % de grasa) a sujetos sanos.

Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del nirmatrelvir en función de la edad (de 18 a 86 años), el sexo ni la raza/etnia.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia renal

Se determinó la farmacocinética del nirmatrelvir en sujetos con insuficiencia renal después de la administración de una dosis por vía oral única de nirmatrelvir 100 mg (0.33 veces la dosis recomendada aprobada) coadministrada con ritonavir, 100 mg. En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC del nirmatrelvir en sujetos con insuficiencia renal leve fue un 30 % y un 24 % mayor, en sujetos con insuficiencia renal moderada fue un 38 % y un 87 % mayor, y en sujetos con insuficiencia renal grave fue un 48 % y un 204 % mayor, respectivamente.

Se evaluó la farmacocinética del nirmatrelvir en sujetos con COVID-19 de leve a moderada e insuficiencia renal grave ($TFGe < 30$ ml/min) que requerían hemodiálisis intermitente ($n = 12$) o que no requerían hemodiálisis ($n = 2$) después de la administración de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez el día 1 seguida de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez al día los días 2 a 5 para un total de 5 dosis.

La administración de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez el día 1 seguida de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez al día los días 2 a 5 en sujetos con insuficiencia renal grave, que requerían hemodiálisis intermitente o que no requerían hemodiálisis dio lugar a exposiciones comparables el día 1 y en estado estacionario (ABC_{0-24} y $C_{m\acute{a}x.}$) en comparación con las observadas en sujetos con función renal normal que recibieron 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir dos veces al día durante 5 días. Durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas, aproximadamente el 6.9 % de la dosis de nirmatrelvir se eliminó a través de la diálisis. La depuración en la hemodiálisis fue de 1.83 l/h.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del nirmatrelvir fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala de Child-Pugh) en comparación con sujetos sanos después de la administración de una dosis oral única de nirmatrelvir, 100 mg, (0.33 veces la dosis recomendada aprobada) coadministrada con ritonavir, 100 mg. No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh) en la farmacocinética de nirmatrelvir o ritonavir.

Estudios clínicos de interacciones farmacológicas

En la tabla 5, se describe el efecto de otros fármacos sobre la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC del nirmatrelvir.

Tabla 5: Efecto de otros fármacos sobre los parámetros farmacocinéticos del nirmatrelvir

Fármaco coadministrado	Dosis (esquema)		N	Relación porcentual (en combinación con el fármaco coadministrado/solo) de los parámetros farmacocinéticos del nirmatrelvir (IC del 90 %); Sin efecto = 100	
	Fármaco coadministrado	Nirmatrelvir/ritonavir		$C_{m\acute{a}x.}$	ABC ^a
Carbamazepina ^b	300 mg dos veces al día (16 dosis)	300 mg/100 mg una vez al día (2 dosis)	10	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
Itraconazol	200 mg una vez al día (8 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

Abreviaturas: ABC = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; ABC_{inf.} = área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolado a tiempo infinito; ABC_{tau} = área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo tau (τ), el intervalo de dosificación.

IC = intervalo de confianza; C_{máx.} = concentraciones plasmáticas máximas observadas.

- Para la carbamazepina, ABC = ABC_{inf.}; para el itraconazol, ABC = ABC_{tau}.
- Carbamazepina titulada hasta 300 mg dos veces al día del día 8 al día 15 (por ejemplo, 100 mg dos veces al día del día 1 al día 3 y 200 mg dos veces al día del día 4 al día 7).

En la tabla 6 se describe el efecto del nirmatrelvir/ritonavir sobre la C_{máx.} y ABC_{inf.} de otros fármacos.

Tabla 6: Efecto del nirmatrelvir/ritonavir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Fármaco coadministrado	Dosis (esquema)		N	Relación porcentual de prueba/referencia de medias geométricas (IC del 90 %); Sin efecto = 100	
	Fármaco coadministrado	Nirmatrelvir/Ritonavir		C _{máx.}	ABC _{inf.}
Midazolam ^a	2 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (9 dosis)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
Dabigatrán ^a	75 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (4 dosis)	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)
Rosuvastatina ^a	10 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (3 dosis)	12	212.44 (174.31, 258.90)	131.18 (115.89, 148.48)

Abreviaturas: ABC_{inf.} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolada a tiempo infinito;

IC = intervalo de confianza; C_{máx.} = concentraciones plasmáticas máximas observadas; CYP3A4 = citocromo P450 3A4;

OATP1B1 = polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1; P-gp = p-glicoproteína.

- Para el midazolam, prueba = nirmatrelvir/ritonavir más midazolam, referencia = midazolam. El midazolam es un sustrato índice para el CYP3A4. Para el dabigatrán, prueba = nirmatrelvir/ritonavir más dabigatrán, referencia = dabigatrán. El dabigatrán es un sustrato índice para la P-gp. Para la rosuvastatina, prueba = nirmatrelvir/ritonavir más rosuvastatina, referencia = rosuvastatina. La rosuvastatina es un sustrato índice para la OATP1B1.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP):

- El nirmatrelvir es un inhibidor reversible y dependiente del tiempo del CYP3A, pero no un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. El nirmatrelvir es un inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9 y 3A4, pero existe un riesgo mínimo de interacciones farmacocinéticas derivadas de la inducción de estas enzimas CYP a la dosis terapéutica propuesta.
- El ritonavir es un sustrato de CYP2D6 y CYP3A. El ritonavir es un inductor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A.

Sistemas de transportadores: el nirmatrelvir es un inhibidor de la P-gp y la OATP1B1. El nirmatrelvir es un sustrato para la P-gp, pero no para la BCRP, la MATE1, la MATE2K, la NTCP, la OAT1, la OAT2, la OAT3, la OCT1, la OCT2, la PEPT1, la OATP1B1, la OATP1B3, la OATP2B1 o la OATP4C.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (M^{pro}) del SARS-CoV-2, también denominada proteasa similar a la 3C (3CL^{pro}) o proteína no estructural 5 (nsp5). La inhibición de la M^{pro} del SARS-CoV-2 la incapacita para procesar las poliproteínas virales pp1a y pp1ab, lo que impide la replicación

viral. El nirmatrelvir inhibió la actividad de la M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante en un ensayo bioquímico con un valor K_i de 3,1 nM y un valor IC₅₀ de 19.2 nM. Se descubrió que el nirmatrelvir se une directamente al sitio activo de la M^{pro} del SARS-CoV-2 mediante cristalografía de rayos X.

Actividad antiviral

Actividad antiviral en cultivos celulares

El nirmatrelvir mostró actividad antiviral contra la infección por el SARS-CoV-2 (aislado USA-WA1/2020) de células epiteliales bronquiales humanas normales diferenciadas (dNHBE) con valores de EC₅₀ y EC₉₀ de 62 nM (31 ng/ml) y 181 nM (90 ng/ml), respectivamente, después de 3 días de exposición al fármaco.

Se evaluó la actividad antiviral del nirmatrelvir contra las subvariantes omicrón BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.11, XBB.1.5, EG.5 y JN.1 en células Vero E6-TMPRSS2 en presencia de un inhibidor de la P-gp. El nirmatrelvir tuvo una mediana del valor de EC₅₀ de 88 nM (rango: 39-146 nM) contra las subvariantes omicrón, lo que refleja cambios del valor de EC₅₀ ≤1.8 veces en relación con el aislado USA-WA1/2020.

Además, se evaluó la actividad antiviral del nirmatrelvir contra las variantes alfa, beta, gamma, delta, lambda, mu y omicrón BA.1 del SARS-CoV-2 en células Vero E6 P-gp inactivadas. El nirmatrelvir tuvo una mediana del valor de EC₅₀ de 25 nM (intervalo: 16-141 nM). La variante beta fue la menos susceptible de las probadas, con un cambio del valor de EC₅₀ de 3.7 veces en relación con USA-WA1/2020. Las demás variantes presentaron cambios en los valores de EC₅₀ ≤1,1 veces en relación con USA-WA1/2020.

Actividad antiviral clínica

En el ensayo clínico EPIC-HR, en el que participaron sujetos infectados principalmente por la variante delta del SARS-CoV-2, el tratamiento con PAXLOVID se asoció a una mediana de descenso de 0.83 log₁₀ copias/ml mayor en los niveles de excreción de ARN viral en muestras nasofaríngeas hasta el día 5 (conjunto de análisis mITT1, todos los sujetos tratados con inicio de síntomas ≤5 días que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con mA b terapéutico contra la COVID-19); se observaron resultados similares en el conjunto de análisis mITT2 (todos los sujetos tratados con inicio de síntomas a los ≤5 días). En el ensayo EPIC-SR, que incluyó a sujetos infectados con las variantes delta (79 %) u omicrón (19 %) del SARS-CoV-2, el tratamiento con PAXLOVID se asoció con una mediana de descenso superior de 1.05 log₁₀ copias/ml en los niveles de excreción de ARN viral en muestras nasofaríngeas hasta el día 5; se observaron descensos similares en los sujetos infectados con las variantes delta u omicrón. El grado de reducción de los niveles de ARN viral en relación con el placebo después de 5 días de tratamiento con PAXLOVID fue similar entre los sujetos de alto riesgo no vacunados en EPIC-HR y los sujetos de alto riesgo vacunados en EPIC-SR.

Resistencia antiviral

En cultivo celular y ensayos bioquímicos

Los residuos de M^{pro} del SARS-CoV-2 potencialmente asociados con la resistencia al nirmatrelvir se han identificado utilizando una variedad de métodos, incluidas la selección de resistencia al SARS-CoV-2, pruebas de virus SARS-CoV-2 recombinantes con sustituciones en M^{pro} y ensayos bioquímicos con M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante que contiene sustituciones de aminoácidos. En la tabla 7 se indican las sustituciones en M^{pro} y las combinaciones de sustituciones en M^{pro} que se han observado en el SARS-CoV-2 bajo la presión selectiva del nirmatrelvir en cultivo celular. Las sustituciones en M^{pro} individuales se enumeran independientemente de si se produjeron solas o en combinación con otras sustituciones en M^{pro}. Observe que

las sustituciones S301P y T304I de M^{pro} se solapan con las posiciones P6 y P3 del sitio de escisión nsp5/nsp6 situado en el extremo C-terminal de M^{pro}. Las sustituciones en otros sitios de escisión de M^{pro} no se han asociado con la resistencia al nirmatrelvir en cultivo celular. Se desconoce el significado clínico de estas sustituciones.

Tabla 7: Sustituciones de aminoácidos en la M^{pro} del SARS-CoV-2 seleccionadas por el nirmatrelvir en cultivo celular^a

Sustituciones simples (Cambio en veces del valor de EC ₅₀ en cultivo celular)	T21I (1.1-4.8), S46F (ND), L50F (1.2-4.2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (4.1), S144A (2.2-5.3), C160F (2.1), E166A (3.3), E166V (25-288), L167F (1.9-2.5), T169I (ND), H172Y (15), A173V (0.9-2.3), V186A (ND), R188G (ND), A191V (0.7-1.5), A193P (ND), P252L (5.9), S301P (ND) y T304I (1.4-5.5).
≥2 sustituciones (Cambio en veces del valor de EC ₅₀ en cultivo celular)	T21I+S144A (9.4), T21I+E166V (83-250), T21I+A173V (3.1-8.9), T21I+T304I (3.0-7.9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5.9), T135I+T304I (3.8), F140L+A173V (10-17), H172Y+P252L (ND), A173V+T304I (5.8-20), T21I+L50F+A193P+S301P (29), T21I+S144A+T304I (11-28), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28-29), T21I+A173V+T304I (15-16) y L50F+F140L+L167F+T304I (43-55).

Abreviatura: ND = sin datos.

a. Los rangos de cambio en veces del valor de EC₅₀ se muestran en los casos en los que se han notificado múltiples puntos de datos.

En la tabla 8 se indican las sustituciones en M^{pro} y las combinaciones de sustituciones en M^{pro} que se ha descubierto que reducen la actividad del nirmatrelvir ≥3 veces (basándose en los valores de IC₅₀ o K_i) en ensayos bioquímicos utilizando M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante. Tenga en cuenta que estas sustituciones en M^{pro} fueron diseñadas en laboratorio y la mayoría no se observaron en sujetos tratados con PAXLOVID en ensayos clínicos. Además, según las bases de datos de secuencias públicas, la mayoría de estas sustituciones no se han observado en aislados clínicos o se han observado, pero con frecuencias acumulativas globales ≤0.002 %. Por lo tanto, la relevancia clínica de estas sustituciones no está clara. Las siguientes sustituciones en M^{pro} y combinaciones de sustituciones en M^{pro} surgieron en cultivo celular en presencia de nirmatrelvir, pero confirieron una actividad del nirmatrelvir <3 veces menor en ensayos bioquímicos: T21I, S46F, L50F, P108S, T135I, C160F, T169I, V186A, A191V, A193P, P252L, S301P, T304I, T21I+T304I y L50F+T304I.

Tabla 8: Sustituciones de aminoácidos en la M^{pro} del SARS-CoV-2 que reducen la actividad del nirmatrelvir ≥ 3 veces en ensayos bioquímicos

Sustituciones simples (Cambio en veces del valor IC ₅₀ /K _i en el ensayo bioquímico)	Y54A/C (3.0-25), F140A/L/S (1.2-230), G143S (3.6-148), S144A/F/G/M/W/Y (1.2-76), S144D/E/H/Q/T/V (81-480), S144K/L/P/R (1,165->5,319), H164N (1.9-6.7), M165D/F/G/T (5.7-51), M165H/K/P/R/W (>384), M165Y (3,838), E166A/G/K/L/Q (4.5-77), E166D/H/I/N/V/Y (143-708), E166R/V (>1,538-7,700), L167F (1.4-4.5), P168del (4.5-9.3), H172D/F/G/K/Q/Y (10-91), H172A/C/E/M/N/R/V/Y (114-858), H172I/L/S/T (1,172-6,740), A173S/V (4.1-52), R188G (38), Q189E/K (1.6-16), Q192A/C/D/E/F/G/H/I/K/L/P/R/S/T/V/W (5.0-61), Q192Y (>384), A260V, (0.6-3.3) y V297A (3.0).
≥2 sustituciones (Cambio en veces del valor IC ₅₀ /K _i en el ensayo bioquímico)	T21I+S144A (20), T21I+E166V (120-11,000), T21I+A173V (15), L50F+E166V (100-4,500), T135I+T304I (5.1), F140L+A173V (95), S144A+T304I (28), E166V+L232R (5,700), P168del+A173V (170-536), H172Y+P252L (180), A173V+T304I (28), T21I+S144A+T304I (51), T21I+A173V+T304I (55), L50F+E166A+L167F (52-180), T21I+L50F+A193P+S301P (7.3), L50F+F140L+L167F+T304I (190) y T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28).

En ensayos clínicos

Las sustituciones emergentes del tratamiento se evaluaron entre los sujetos de los ensayos clínicos EPIC-HR/SR con datos de secuencia disponibles tanto en la visita inicial como en las posteriores (n = 907 sujetos tratados con PAXLOVID, n = 946 sujetos tratados con placebo). Los cambios de aminoácidos en la M^{pro} del SARS-CoV-2 se clasificaron como sustituciones emergentes del tratamiento con PAXLOVID si se producían en la misma posición de aminoácidos en 3 o más sujetos tratados con PAXLOVID y eran ≥ 2.5 veces más frecuentes en los sujetos tratados con PAXLOVID que en los tratados con placebo. Se observaron las siguientes sustituciones en M^{pro} emergentes del tratamiento con PAXLOVID: T98I/R/del (n = 4), E166V (n = 3) y W207L/R/del (n = 4). En los ensayos bioquímicos, las sustituciones T98I y W207L/R no afectaron la actividad del nirmatrelvir (los cambios del valor K_i fueron de 0.3 y 0.7/0.3 veces, respectivamente), mientras que la sustitución E166V (que se produce en un residuo de contacto M^{pro}-nirmatrelvir) redujo la actividad del nirmatrelvir entre 187 y 7,700 veces. Dentro de los sitios de escisión de M^{pro}, se observaron las siguientes sustituciones de PAXLOVID surgidas del tratamiento: A5328S/V (n = 7) y S6799A/P/Y (n = 4). Estas sustituciones del sitio de escisión no se asociaron con la coocurrencia de ninguna sustitución en M^{pro} específica. En un ensayo de replicón en cultivo celular, las sustituciones A5328S/V y S6799A no afectaron a la actividad del nirmatrelvir (los cambios del valor de EC₅₀ fueron de 0.3/0.2 y 0.7 veces, respectivamente).

Ninguna de las sustituciones emergentes del tratamiento enumeradas anteriormente en M^{pro} o los sitios de escisión de M^{pro} ocurrieron en sujetos tratados con PAXLOVID que experimentaron hospitalización. Por lo tanto, se desconoce el significado clínico de estas sustituciones.

Rebote del ARN viral y sustituciones emergentes del tratamiento

EPIC-HR y EPIC-SR no se diseñaron para evaluar el rebote de la COVID-19; se realizaron análisis exploratorios para evaluar la relación entre el uso de PAXLOVID y el rebote en los niveles de excreción de ARN viral.

Se observaron aumentos posteriores al tratamiento en los niveles de excreción de ARN del SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas el día 10 y/o el día 14 en un subconjunto de receptores de PAXLOVID y placebo en EPIC-HR y EPIC-SR, independientemente de los síntomas de la COVID-19. La frecuencia de detección del rebote del ARN viral después del tratamiento varió en función de los parámetros de análisis, pero en general fue similar entre los receptores de PAXLOVID y de placebo. Un porcentaje similar o menor de receptores de placebo en comparación con los receptores de PAXLOVID tuvieron resultados de ARN viral nasofaríngeo <límite inferior de cuantificación (LLOQ) en todos los puntos temporales del estudio, tanto en el período de tratamiento como en el posterior.

En EPIC-HR, de 59 sujetos tratados con PAXLOVID identificados con rebote de ARN viral postratamiento y con datos de secuencias virales disponibles, se detectaron sustituciones emergentes del tratamiento en M^{pro} potencialmente reductoras de la actividad de nirmatrelvir en 2 (3 %) sujetos, incluidos E166V en 1 sujeto y T304I en 1 sujeto. Ambos sujetos tenían niveles de excreción de ARN viral <LLOQ en el día 14.

El rebote del ARN viral después del tratamiento no se asoció con el resultado clínico primario de hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 después del ciclo único de 5 días de tratamiento con PAXLOVID. Se desconoce la relevancia clínica de los aumentos del ARN viral después del tratamiento con PAXLOVID o placebo.

Resistencia cruzada

No se esperan resistencias cruzadas entre el nirmatrelvir y el remdesivir o cualquier otro agente anti-SARS-CoV-2 con mecanismos de acción diferentes (es decir, agentes que no sean inhibidores de la M^{pro}).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Nirmatrelvir

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nirmatrelvir.

El nirmatrelvir dio negativo en cuanto a actividad mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de micronúcleos *in vitro* con células linfoblastoides humanas TK6 y los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administró nirmatrelvir por vía oral a ratas macho y hembra en dosis de 60, 200 o 1,000 mg/kg/día una vez al día, 14 días antes del apareamiento, durante toda la fase de apareamiento y hasta el DG 6 para las hembras y hasta un total de 32 dosis para los machos. No se observaron efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día, que dio lugar a una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 5 veces superior a la exposición con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos.

Ritonavir

Se han realizado estudios de carcinogenicidad del ritonavir en ratones y ratas. En ratones macho, con niveles de 50, 100 o 200 mg/kg/día, se produjo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia tanto de adenomas como de adenomas y carcinomas combinados en el hígado. Sobre la base de las mediciones del ABC, la exposición a la dosis alta fue aproximadamente 25 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. No se observaron efectos carcinogénicos en las hembras hasta la dosis más alta probada, que dio lugar a una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 25 veces superior a la exposición en seres humanos con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos. En ratas a las que se les administraron a niveles de 7, 15 o 30 mg/kg/día, no se observaron efectos cancerígenos. En este estudio, la exposición a la dosis alta fue aproximadamente 5 veces superior a la exposición en seres humanos con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos.

Se determinó que el ritonavir era negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma en ratón, la prueba de micronúcleos en ratón y los ensayos de anomalía cromosómica en linfocitos humanos.

El ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas con exposiciones al fármaco aproximadamente 18 (machos) y 27 (hembras) veces superiores a la exposición para seres humanos con la dosis aprobada de PAXLOVID para seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia en sujetos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave (EPIC-HR)

EPIC-HR (NCT04960202) fue un ensayo de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más y al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de progresión a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, tabaquismo actual, enfermedad inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión, anemia falciforme, trastornos del neurodesarrollo, cáncer activo, dependencia de tecnología relacionada con la medicina o tenían 60 años o más independientemente de las comorbilidades. Se incluyeron en el estudio sujetos con un inicio de los síntomas de la COVID-19 ≤ 5 días. Los sujetos fueron aleatorizados (1:1) para recibir PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. El ensayo excluyó a los individuos con antecedentes de infección por COVID-19 o vacunación previa y excluyó a los individuos que tomaban algún medicamento con interacciones farmacológicas clínicamente significativas con PAXLOVID. El criterio de valoración primario de eficacia fue la proporción de sujetos con hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. El análisis se llevó a cabo en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT) [todos los sujetos tratados con inicio de los síntomas a los ≤ 3 días que al inicio del estudio no recibían ni se esperaba que recibieran tratamiento con el anticuerpo monoclonal (mAb) terapéutico contra la COVID-19], el conjunto de análisis por mITT1 (todos los sujetos tratados con inicio de síntomas a los ≤ 5 días que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con mAb terapéutico contra la COVID-19), y el conjunto de análisis por mITT2 (todos los sujetos tratados con inicio de síntomas a los ≤ 5 días).

Un total de 2,113 sujetos fueron aleatorizados para recibir PAXLOVID o placebo. Al inicio del estudio, la media de edad era de 45 años; el 51 % eran hombres; el 71 % eran blancos, el 15 % eran asiáticos, el 9 % eran indígenas americanos o nativos de Alaska, el 4 % eran negros o afroamericanos y el 1 % no se conocía o no se informó; el 41 % eran hispanos o latinos; el 67 % de los sujetos habían iniciado los síntomas ≤ 3 días antes del inicio del tratamiento del estudio; el 49 % de los sujetos eran serológicamente negativos al inicio del estudio; el ARN viral basal medio (DE) en muestras nasofaríngeas fue de $4.71 \log_{10}$ copias/ml (2.89); el 27 % de los sujetos tenían un ARN viral basal de $\geq 10^7$ (\log_{10} copias/ml); el 6 % de los sujetos habían recibido o se esperaba que recibieran tratamiento con el anticuerpo monoclonal terapéutico contra la COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis por mITT y mITT1.

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio estaban equilibradas entre los grupos de PAXLOVID y placebo.

Las proporciones de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso fueron del 2.0 % en el grupo de PAXLOVID y del 4.2 % en el grupo de placebo.

En la tabla 9 se proporcionan los resultados del criterio de valoración primario en la población del análisis por mITT1. Para el criterio de valoración primario, la reducción del riesgo relativo en la población del análisis por mITT1 para PAXLOVID en comparación con placebo fue del 86 % (IC del 95 %: 72 %, 93 %).

Tabla 9: Hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 en adultos no hospitalizados con COVID-19 (conjunto de análisis por mITT1): EPIC-HR

	PAXLOVID (N = 977)	Placebo (N = 989)
Hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28		
n (%)	9 (0.9 %)	64 (6.5 %)
Reducción en relación con el placebo ^a (IC del 95%), %	-5.6 (-7.3, -4.0)	
Hospitalización relacionada con COVID-19 hasta el día 28, %	9 (0.9 %)	63 (6.4 %)
Mortalidad por todas las causas hasta el día 28 ^b , %	0	12 (1.2 %)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; mAb = anticuerpo monoclonal; mITT1 = intención de tratar modificada 1 (todos los sujetos tratados con inicio de los síntomas a los ≤5 días que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con mAb terapéutico contra la COVID-19).

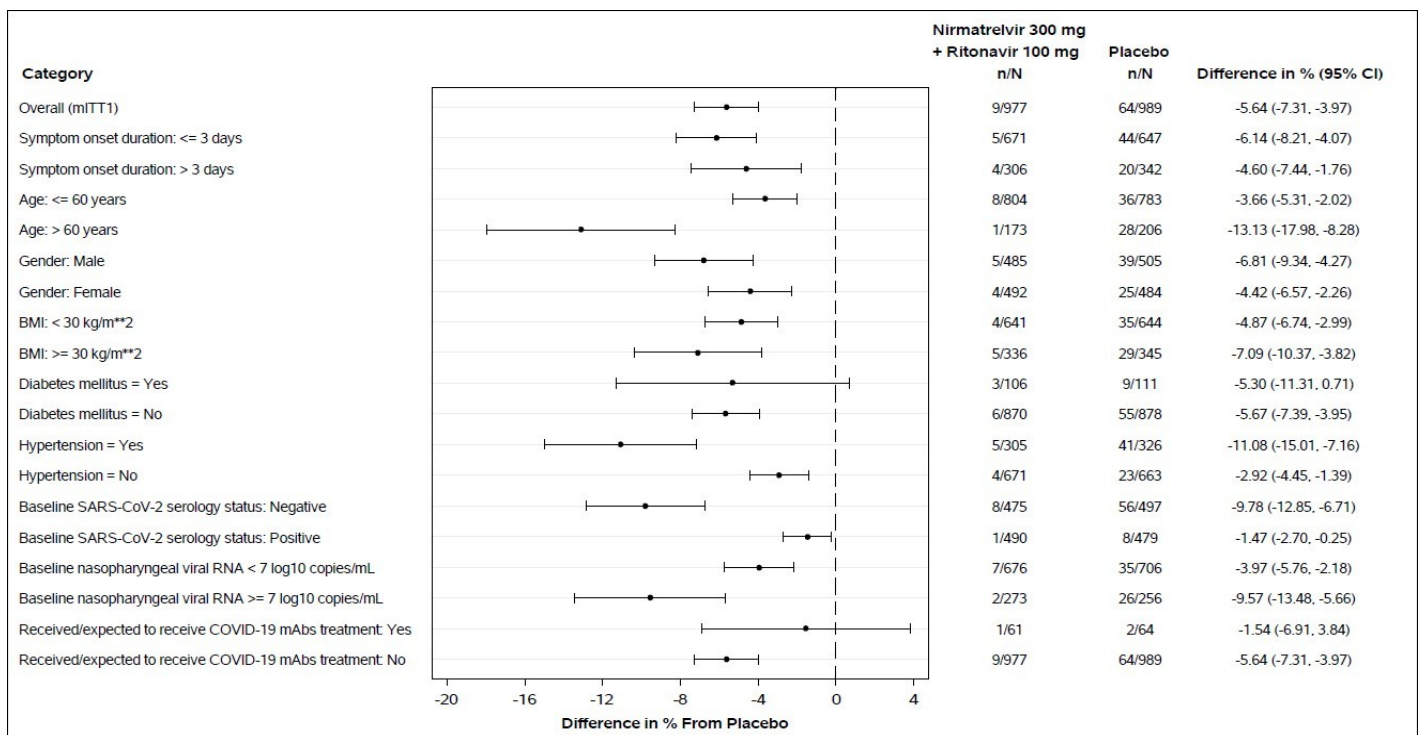
La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 754 sujetos en la población por mITT. La reducción del riesgo estimada fue del -6.5 % con un IC del 95 % de (-9.3 %, -3.7 %) y un valor de *p* bilateral <0.0001.

- La proporción acumulativa estimada de sujetos hospitalizados o fallecidos en el día 28 se calculó para cada grupo de tratamiento mediante el método de Kaplan-Meier, en el que los sujetos sin estado de hospitalización y fallecimiento hasta el día 28 fueron objeto de censura en el momento de la interrupción del estudio.
- Para el criterio de valoración secundario de mortalidad por todas las causas hasta la semana 24, hubo 0 y 15 (1 %) eventos en el grupo de PAXLOVID y el grupo de placebo, respectivamente.

Se observaron resultados consistentes en las poblaciones de análisis por mITT y mITT2.

Se han observado tendencias similares en los subgrupos de sujetos (véase la figura 1).

Figura 1: Análisis de subgrupos de adultos con COVID-19 dosificados en el plazo de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas, con hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28:



Abreviaturas: IMC = índice de masa corporal; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; mAb = anticuerpo monoclonal; mITT = intención de tratar modificada; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; N = número de sujetos en la categoría del conjunto de análisis.

Todas las categorías se basan en la población por mITT1, excepto para el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la COVID-19, que se basa en la población por mITT2. La seropositividad se definió si los resultados eran positivos en el ensayo Elecsys anti-SARS-CoV-2 S o Elecsys anti-SARS-CoV-2 (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.

Entre los sujetos que eran seropositivos al SARS-CoV-2 al inicio del estudio, 1/490 (0.2 %) receptores de PAXLOVID frente a 8/479 (1.7 %) receptores de placebo cumplieron el criterio de valoración primario de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con la COVID-19 hasta el día 28 [reducción relativa al placebo -1.47 % (-2.70 %, -0.25 %)].

14.2 Ensayo en sujetos no vacunados, sin un factor de riesgo de progresión a COVID-19 grave o sujetos con esquema de vacunación completo contra la COVID-19 con al menos un factor de progresión a COVID-19 grave (EPIC-SR)

PAXLOVID no está indicado para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes sin un factor de riesgo de progresión a COVID-19 grave.

EPIC-SR (NCT05011513) fue un ensayo de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más con inicio de los síntomas de la COVID-19 de ≤ 5 días, que estaban en riesgo estándar de progresión a enfermedad grave. El ensayo incluyó sujetos no vacunados previamente, sin factores de riesgo de progresión a enfermedad grave o sujetos con esquema de vacunación completo contra la COVID-19 (es decir, que completaron una serie de vacunación primaria) con al menos 1 de los factores de riesgo de progresión a enfermedad grave definidos en EPIC-HR. Hasta la fecha de cierre de la base de datos del 19 de diciembre de 2021, un total de 1,075 sujetos fueron aleatorizados (1:1) para recibir PAXLOVID o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días; de ellos, el 59 % eran sujetos de alto riesgo con esquema de vacunación completo.

El criterio de valoración primario en este ensayo, la diferencia en el tiempo hasta el alivio sostenido de todos los signos y síntomas objetivo de la COVID-19 hasta el día 28 entre los receptores de PAXLOVID en comparación con los de placebo, no se cumplió.

En un análisis exploratorio del subgrupo de sujetos con esquema de vacunación completo con al menos 1 factor de riesgo de progresión a enfermedad grave, se observó una reducción numérica no estadísticamente significativa en relación con el placebo para el criterio de valoración secundario de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con la COVID-19 hasta el día 28.

14.3 Ensayo de profilaxis posterior a la exposición

PAXLOVID no está indicado para la profilaxis posterior a la exposición al COVID-19.

En un ensayo doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo, se evaluó la eficacia de PAXLOVID cuando se administró durante 5 o 10 días como profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19. Los sujetos elegibles eran adultos asintomáticos de 18 años o más que eran negativos al SARS-CoV-2 al inicio y que vivían en el mismo hogar con individuos sintomáticos con un diagnóstico reciente de SARS-CoV-2. Un total de 2,736 sujetos fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir PAXLOVID por vía oral cada 12 horas durante 5 días, PAXLOVID por vía oral cada 12 horas durante 10 días o el placebo.

El criterio de valoración primario de este ensayo no se cumplió. El criterio de valoración primario fue la reducción del riesgo entre los regímenes de 5 y 10 días de PAXLOVID en comparación con el placebo en la proporción de sujetos que desarrollaron una infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR o RAT hasta el día 14 y que tuvieron un resultado negativo de RT-PCR para SARS-CoV-2 al inicio del estudio.

La proporción de sujetos que tuvieron eventos hasta el día 14 fue del 2.6 % para el régimen de PAXLOVID de 5 días, del 2.4 % para el régimen de PAXLOVID de 10 días y del 3.9 % para el placebo. No hubo una reducción del riesgo estadísticamente significativa en comparación con el placebo ni para el tratamiento de 5 días ni para el de 10 días de PAXLOVID.

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Presentación

PAXLOVID son comprimidos de nirmatrelvir coenvasados con comprimidos de ritonavir. Se suministra en tres envases de dosis diferentes.

Los comprimidos de nirmatrelvir y los comprimidos de ritonavir se suministran en cavidades de blíster separadas dentro de la misma tarjeta de blíster a prueba de niños.

Envase de dosis	Contenido	NDC	Descripción
300 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	Cada caja contiene: 30 comprimidos repartidos en 10 blísteres	0069-5045-30	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, en forma de cápsula, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
		O	
		0069-5321-30	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, en forma de cápsula, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
	Cada tarjeta blíster contiene: 2 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 1 comprimido de ritonavir (100 mg)	0069-5045-06	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, en forma de cápsula, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
		O	
		0069-5321-03	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación

			<p>inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra.</p> <p>Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con la inscripción “NK” en bajo relieve en una cara.</p>
--	--	--	--

Envase de dosis	Contenido	NDC	Descripción
150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	Cada caja contiene: 20 comprimidos repartidos en 10 blísteres	0069-5317-20	<p>Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra.</p> <p>Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con la inscripción “NK” en bajo relieve en una cara.</p>
		O	
		0069-5434-20	<p>Nirmatrelvir comprimidos (o “Comprimidos de nirmatrelvir”): Comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados y de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra.</p> <p>Ritonavir comprimidos (o “Comprimidos de ritonavir”): Comprimidos recubiertos con película, en forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.</p>
	Cada tarjeta blíster contiene: 1 comprimido de nirmatrelvir (150 mg) y 1 comprimido de ritonavir (100 mg)	0069-5317-02	<p>Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra.</p> <p>Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con la inscripción “NK” en bajo relieve en una cara.</p>
		O	
		0069-5434-02	<p>Nirmatrelvir comprimidos (o “Comprimidos de nirmatrelvir”): Comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados y de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en el relieve en una cara y “3CL” en la otra. Ritonavir</p>

			comprimidos (o “Comprimidos de ritonavir): forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
--	--	--	---

Envase de dosis	Contenido	NDC	Descripción	
300 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir (Día 1) 150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir (Día 2-5)	Cada caja contiene: 11 comprimidos en 1 tarjeta blíster	0069-0521-11	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en el otro lado. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con la inscripción “NK” en bajo relieve en una cara.	
		O		
			0069-5450-11	Nirmatrelvir comprimidos (o “Comprimidos de nirmatrelvir”): Comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados y de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Ritonavir comprimidos (o “Comprimidos de ritonavir): Comprimidos recubiertos con película, en forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con la inscripción “H” en bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
	Cada tarjeta blíster contiene: 6 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg) y 5 comprimidos de ritonavir (100 mg)		0069-0521-11	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata, ovalados, de color rosa, con la inscripción “PFE” en bajo relieve en una cara y “3CL” en la otra. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco, con la inscripción “NK” en bajo relieve en una cara.
		O		
				0069-5450-11

			bajo relieve en una cara y “R9” en la otra.
--	--	--	---

Conservación y manipulación

Conservar a temperatura ambiente controlada USP de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten oscilaciones a temperaturas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Interacciones farmacológicas

Informar a los pacientes que PAXLOVID puede interactuar con ciertos medicamentos y está contraindicado para su uso con determinados fármacos; por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica acerca del uso de cualquier medicamento con o sin receta o productos a base de hierbas [véase *Advertencia especial, Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes que se han notificado casos de anafilaxia, reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de PAXLOVID. Se debe recomendar que suspendan inmediatamente el medicamento y que informen a su proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otras reacciones cutáneas, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, lengua, cara, opresión en la garganta, ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal moderada

Para garantizar una administración de la dosis adecuada en pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe indicar a dichos pacientes que tomen un comprimido de nirmatrelvir de 150 mg con un comprimido de ritonavir de 100 mg juntos **dos veces al día** durante 5 días [véase *Dosis y administración (2.3)*].

Insuficiencia renal grave (incluidos pacientes que requieren hemodiálisis)

Para garantizar una administración de la dosis adecuada en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren hemodiálisis, se debe indicar a los pacientes que tomen dos comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir con un comprimido de 100 mg de ritonavir juntos **una vez el día 1**, seguidos de un comprimido de 150 mg de nirmatrelvir con un comprimido de 100 mg de ritonavir juntos **una vez al día los días 2 a 5**. Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. En los días en que los pacientes se sometan a hemodiálisis, se debe indicar que tomen la dosis de PAXLOVID después de la hemodiálisis [véase *Dosis y administración (2.3)*].

Instrucciones de administración

Informar a los pacientes que tomen PAXLOVID con o sin alimentos aproximadamente a la misma hora cada día según las instrucciones. Se debe indicar a los pacientes que traguen todos los comprimidos de PAXLOVID

enteros y que no los mastiquen, rompan ni trituren. Informar al paciente acerca de la importancia de completar el tratamiento de 5 días y de continuar con el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación viral y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. Si el paciente olvida una dosis de PAXLOVID dentro de las 8 horas siguientes a la hora en que la toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de dosis habitual. Si el paciente olvida una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada [*véase Dosis y administración (2)*].

El etiquetado de este fármaco se pudo haber actualizado. Para consultar la información de prescripción más reciente, visite www.pfizer.com.



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc.

New York, NY 10001

LAB-1523-7.0

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PAXLOVID

(pax-LO-vid)

(comprimidos de nirmatrelvir;

comprimidos de ritonavir)

coenvasado para uso oral

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre PAXLOVID?

PAXLOVID puede interactuar con otros medicamentos y causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales o la muerte. Es importante conocer los medicamentos que no deben tomarse con PAXLOVID.

No tome PAXLOVID si:

- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Alfuzosina○ Amiodarona○ Apalutamida○ Carbamazepina○ Colchicina○ Dihidroergotamina○ Dronedarona○ Eletriptán○ Enzalutamida○ Eplerenona○ Ergotamina○ Fenitoína○ Fenobarbital○ Finerenona○ Flecainida | <ul style="list-style-type: none">○ Flibanserina○ Hierba de San Juan
(<i>Hypericum perforatum</i>)○ Ivabradina○ Lomitapida○ Lovastatina○ Lumacaftor/Ivacaftor○ Lurasidona○ Metilergonovina○ Midazolam (oral)○ Naloxegol○ Pimozida○ Primidona○ Propafenona | <ul style="list-style-type: none">○ Quinidina○ Ranolazina○ Rifampicina○ Rifapentina○ Sildenafil (Revatio®) para la hipertensión arterial pulmonar○ Silodosina○ Simvastatina○ Suzetrigina○ Tolvaptán○ Triazolam○ Ubrogепant○ Voclosporina |
|---|---|---|

Estos no son los únicos medicamentos que pueden causar efectos secundarios graves o potencialmente mortales si se toman con PAXLOVID. PAXLOVID puede aumentar o disminuir los niveles de otros múltiples medicamentos. Es muy importante que informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que está tomando porque pueden ser necesarios análisis de laboratorio adicionales o cambios en la dosis del resto de sus medicamentos durante el tratamiento con PAXLOVID. El proveedor de atención médica también puede informarle sobre los síntomas específicos a los que debe prestar atención y que pueden indicar que necesita suspender o disminuir la dosis de algunos de sus otros medicamentos.

- Si eres alérgico al nirmatrelvir, al ritonavir o a cualquiera de los ingredientes de PAXLOVID. Consulte al final de este prospecto la lista completa de ingredientes de PAXLOVID. Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PAXLOVID?” para conocer los signos y síntomas de las reacciones alérgicas.

¿Qué es PAXLOVID?

PAXLOVID es un medicamento de prescripción utilizado para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en adultos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidas la hospitalización o la muerte. PAXLOVID no está aprobado para su uso como tratamiento previo o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19.

Antes de tomar PAXLOVID, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- Tiene problemas renales. Es posible que necesite una dosis o un esquema de dosis de PAXLOVID diferente.
- Tiene problemas hepáticos, incluida la hepatitis.
- Tiene la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). PAXLOVID puede hacer que algunos medicamentos contra el VIH-1 no funcionen adecuadamente en el futuro.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si PAXLOVID puede dañar al feto. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si está o queda embarazada.
- Está amamantando o planea hacerlo. PAXLOVID puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con PAXLOVID.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con y sin receta médica, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

- El proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar PAXLOVID con otros medicamentos.
- Puede pedir al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con

PAXLOVID.

- No empiece a tomar un nuevo medicamento sin decírselo al proveedor de atención médica.

Informe al proveedor de atención médica si está tomando anticonceptivos combinados (anticonceptivos hormonales). PAXLOVID puede afectar al funcionamiento de sus anticonceptivos hormonales. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar otro método anticonceptivo alternativo eficaz o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con PAXLOVID. Hable con el proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta sobre los métodos anticonceptivos que podrían ser adecuados para usted.

¿Cómo debo tomar PAXLOVID?

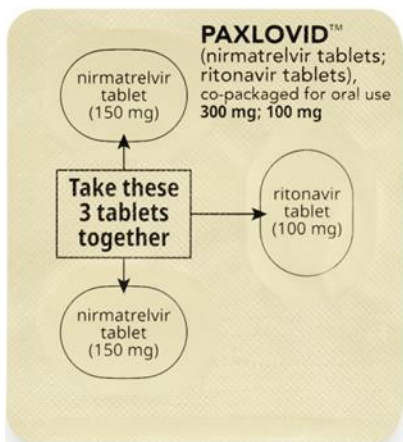
- Tome PAXLOVID exactamente como se lo indique el proveedor de atención médica.
- **PAXLOVID está compuesto de 2 medicamentos: comprimidos de nirmatrelvir y comprimidos de ritonavir. Los 2 medicamentos se toman juntos durante 5 días.**
 - El nirmatrelvir es un comprimido ovalado de color rosa.
 - El ritonavir es un comprimido de color blanco o blanquecino.
- PAXLOVID está disponible en 3 envases de dosis (véanse las **figuras A, B y C** a continuación). El proveedor de atención médica le recetará el envase de dosis de PAXLOVID más adecuado para usted. Siga las instrucciones del envase de dosis que reciba.
- **Si padece una enfermedad renal, es posible que le recete una dosis más baja (véanse las figuras B y C). Hable con el proveedor de atención médica para asegurarse de que recibe el envase de dosis correcto.**

Figura A

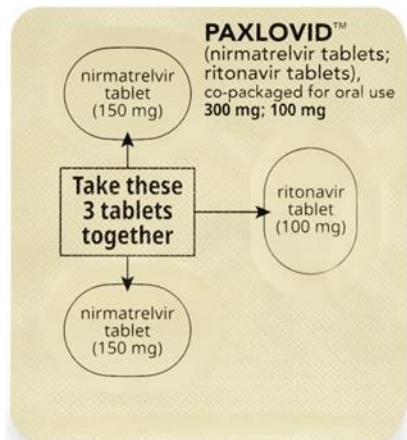
Si le han recetado PAXLOVID en envase de dosis de 300 mg; 100 mg Cada dosis contiene 3 comprimidos que se toman juntos dos veces al día



Cómo tomar PAXLOVID en envase de dosis de 300 mg; 100 mg



Dosis de la mañana:
Tome los 2 comprimidos de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de ritonavir de color blanco a blanquecino juntos.



Dosis a la hora de dormir:
Tome los 2 comprimidos de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de ritonavir de color blanco a blanquecino juntos.



Figura B

Si le han recetado PAXLOVID en envase de dosis de 150 mg; 100 mg
Cada dosis contiene 2 comprimidos que se toman juntos dos veces al día



Cómo tomar PAXLOVID en envase de dosis de 150 mg; 100 mg



Dosis de la mañana:
Tome juntos 1 comprimido de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de color blanco de ritonavir.



Dosis a la hora de dormir:
Tome juntos 1 comprimido de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de color blanco de ritonavir.



Figura C

Si le han recetado PAXLOVID 300 mg; 100 mg (día 1) y 150 mg; 100 mg (días 2 a 5). Cada dosis se toma junta una vez al día; en días de diálisis, tome PAXLOVID después de recibir la diálisis



Cómo tomar PAXLOVID 300 mg; 100 mg (día 1) y 150 mg; 100 mg (días 2-5)

Day 1 (300 mg; 100 mg)
Your first day's dose. Take these 3 tablets together

nirmatrelvir tablet (150 mg)	↔	nirmatrelvir tablet (150 mg)	↔	ritonavir tablet (100 mg)
------------------------------	---	------------------------------	---	---------------------------

NDC 0069-0521-11 **PAXLOVID™** Rx only
(nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged for oral use

nirmatrelvir tablet (150 mg) **Day 2 (150 mg; 100 mg)** ritonavir tablet (100 mg)
← Take these →
2 tablets together

nirmatrelvir tablet (150 mg) **Day 3 (150 mg; 100 mg)** ritonavir tablet (100 mg)
← Take these →
2 tablets together

nirmatrelvir tablet (150 mg) **Day 4 (150 mg; 100 mg)** ritonavir tablet (100 mg)
← Take these →
2 tablets together

nirmatrelvir tablet (150 mg) **Day 5 (150 mg; 100 mg)** ritonavir tablet (100 mg)
← Take these →
2 tablets together

(01)10300590521111
Dist. by Pfizer Labs, Div. of Pfizer Inc., NY, NY 10001
PAXSR-BL

Día 1 (primer día):
Tome juntos los 2 comprimidos de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de color blanco de ritonavir (**parte azul del blíster**).



Días 2-5:
Tome juntos 1 comprimido de color rosa de nirmatrelvir y 1 comprimido de color blanco de ritonavir (**parte rosada del blíster**).



- No saque sus comprimidos de PAXLOVID de la tarjeta blíster antes de estar listo para tomar su dosis.
- Si está tomando PAXLOVID comprimidos **dos veces** al día (figura A o figura B), tome su primera dosis de PAXLOVID por la mañana o a la hora de dormir, en función de cuándo retire su receta o de cómo le indique su proveedor de atención médica. **Tome sus dosis aproximadamente a la misma hora cada día.**
- Si padece una enfermedad renal grave y está tomando comprimidos de PAXLOVID **una vez al día** (figura C), siga las instrucciones sobre la dosis diaria que aparecen en la tarjeta blíster. **Tome su dosis aproximadamente a la misma hora cada día.**
- Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa ni triture los comprimidos.
- Tome PAXLOVID con o sin alimentos.
- No deje de tomar PAXLOVID sin consultar con su proveedor de atención médica, aunque se sienta mejor.
- Si olvida tomar una dosis de PAXLOVID dentro de las 8 horas siguientes a la hora habitual, tómela en cuanto se acuerde. Si olvida una dosis durante más de 8 horas, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis de PAXLOVID al mismo tiempo.
- Si toma demasiado PAXLOVID, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.
- Si está tomando un medicamento que contiene ritonavir o cobicistat para tratar la hepatitis C o la infección por VIH-1, debe seguir tomando su medicamento tal y como se lo haya recetado su proveedor de atención médica.

Hable con su proveedor de atención médica si no se siente mejor o si se siente peor después de 5 días.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PAXLOVID? PAXLOVID

puede causar efectos secundarios graves:

- Durante el tratamiento con PAXLOVID se han producido reacciones alérgicas, incluidas reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Deje de tomar PAXLOVID y busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:
 - Erupción cutánea, urticaria, ampollas o descamación de la piel
 - Problemas para tragar o respirar
 - Llagas dolorosas o úlceras en la boca, nariz, garganta o en la zona genital
 - Opresión en la garganta
 - Ronquera
 - Hinchazón de la boca, los labios, la lengua o la cara
- **Problemas hepáticos.** Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con PAXLOVID:
 - Pérdida de apetito
 - Heces de color pálido
 - Coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos
 - Picor en la piel
 - Orina de color oscuro
 - Dolor en la zona del estómago (abdominal)

Los efectos secundarios más frecuentes de PAXLOVID incluyen: alteración del sentido del gusto (como sabor metálico, amargo) y diarrea.

Otros posibles efectos secundarios son:

- dolor de cabeza
- vómitos
- dolor abdominal
- náuseas
- presión arterial alta
- malestar general

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PAXLOVID. Para más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica para que le aconseje sobre los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar PAXLOVID?

- Guarde PAXLOVID a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).

Mantenga el PAXLOVID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de PAXLOVID.

A veces se recetan medicamentos para fines distintos de los que figuran en el folleto prospecto de información al paciente. No utilice PAXLOVID para una enfermedad para la que no ha sido recetado. No dé PAXLOVID a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlos. Puede pedir al proveedor de atención médica o al farmacéutico más información sobre PAXLOVID que ha sido escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de PAXLOVID?

Principios activos: nirmatrelvir y ritonavir

Principios inactivos del nirmatrelvir: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y estearil fumarato sódico. La película de recubrimiento contiene: hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Principios inactivos del ritonavir: fosfato cálcico dibásico anhidro, dióxido de silicio coloidal, copovidona, estearil fumarato de sodio y monolaurato de sorbitán. La película de recubrimiento puede contener: sílice coloidal anhidra, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato 80, talco y dióxido de titanio.



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc.

New York, NY 10001

LAB-1524-5.0

Para obtener más información, visite www.pfizer.com o llame al 1-800-438-1985.

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisada: 02/2026